

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7668509号
(P7668509)

(45)発行日 令和7年4月25日(2025.4.25)

(24)登録日 令和7年4月17日(2025.4.17)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/4155(2006.01)	A 6 1 K	31/4155
A 6 1 K	31/4178(2006.01)	A 6 1 K	31/4178
A 6 1 K	31/451(2006.01)	A 6 1 K	31/451
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496
請求項の数 27 (全1183頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2019-524943(P2019-524943)	(73)特許権者	510223069
(86)(22)出願日	平成29年11月13日(2017.11.13)		サギメット バイオサイエンシーズ イン
(65)公表番号	特表2019-533714(P2019-533714		コーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4
(43)公表日	令和1年11月21日(2019.11.21)		0 2 , サン マテオ, ボベット ロード
(86)国際出願番号	PCT/US2017/061330		1 5 5 , スイート 3 0 3
(87)国際公開番号	WO2018/089904	(74)代理人	100078282
(87)国際公開日	平成30年5月17日(2018.5.17)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	令和2年10月27日(2020.10.27)	(74)代理人	100113413
審判番号	不服2023-35(P2023-35/J1)		弁理士 森下 夏樹
審判請求日	令和5年1月4日(2023.1.4)	(74)代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号	15/349,960	(74)代理人	100181641
(32)優先日	平成28年11月11日(2016.11.11)		弁理士 石川 大輔
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	230113332
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 脂質合成の複素環式モジュレーター

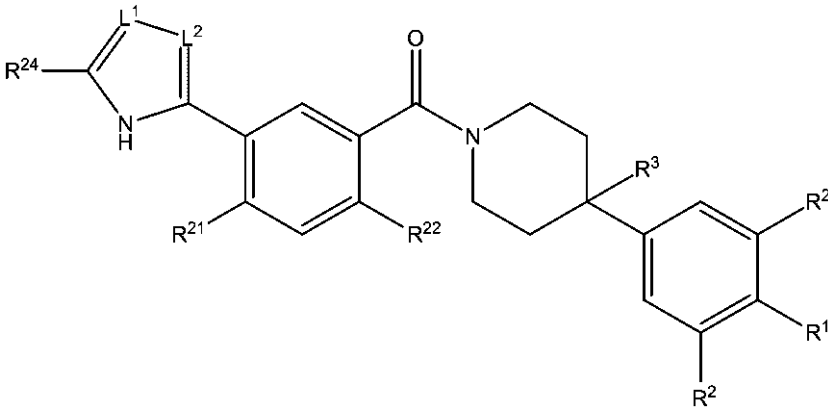
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

脂肪性肝疾患を処置することを、それを必要とする対象に行うための組成物であって、

(a) 式 (IX)

【化2065】



(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C

5 シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み;

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており;

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり;

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり;

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み;

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり;

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0 または 1 であり;

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み;

L^1 は、 CR^{23} または N であり;

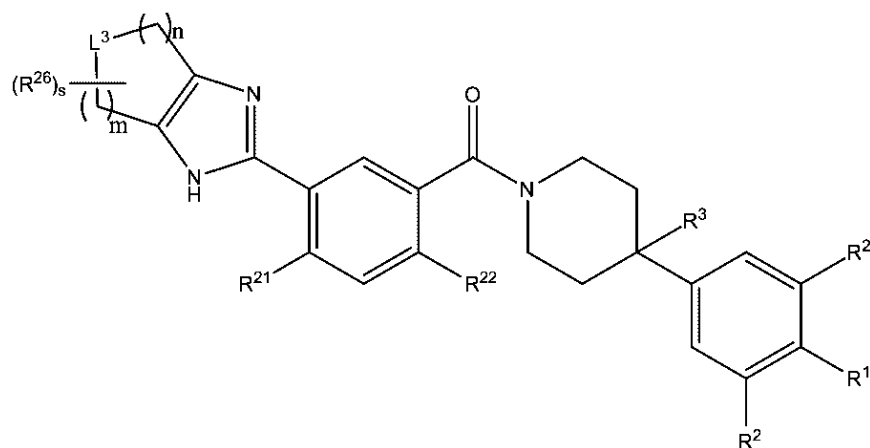
L^2 は、CH または N であり;

L^1 または L^2 のうちの少なくとも 1 つは、N であり;

R^{23} は、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩; または

(b) 式 (X) :

【化 2066】



(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み;

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており;

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり;

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり;

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり;

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、-

O — (C₁ ~ C₄ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または — C(O) — N(R⁶⁰¹)₂ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

C₃ ~ C₅ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

各 R⁵⁰ は、独立して、H、— C(O) — O_t — (C₁ ~ C₄ 直鎖または分枝鎖アルキル)、— C(O) — O_t — (C₃ ~ C₅ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する — C₃ ~ C₅ 環式アルキル、— C(O) — N(R⁵⁰¹)₂、または C₁ ~ C₄ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

C₃ ~ C₅ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ~ C₄ 直鎖または分枝鎖アルキル、または C₃ ~ C₅ シクロアルキルであり、この場合、C₃ ~ C₅ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²² は、H、ハロゲン、C₁ ~ C₂ アルキルであり；

各 R²⁶ は、独立して、— OH、— CN、ハロゲン、C₁ ~ C₄ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、— (C₁ ~ C₄ アルキル)_t — O_t — (C₃ ~ C₅ シクロアルキル)、— (C₁ ~ C₄ アルキル)_t — O — (C₁ ~ C₄ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、— C(O) — O_t — (C₁ ~ C₄ アルキル)、または — C(O) — N(R⁵⁰¹)₂ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

C₃ ~ C₅ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

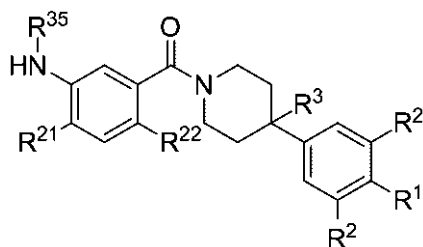
s は、0、1 または 2 であり；

各 R⁶⁰¹ 及び R⁵⁰¹ は、独立して、H または C₁ ~ C₄ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

ここで、R²⁶、R⁶⁰、R⁵⁰、R⁵⁰¹ 及び R⁶⁰¹ のうちの 2 つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、R²⁶、R⁶⁰、R⁵⁰、R⁵⁰¹ 及び R⁶⁰¹ のうちの 2 つは、2 つの R²⁶、2 つの R⁶⁰、2 つの R⁵⁰、2 つの R⁵⁰¹ または 2 つの R⁶⁰¹ であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化 2067】



(VI-J)

(式中、

R¹ は、H、— CN、ハロゲン、C₁ ~ C₄ 直鎖または分枝鎖アルキル、— O — (C₃ ~ C₅ シクロアルキル)、または — O — (C₁ ~ C₄ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

C₃ ~ C₅ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹ が H でも — CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、H、ハロゲンまたは C₁ ~ C₄ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³ は、H、— OH またはハロゲンであり；

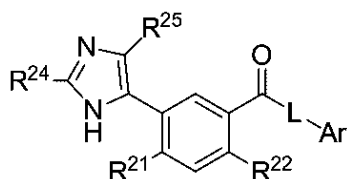
R²¹ は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または（
d）式（XII）：

【化2068】



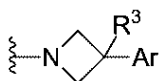
10

（XII）

（式中、

$L-Ar$ は、

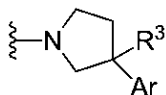
【化2069】



20

、

【化2070】



または

【化2071】

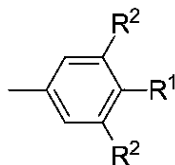


30

であり；

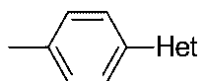
Ar は、

【化2072】



、

【化2073】

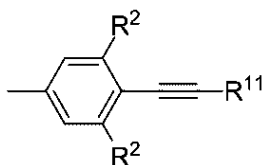


、

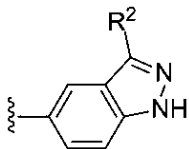
40

50

【化2074】



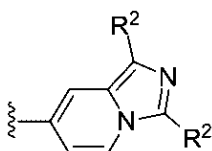
【化2075】



10

または

【化2076】



20

であり；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

30

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₆シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

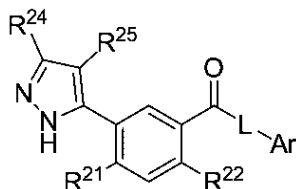
40

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁵は、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₂アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

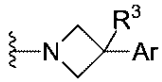
(e) 式(XIII)：

【化2077】

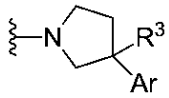


50

(X I I I)
(式中、
L - A r は、
【化 2 0 7 8】

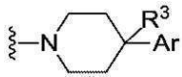


、
【化 2 0 7 9】



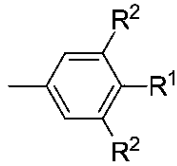
10

または
【化 2 0 8 0】

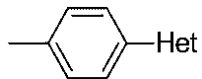


であり；
A r は、
【化 2 0 8 1】

20

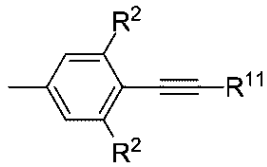


、
【化 2 0 8 2】



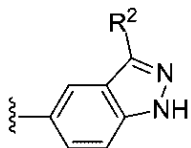
30

、
【化 2 0 8 3】



、
【化 2 0 8 4】

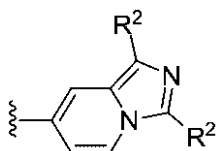
40



または

50

【化2085】



であり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

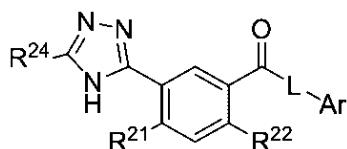
各tは、独立して、0または1であり；

各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（XIV）：

【化2086】

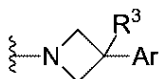


（XIV）

（式中、

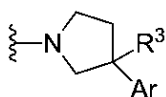
L-Arは、

【化2087】



、

【化2088】



または

10

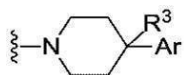
20

30

40

50

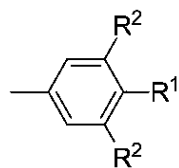
【化 2 0 8 9】



であり；

A r は、

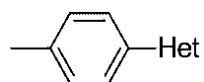
【化 2 0 9 0】



10

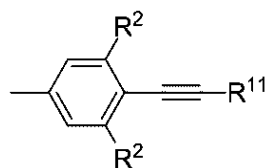
、

【化 2 0 9 1】



、

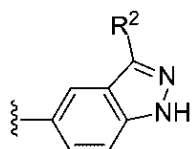
【化 2 0 9 2】



20

、

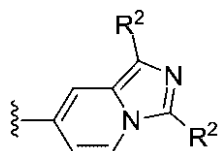
【化 2 0 9 3】



30

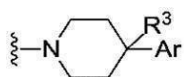
または

【化 2 0 9 4】



であり、ただし、L - A r が

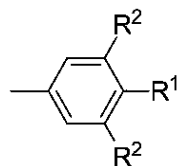
【化 2 0 9 5】



40

であるとき、A r は

【化 2 0 9 6】



50

ではなく；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3\sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1\sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_3\sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1\sim C_2$ アルキルであり；

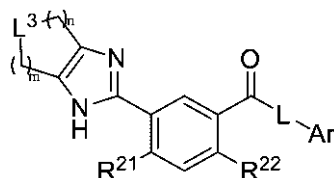
R^{24} は、H、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $-(C_1\sim C_4\text{アルキル})-OH$ 、 $-(C_1\sim C_4\text{アルキル})_t-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1\sim C_4\text{アルキル})_t-O_t-(C_3\sim C_5\text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_1\sim C_4\text{アルキル})_t-O_t-(4\sim 6\text{員複素環})$ または $-(C_1\sim C_4\text{アルキル})_t-O-(C_1\sim C_4\text{アルキル})$ であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1\sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (XV)：

【化2097】



(XV)

(式中、

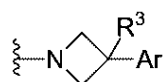
L^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_3\sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり、ただし、 $n+m\geq 3$ であり；

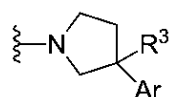
$L-Ar$ は、

【化2098】



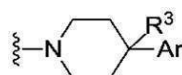
、

【化2099】



または

【化2100】



10

20

30

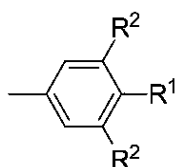
40

50

であり；

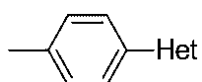
Arは、

【化2101】



、

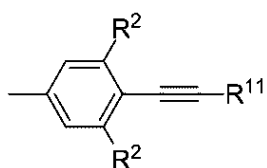
【化2102】



10

、

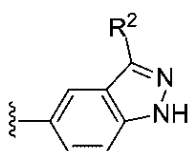
【化2103】



20

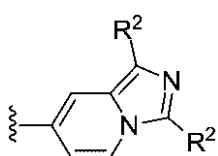
、

【化2104】



または

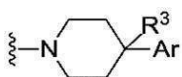
【化2105】



30

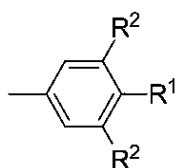
であり、ただし、L-Arが

【化2106】



であるとき、Arは

【化2107】



40

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R

50

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

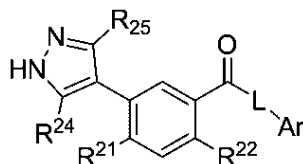
R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2108】

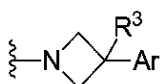


(XVI)

(式中、

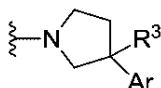
$L-Ar$ は、

【化 2109】



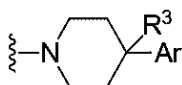
、

【化 2110】



または

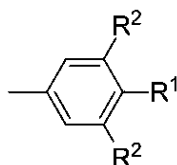
【化 2111】



であり；

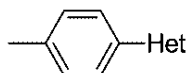
Ar は、

【化 2112】



、

【化 2113】



、

10

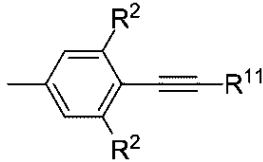
20

30

40

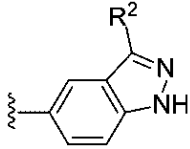
50

【化 2 1 1 4】



、

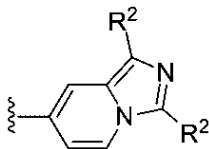
【化 2 1 1 5】



10

または

【化 2 1 1 6】



20

であり；

Het は、5～6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、-O- (C₃～C₅ シクロアルキル)、-O- (4～6 員複素環) または -O- (C₁～C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

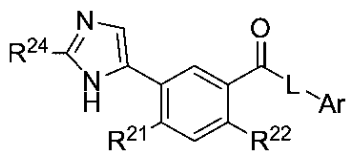
30

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂ アルキルであり；

R²⁴ 及び R²⁵ のそれぞれは、独立して、H、-C₁～C₄ アルキルまたはハロゲンである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII I)：

【化 2 1 1 7】



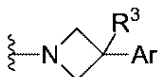
40

(XVII I)

(式中、

L-Ar は、

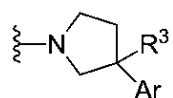
【化 2 1 1 8】



、

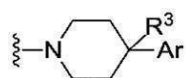
50

【化 2 1 1 9】



または

【化 2 1 2 0】

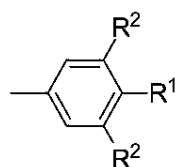


10

であり；

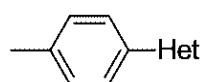
A r は、

【化 2 1 2 1】



、

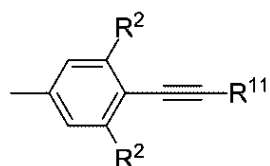
【化 2 1 2 2】



20

、

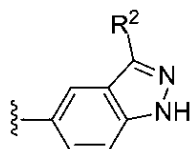
【化 2 1 2 3】



30

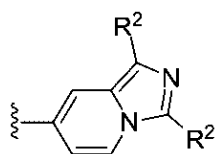
、

【化 2 1 2 4】



または

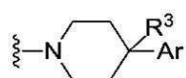
【化 2 1 2 5】



40

であり、ただし、L - A r が

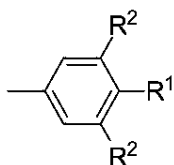
【化 2 1 2 6】



であるとき、A r は

50

【化 2 1 2 7】



ではなく；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_u-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

tは、0または1であり；

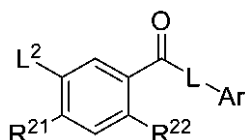
uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；
または

(j) 式 (XVII I)：

【化 2 1 2 8】

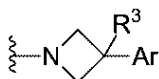


(XVII I)

(式中、

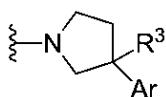
L-Arは、

【化 2 1 2 9】



、

【化 2 1 3 0】



または

10

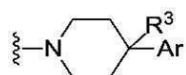
20

30

40

50

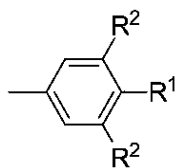
【化 2 1 3 1】



であり；

A r は、

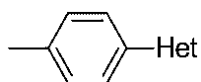
【化 2 1 3 2】



10

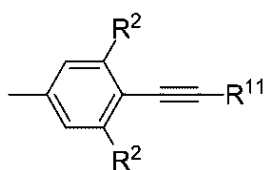
、

【化 2 1 3 3】



、

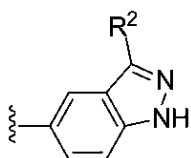
【化 2 1 3 4】



20

、

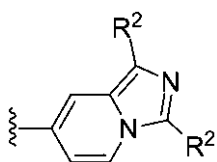
【化 2 1 3 5】



30

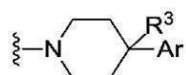
または

【化 2 1 3 6】



であり、ただし、L - A r が

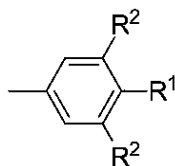
【化 2 1 3 7】



40

であるとき、A r は

【化 2 1 3 8】



50

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

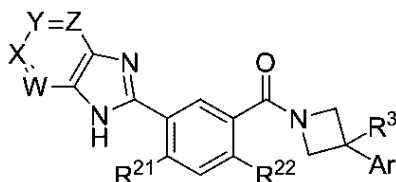
R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

【化2139】



(XIX)

(式中、

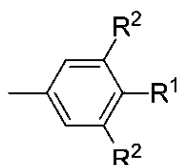
各 W、X、Y 及び Z は、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y 及び Z のうち、 $-N-$ であるのは 2 つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合している N と一緒になって互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の 1 つとして 1 つの酸素原子を必要に応じて含み、

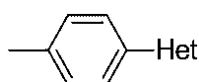
Ar は、

【化2140】



、

【化2141】



10

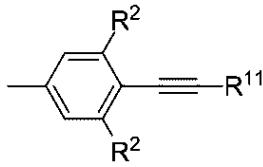
20

30

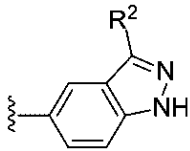
40

50

、
【化 2 1 4 2】



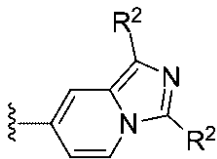
、
【化 2 1 4 3】



10

または

【化 2 1 4 4】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環)、または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

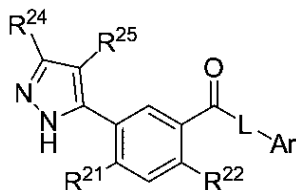
30

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(l) 式 (X X) ；

【化 2 1 4 5】



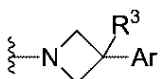
40

(X X)

(式中、

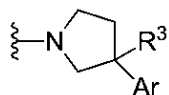
L - A r は、

【化 2 1 4 6】



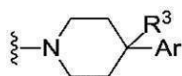
50

【化 2 1 4 7】



または

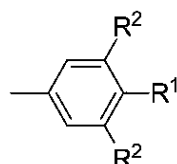
【化 2 1 4 8】



であり；

Ar は、

【化 2 1 4 9】



であり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

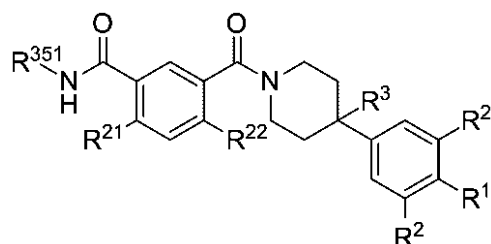
R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、-O-（C₁～C₄アルキル）、-O-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、または-O-（4～6員複素環）であり、この場合、R²⁴は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R²⁵は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキルまたはC₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、R²⁵は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 1 5 0】



(XI)

式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、または-O-（C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル）であり、この場合、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

10

20

30

40

50

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_2-O-(C_1$ もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を含む、組成物。

【請求項 2】

前記脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (IX)、(X)、(XII)、(XIV)、(XV) または (XX) を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (IX) を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (X) を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XII) を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XIV) を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XV) を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XX) を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、

10

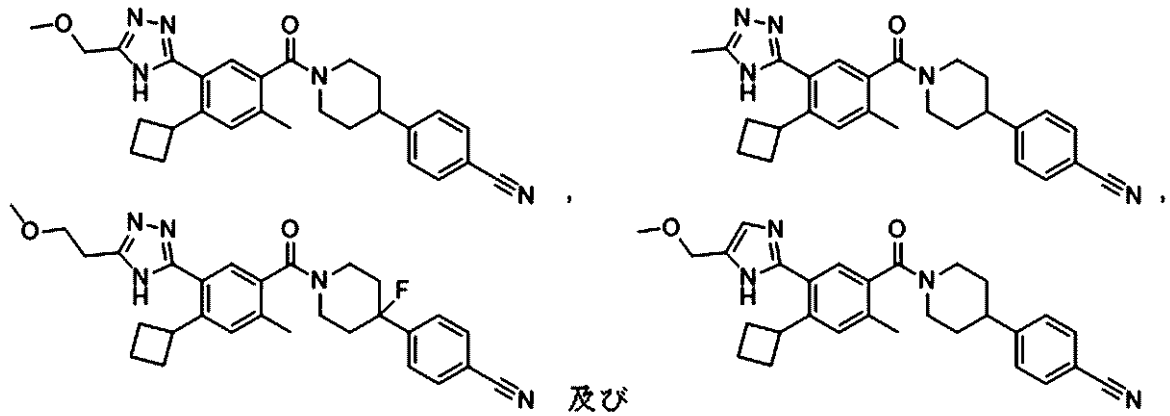
20

30

40

50

【化 2 1 5 1】

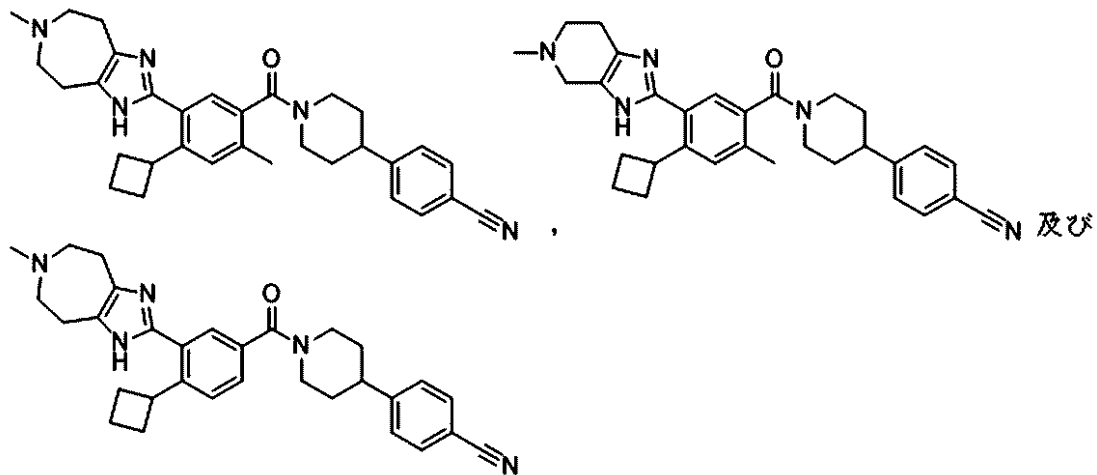


から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、

【化 2 1 5 2】



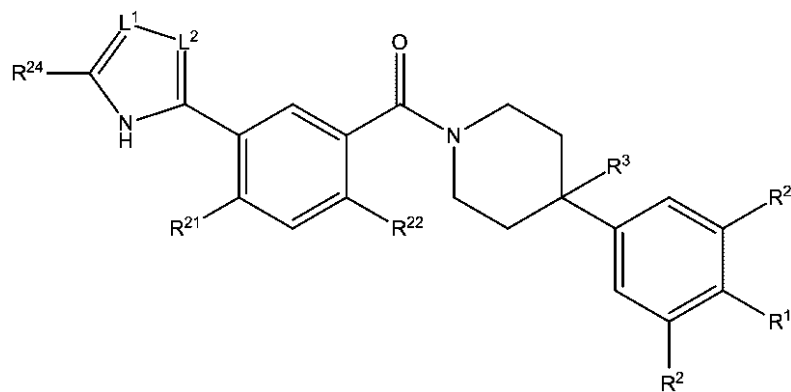
から選択される、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 3】

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を処置するための組成物であって、

(a) 式 (IX)

【化 2 1 5 3】



(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

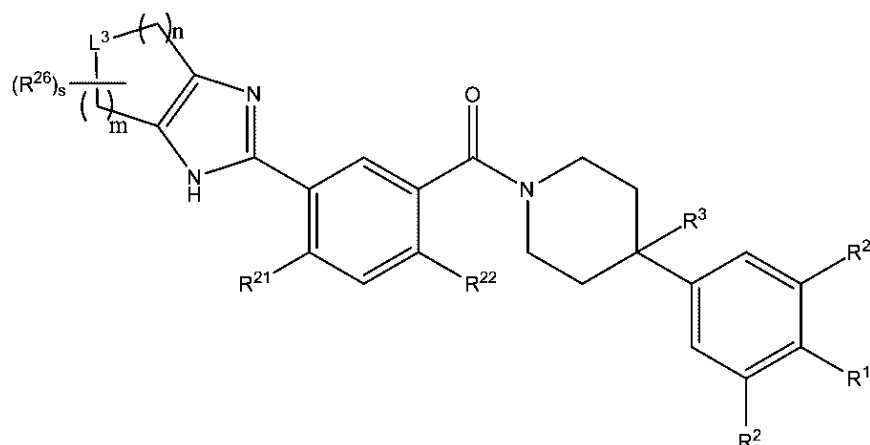
L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

【化2154】



(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、 H 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

各 R^{50} は、独立して、 H 、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、または $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

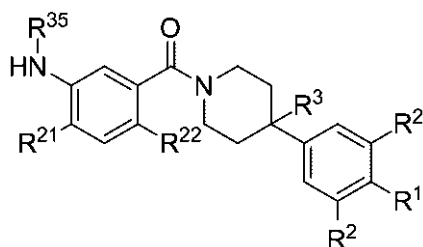
s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、 H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの 2 つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの 2 つは、2 つの R^{26} 、2 つの R^{60} 、2 つの R^{50} 、2 つの R^{501} または 2 つの R^{601} であってよい) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化 2155】



(VI-J)

(式中、

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、 H 、 $-OH$ またはハロゲンであり；

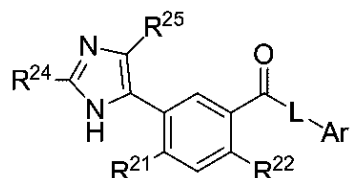
R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または（
d）式（XII）：

【化2156】



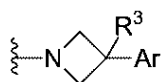
10

（XII）

（式中、

$L-Ar$ は、

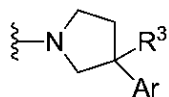
【化2157】



20

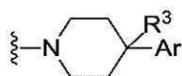
、

【化2158】



または

【化2159】

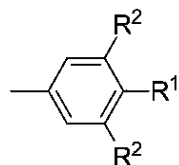


30

であり；

Ar は、

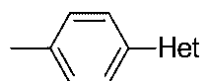
【化2160】



40

、

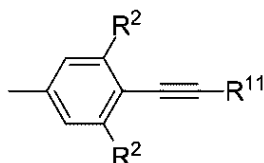
【化2161】



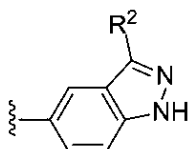
、

50

【化 2 1 6 2】

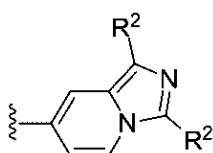


【化 2 1 6 3】



または

【化 2 1 6 4】



であり；

Het は、5～6 員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、-O- (C₃～C₅ シクロアルキル)、-O- (4～6 員複素環) または -O- (C₁～C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂ アルキルであり；

R²⁴ は、H、-CN、- (C₁～C₄ アルキル) -CN、C₁～C₄ アルキル、- (C₁～C₄ アルキル) -OH、- (C₁～C₄ アルキル) -N (R²⁴¹)₂、- (C₁～C₄ アルキル)_t-O_u- (C₃～C₆ シクロアルキル)、- (C₁～C₄ アルキル)_t-O_u- (4～6 員複素環) または - (C₁～C₄ アルキル) -O- (C₁～C₄ アルキル) であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

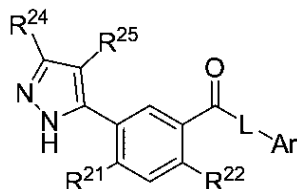
ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁～C₂ アルキルであり；

R²⁵ は、ハロゲン、-CN、- (C₁～C₄ アルキル) -CN、C₁～C₂ アルキルまたはシクロプロピルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 2 1 6 5】

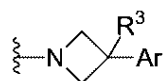


(X I I I)

(式中、

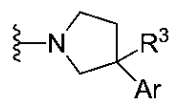
L - A r は、

【化 2 1 6 6】



、

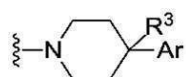
【化 2 1 6 7】



10

または

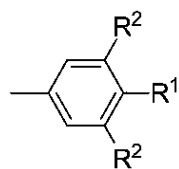
【化 2 1 6 8】



であり；

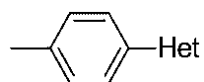
A r は、

【化 2 1 6 9】



、

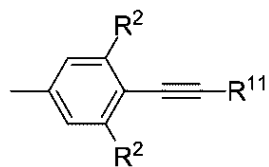
【化 2 1 7 0】



30

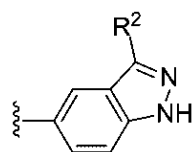
、

【化 2 1 7 1】



、

【化 2 1 7 2】

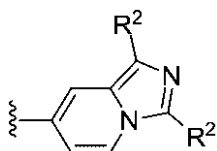


40

または

50

【化 2 1 7 3】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

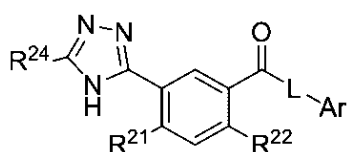
各tは、独立して、0または1であり；

各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（X I V）：

【化 2 1 7 4】

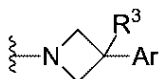


（X I V）

（式中、

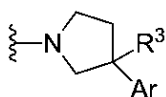
L-Arは、

【化 2 1 7 5】



、

【化 2 1 7 6】



または

10

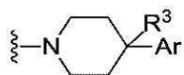
20

30

40

50

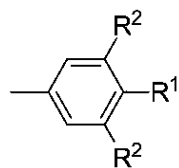
【化 2 1 7 7】



であり；

Ar は、

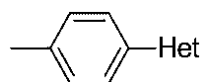
【化 2 1 7 8】



10

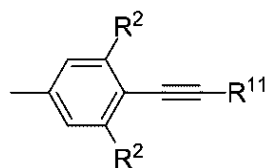
、

【化 2 1 7 9】



、

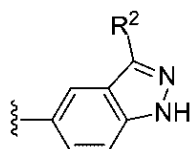
【化 2 1 8 0】



20

、

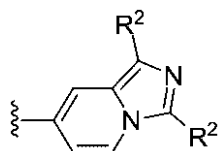
【化 2 1 8 1】



30

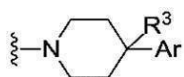
または

【化 2 1 8 2】



であり、ただし、L - Ar が

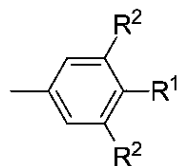
【化 2 1 8 3】



40

であるとき、Ar は

【化 2 1 8 4】



50

ではなく；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

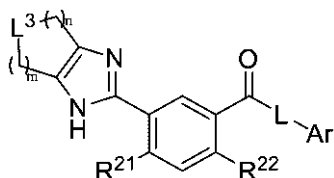
R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (XV)：

【化 2 1 8 5】



(XV)

(式中、

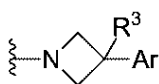
L^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり、ただし、 $n+m \geq 3$ であり；

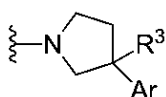
$L-Ar$ は、

【化 2 1 8 6】



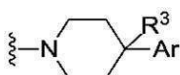
、

【化 2 1 8 7】



または

【化 2 1 8 8】



10

20

30

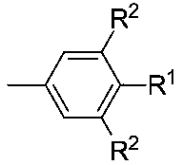
40

50

であり；

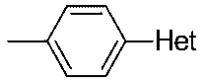
A r は、

【化 2 1 8 9】



、

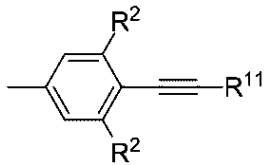
【化 2 1 9 0】



10

、

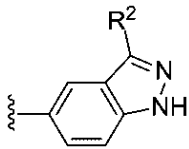
【化 2 1 9 1】



20

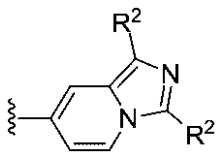
、

【化 2 1 9 2】



または

【化 2 1 9 3】



30

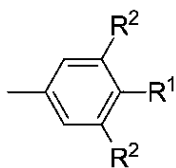
であり、ただし、L - A r が

【化 2 1 9 4】



であるとき、A r は

【化 2 1 9 5】



40

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R

50

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

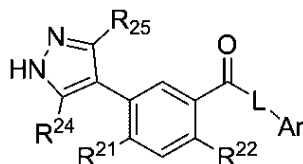
R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2196】

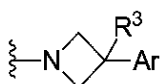


(XVI)

(式中、

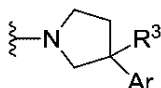
$L-Ar$ は、

【化 2197】



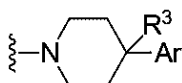
、

【化 2198】



または

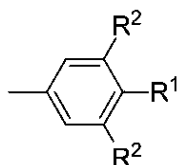
【化 2199】



であり；

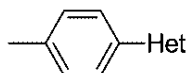
Ar は、

【化 2200】



、

【化 2201】



、

10

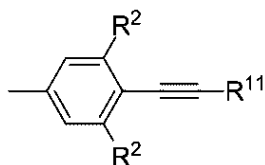
20

30

40

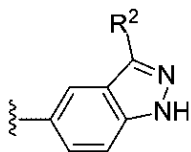
50

【化 2 2 0 2】



、

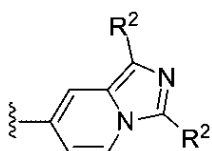
【化 2 2 0 3】



10

または

【化 2 2 0 4】



20

であり；

Het は、5～6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、-O- (C₃～C₅ シクロアルキル)、-O- (4～6 員複素環) または -O- (C₁～C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

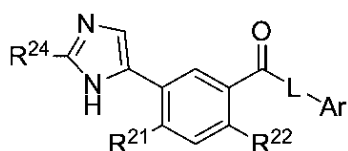
30

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂ アルキルであり；

R²⁴ 及び R²⁵ のそれぞれは、独立して、H、-C₁～C₄ アルキルまたはハロゲンである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 2 0 5】



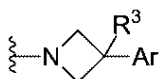
40

(XVII)

(式中、

L-Ar は、

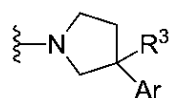
【化 2 2 0 6】



、

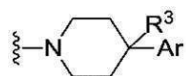
50

【化 2 2 0 7】



または

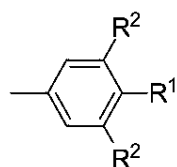
【化 2 2 0 8】



であり；

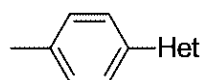
A r は、

【化 2 2 0 9】



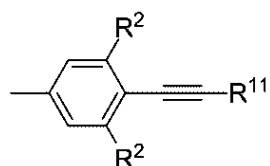
、

【化 2 2 1 0】



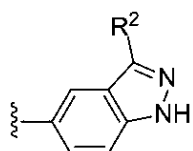
、

【化 2 2 1 1】



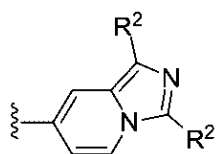
、

【化 2 2 1 2】



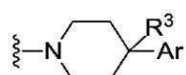
または

【化 2 2 1 3】



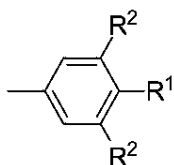
であり、ただし、L - A r が

【化 2 2 1 4】



であるとき、A r は

【化 2 2 1 5】



ではなく；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_u-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

tは、0または1であり；

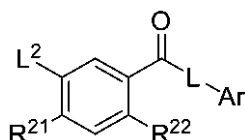
uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；
または

(j) 式 (XVII I)：

【化 2 2 1 6】

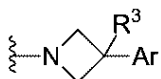


(XVII I)

(式中、

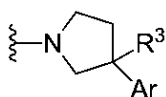
L-Arは、

【化 2 2 1 7】



、

【化 2 2 1 8】



または

10

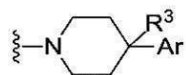
20

30

40

50

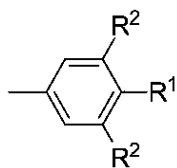
【化 2 2 1 9】



であり；

A r は、

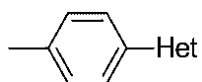
【化 2 2 2 0】



10

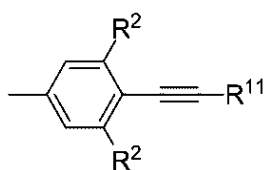
、

【化 2 2 2 1】



、

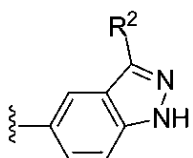
【化 2 2 2 2】



20

、

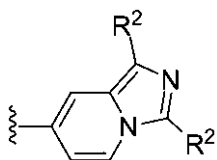
【化 2 2 2 3】



30

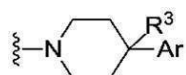
または

【化 2 2 2 4】



であり、ただし、L - A r が

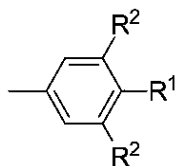
【化 2 2 2 5】



40

であるとき、A r は

【化 2 2 2 6】



50

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

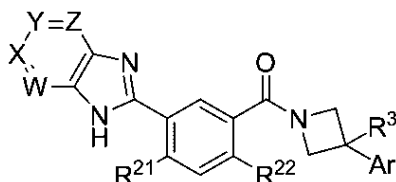
R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

【化 2 2 2 7】



(XIX)

(式中、

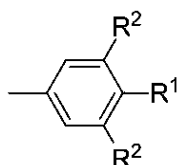
各 W、X、Y 及び Z は、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y 及び Z のうち、 $-N-$ であるのは 2 つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合している N と一緒になって互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の 1 つとして 1 つの酸素原子を必要に応じて含み、

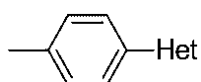
Ar は、

【化 2 2 2 8】



、

【化 2 2 2 9】



10

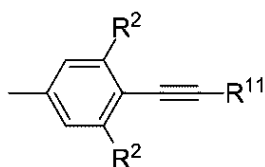
20

30

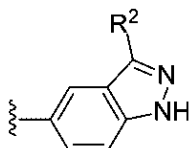
40

50

、
【化 2 2 3 0】



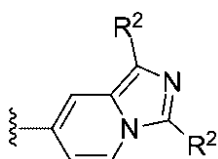
、
【化 2 2 3 1】



10

または

【化 2 2 3 2】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環)、または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

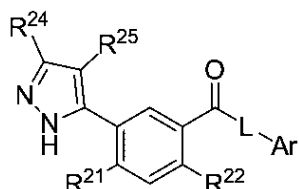
30

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(l) 式 (X X) ；

【化 2 2 3 3】



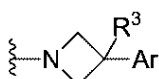
40

(X X)

(式中、

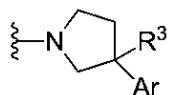
L - A r は、

【化 2 2 3 4】



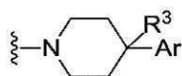
50

【化 2 2 3 5】



または

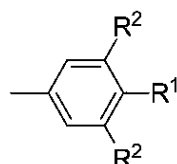
【化 2 2 3 6】



であり；

Ar は、

【化 2 2 3 7】



であり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

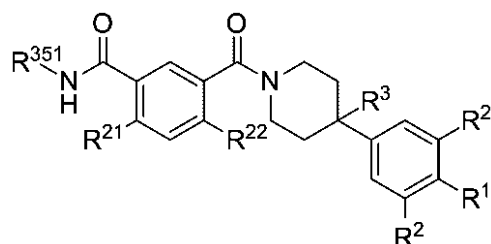
R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、-O-（C₁～C₄アルキル）、-O-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、または-O-（4～6員複素環）であり、この場合、R²⁴は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R²⁵は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキルまたはC₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、R²⁵は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 2 3 8】



(XI)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、または-O-（C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル）であり、この場合、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

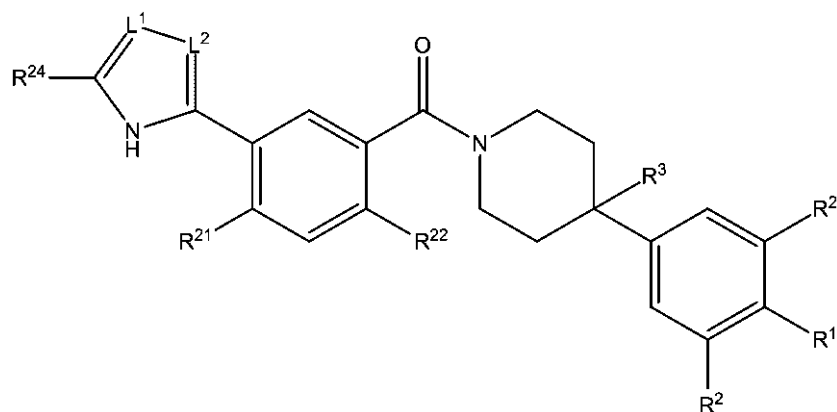
R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_2-O-(C_1$ もしくは C_2 アルキル)である)もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を含む、組成物。

【請求項14】

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）を処置するための組成物であって、

(a) 式（IX）

【化2239】



(IX)

(式中、

R^1 は、H、-CN、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、-O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または-O- ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-($C_1 \sim C_4$ アルキル) $_t$ -OH、-($C_1 \sim C_4$ アルキル) $_t$ -O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または-($C_1 \sim C_4$ アルキル) $_t$ -O- ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、 t は、0または1であり；

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

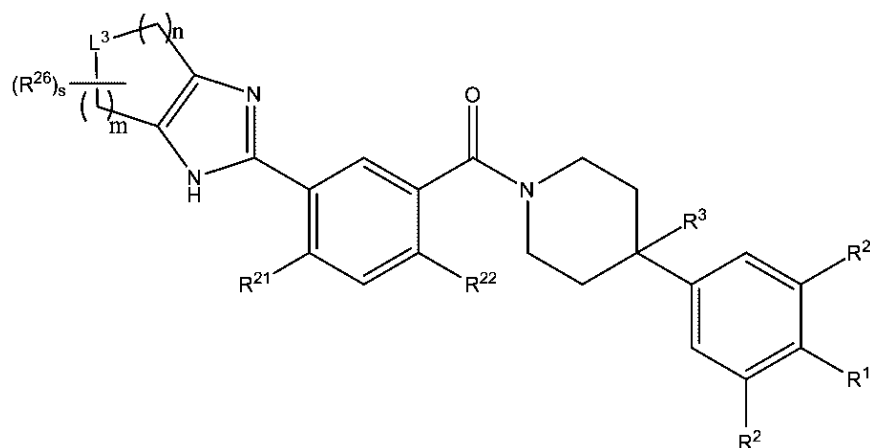
L^1 は、 C または N であり；

L^2 は、 CH または N であり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、 N であり；

R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式 (X) :
【化 2 2 4 0】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

20

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

30

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、または $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

40

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

50

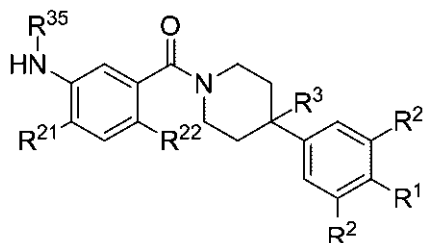
s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの 2 つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの 2 つは、2 つの R^{26} 、2 つの R^{60} 、2 つの R^{50} 、2 つの R^{501} または 2 つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化 2 2 4 1】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

20

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

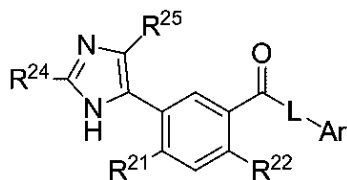
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

30

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または (d) 式 (XI-I)：

【化 2 2 4 2】



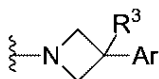
40

(XI-I)

(式中、

$L-Ar$ は、

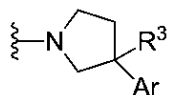
【化 2 2 4 3】



、

50

【化 2 2 4 4】



または

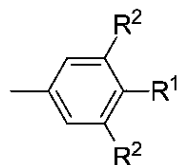
【化 2 2 4 5】



であり；

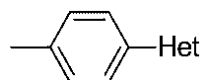
A r は、

【化 2 2 4 6】



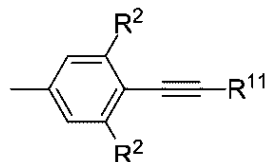
、

【化 2 2 4 7】



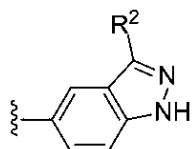
、

【化 2 2 4 8】



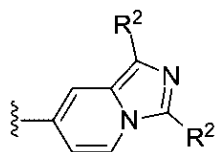
、

【化 2 2 4 9】



または

【化 2 2 5 0】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

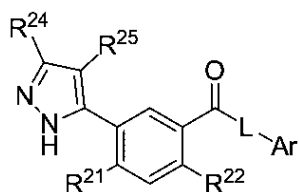
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 2251】

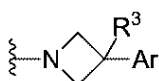


(XIII)

(式中、

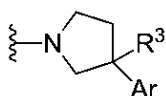
$L-Ar$ は、

【化 2252】



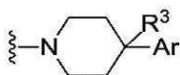
、

【化 2253】



または

【化 2254】



であり；

Ar は、

10

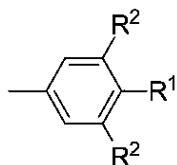
20

30

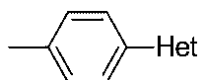
40

50

【化 2 2 5 5】

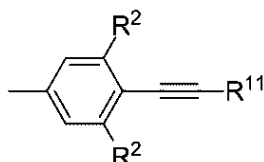


【化 2 2 5 6】

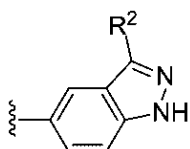


10

【化 2 2 5 7】



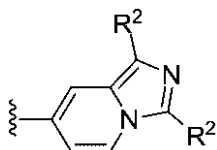
【化 2 2 5 8】



20

または

【化 2 2 5 9】



30

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、－CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－O－（C₃～C₅シクロアルキル）、－O－（4～6員複素環）または－O－（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも－CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；R³ は、H または F であり；

40

R¹¹ は、H または －CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、－CN、－（C₁～C₄アルキル）－CN、C₁～C₄アルキル、－（C₁～C₄アルキル）－OH、－（C₁～C₄アルキル）－N（R²⁴¹）₂、－（C₁～C₄アルキル）_t－O_u－（C₃～C₅シクロアルキル）、－（C₁～C₄アルキル）_t－O_u－（4～6員複素環）または－（C₁～C₄アルキル）_t－O－（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

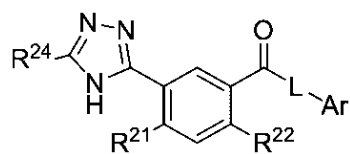
50

各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

【化 2 2 6 0】



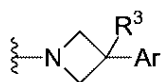
10

(XIV)

(式中、

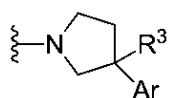
$L-Ar$ は、

【化 2 2 6 1】



、

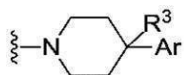
【化 2 2 6 2】



20

または

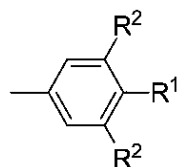
【化 2 2 6 3】



であり；

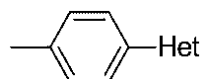
Ar は、

【化 2 2 6 4】



、

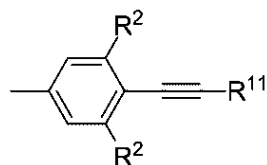
【化 2 2 6 5】



40

、

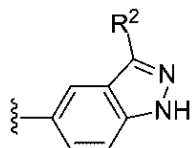
【化 2 2 6 6】



、

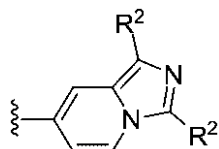
50

【化 2 2 6 7】



または

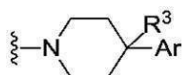
【化 2 2 6 8】



10

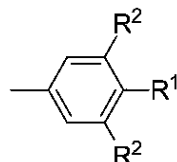
であり、ただし、L-Arが

【化 2 2 6 9】



であるとき、Arは

【化 2 2 7 0】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)ₜ-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)ₜ-Oₜ-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)ₜ-Oₜ-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)ₜ-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

40

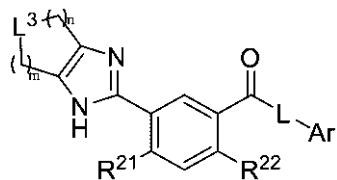
各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g)式(XV)：

50

【化 2 2 7 1】



(X V)

(式中、

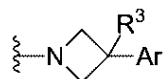
L^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり、ただし、 $n+m \geq 3$ であり；

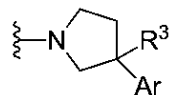
$L-Ar$ は、

【化 2 2 7 2】



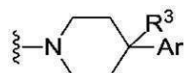
、

【化 2 2 7 3】



または

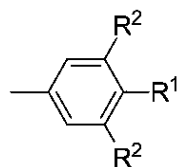
【化 2 2 7 4】



であり；

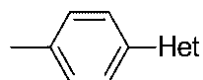
Ar は、

【化 2 2 7 5】



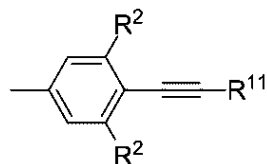
、

【化 2 2 7 6】



、

【化 2 2 7 7】



10

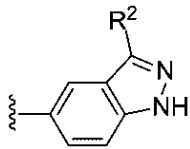
20

30

40

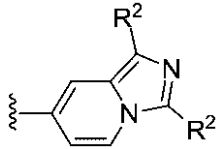
50

、
【化 2 2 7 8】



または

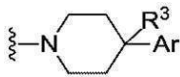
【化 2 2 7 9】



10

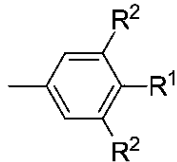
であり、ただし、L-Arが

【化 2 2 8 0】



であるとき、Arは

【化 2 2 8 1】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

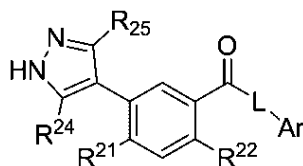
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（h）式（XVI）：

【化 2 2 8 2】



40

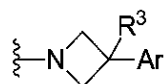
（XVI）

（式中、

L-Arは、

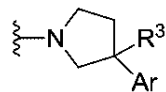
50

【化 2 2 8 3】



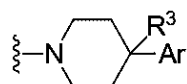
、

【化 2 2 8 4】



または

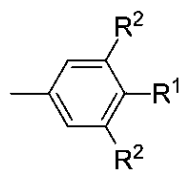
【化 2 2 8 5】



であり；

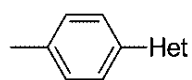
A r は、

【化 2 2 8 6】



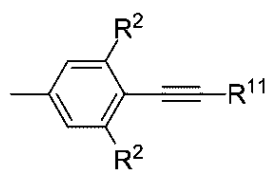
、

【化 2 2 8 7】



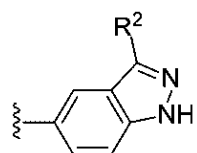
、

【化 2 2 8 8】



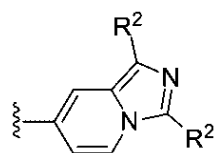
、

【化 2 2 8 9】



または

【化 2 2 9 0】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6 員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

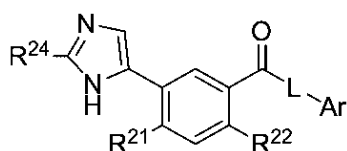
R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 2 9 1】

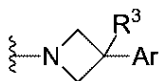


(XVII)

(式中、

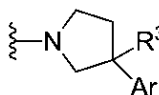
$L-Ar$ は、

【化 2 2 9 2】



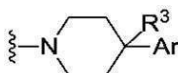
、

【化 2 2 9 3】



または

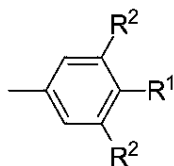
【化 2 2 9 4】



であり；

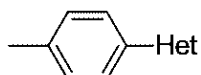
Ar は、

【化 2 2 9 5】



、

【化 2 2 9 6】



10

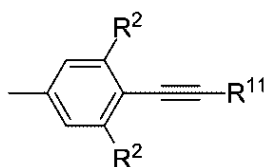
20

30

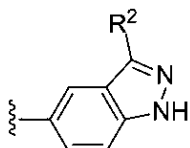
40

50

、
【化 2 2 9 7】



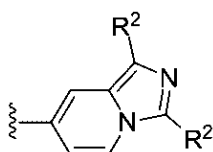
、
【化 2 2 9 8】



10

または

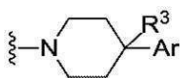
【化 2 2 9 9】



20

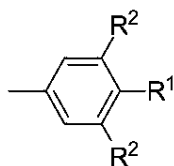
であり、ただし、L-Arが

【化 2 3 0 0】



であるとき、Arは

【化 2 3 0 1】



30

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

40

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）ₜ-Oₜ-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）ₜ-Oₜ-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

tは、0または1であり；

50

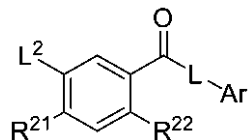
u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

R²⁴¹ は、H または C₁ ~ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；
または

(j) 式 (XVII I)：

【化 2302】



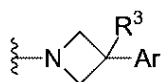
10

(XVII I)

(式中、

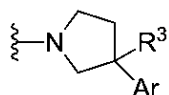
L - Ar は、

【化 2303】



、

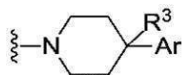
【化 2304】



20

または

【化 2305】

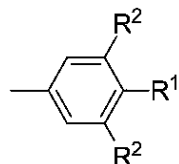


であり；

30

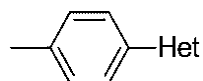
Ar は、

【化 2306】



、

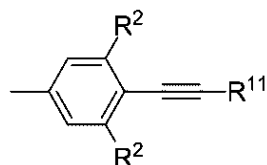
【化 2307】



40

、

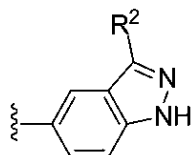
【化 2308】



、

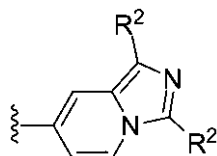
50

【化 2 3 0 9】



または

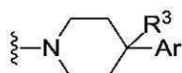
【化 2 3 1 0】



10

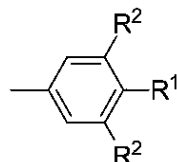
であり、ただし、L - A r が

【化 2 3 1 1】



であるとき、A r は

【化 2 3 1 2】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

H e tは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

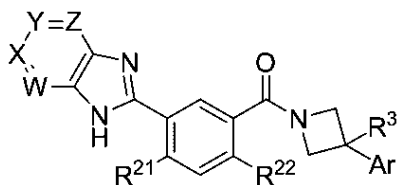
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (X I X)：

50

【化 2 3 1 3】



(XIX)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

10

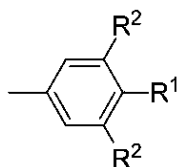
各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

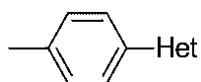
【化 2 3 1 4】

20



、

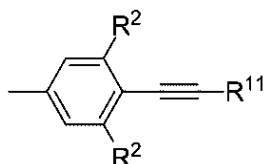
【化 2 3 1 5】



30

、

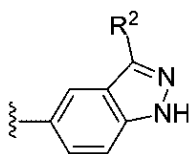
【化 2 3 1 6】



、

【化 2 3 1 7】

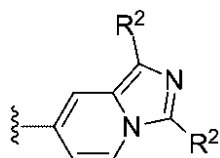
40



または

50

【化 2 3 1 8】



であり；

H e t は、5～6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、-O-（C₃～C₅ シクロアルキル）、-O-（4～6 員複素環）、または-O-（C₁～C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

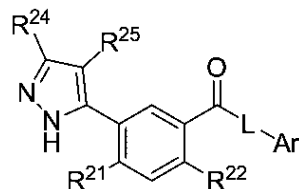
R¹¹ は、H または -C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(l) 式 (X X) ；

【化 2 3 1 9】

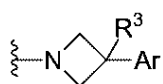


(X X)

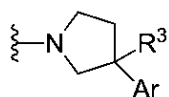
(式中、

L - A r は、

【化 2 3 2 0】

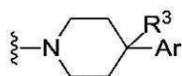


【化 2 3 2 1】



または

【化 2 3 2 2】



であり；

A r は、

10

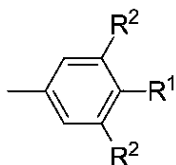
20

30

40

50

【化 2 3 2 3】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

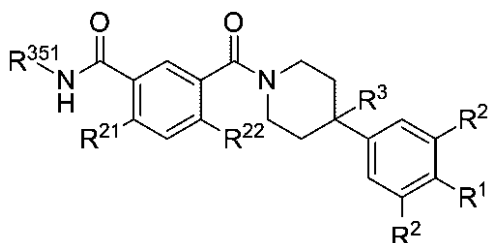
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 3 2 4】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を含む、組成物。

【請求項 15】

確立された非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を逆転させるための組成物であって、

(a) 式 (IX)

10

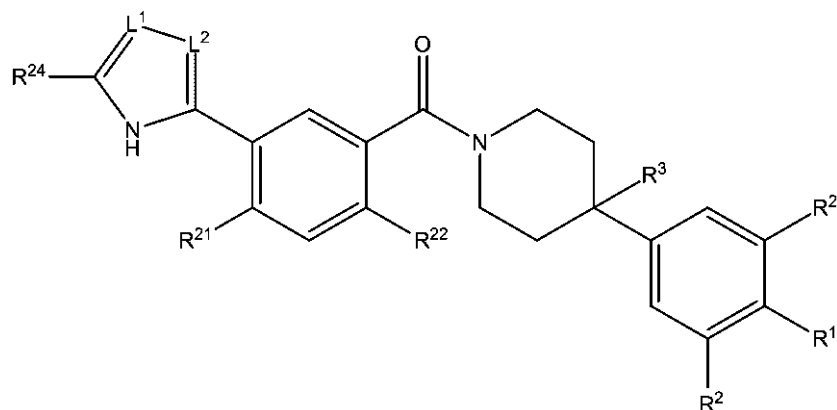
20

30

40

50

【化 2 9 2 7】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、または-O-(C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、またはC₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-OH、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t-(C₃～C₅シクロアルキル)、または-(C₁～C₄アルキル)_t-O-(C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、C R²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

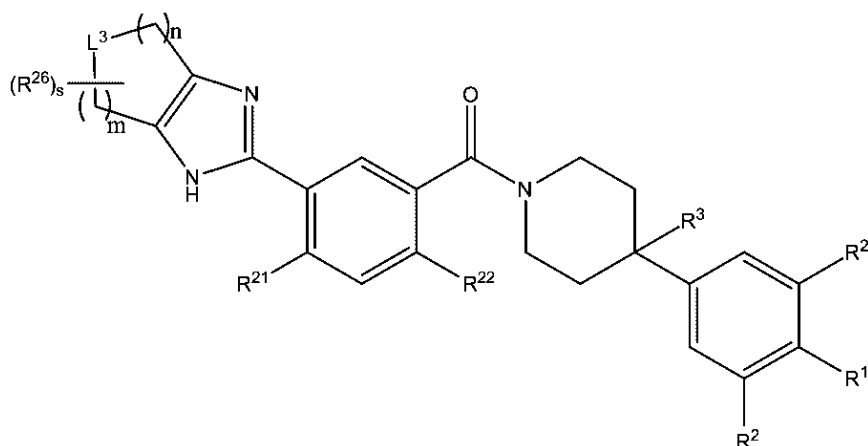
R²³は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b)式(X)：

40

50

【化 2 9 2 8】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、または $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、または $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

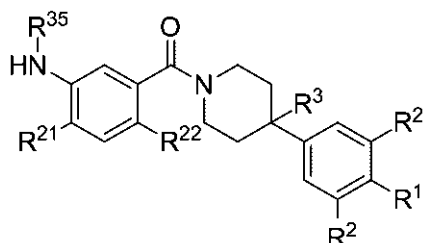
50

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの 2 つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの 2 つは、2 つの R^{26} 、2 つの R^{60} 、2 つの R^{50} 、2 つの R^{501} または 2 つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化 2929】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

20

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

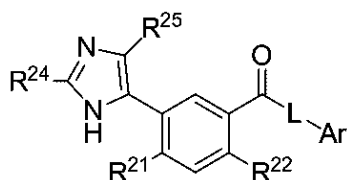
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

30

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または (d) 式 (XI-I)：

【化 2930】



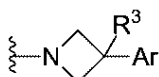
40

(XI-I)

(式中、

$L-Ar$ は、

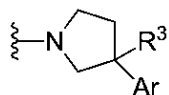
【化 2931】



、

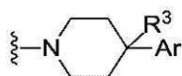
50

【化 2 9 3 2】



または

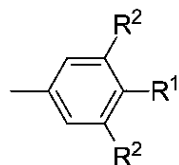
【化 2 9 3 3】



であり；

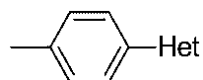
A r は、

【化 2 9 3 4】



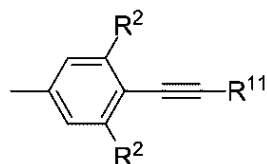
、

【化 2 9 3 5】



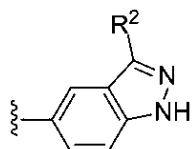
、

【化 2 9 3 6】



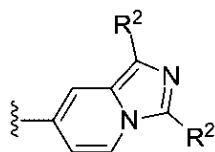
、

【化 2 9 3 7】



または

【化 2 9 3 8】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

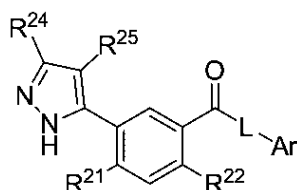
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 2939】

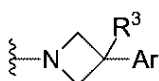


(XIII)

(式中、

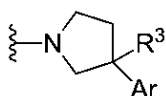
$L-Ar$ は、

【化 2940】



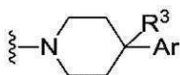
、

【化 2941】



または

【化 2942】



であり；

Ar は、

10

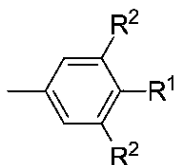
20

30

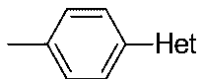
40

50

【化 2 9 4 3】

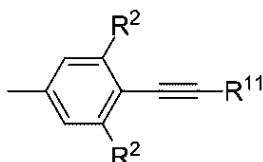


【化 2 9 4 4】

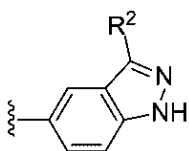


10

【化 2 9 4 5】



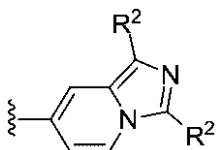
【化 2 9 4 6】



20

または

【化 2 9 4 7】



30

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；

40

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

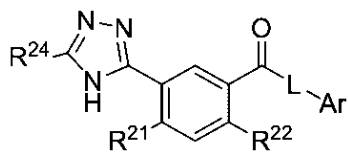
50

各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

【化 2948】



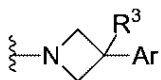
10

(XIV)

(式中、

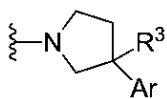
$L-Ar$ は、

【化 2949】



、

【化 2950】



20

または

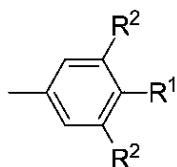
【化 2951】



であり；

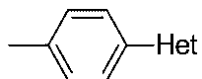
Ar は、

【化 2952】



、

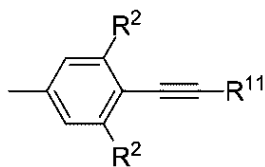
【化 2953】



40

、

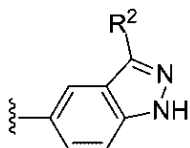
【化 2954】



、

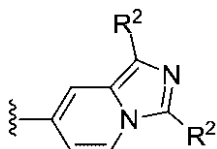
50

【化 2 9 5 5】



または

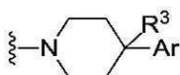
【化 2 9 5 6】



10

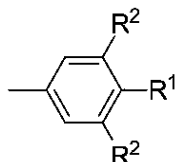
であり、ただし、L-Arが

【化 2 9 5 7】



であるとき、Arは

【化 2 9 5 8】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)ₜ-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)ₜ-Oₜ-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)ₜ-Oₜ-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)ₜ-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

40

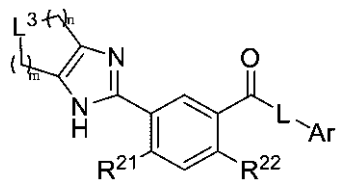
各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g)式(XV)：

50

【化 2 9 5 9】



(X V)

(式中、

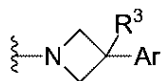
L^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

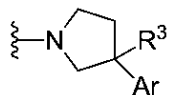
$L-Ar$ は、

【化 2 9 6 0】



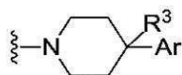
、

【化 2 9 6 1】



または

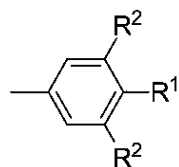
【化 2 9 6 2】



であり；

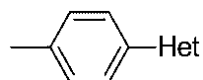
Ar は、

【化 2 9 6 3】



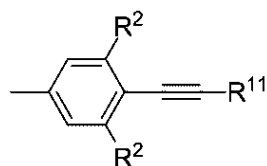
、

【化 2 9 6 4】



、

【化 2 9 6 5】



10

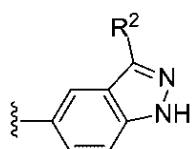
20

30

40

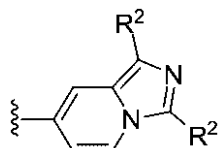
50

、
【化 2 9 6 6】



または

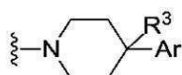
【化 2 9 6 7】



10

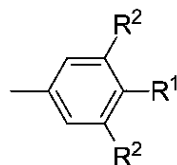
であり、ただし、L-Arが

【化 2 9 6 8】



であるとき、Arは

【化 2 9 6 9】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

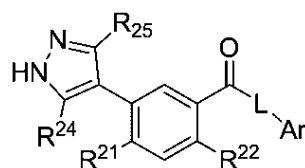
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（h）式（XVI）：

【化 2 9 7 0】



40

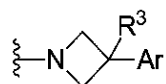
（XVI）

（式中、

L-Arは、

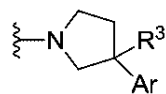
50

【化 2 9 7 1】



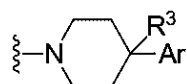
、

【化 2 9 7 2】



または

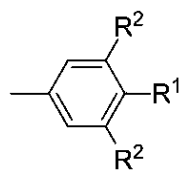
【化 2 9 7 3】



であり；

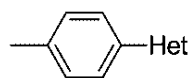
A r は、

【化 2 9 7 4】



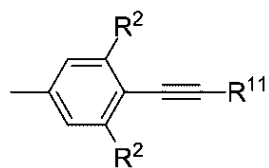
、

【化 2 9 7 5】



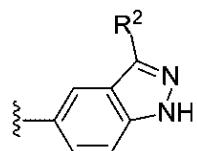
、

【化 2 9 7 6】



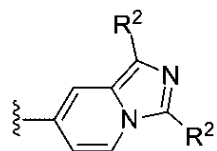
、

【化 2 9 7 7】



または

【化 2 9 7 8】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6 員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

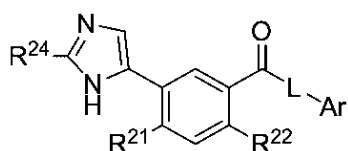
R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2979】

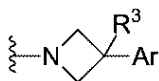


(XVII)

(式中、

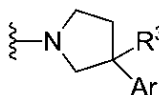
$L-Ar$ は、

【化 2980】



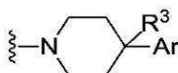
、

【化 2981】



または

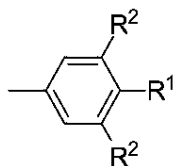
【化 2982】



であり；

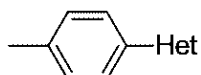
Ar は、

【化 2983】



、

【化 2984】



10

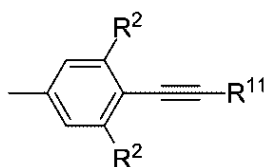
20

30

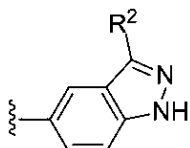
40

50

、
【化 2 9 8 5】



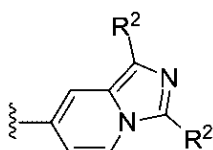
、
【化 2 9 8 6】



10

または

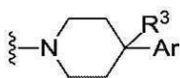
【化 2 9 8 7】



20

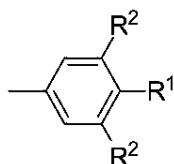
であり、ただし、L - A r が

【化 2 9 8 8】



であるとき、A r は

【化 2 9 8 9】



30

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

40

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t -O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t -O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

50

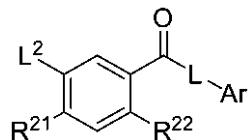
u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

R²⁴¹ は、H または C₁ ~ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；
または

(j) 式 (XVII I)：

【化 2990】



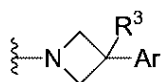
10

(XVII I)

(式中、

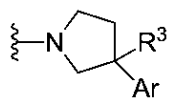
L - Ar は、

【化 2991】



、

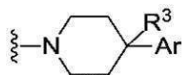
【化 2992】



20

または

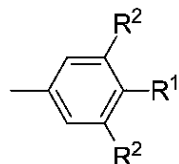
【化 2993】



であり；

Ar は、

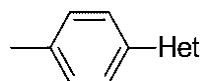
【化 2994】



30

、

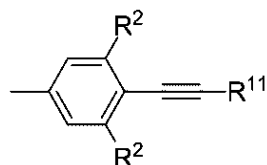
【化 2995】



40

、

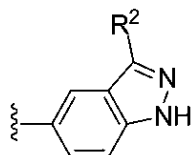
【化 2996】



、

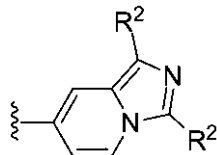
50

【化 2 9 9 7】



または

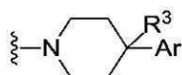
【化 2 9 9 8】



10

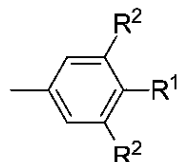
であり、ただし、L-Arが

【化 2 9 9 9】



であるとき、Arは

【化 3 0 0 0】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

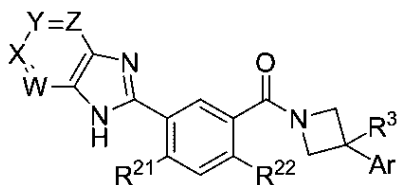
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 3 0 0 1】



(XIX)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

10

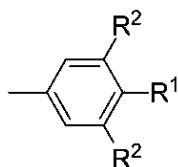
各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

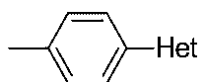
【化 3 0 0 2】

20



、

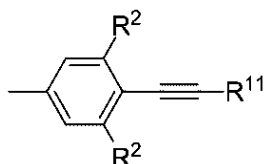
【化 3 0 0 3】



30

、

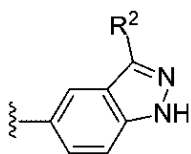
【化 3 0 0 4】



、

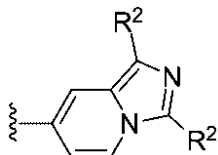
【化 3 0 0 5】

40



または

【化3006】



であり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

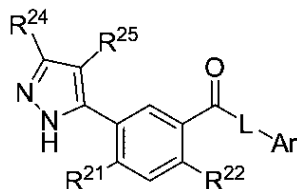
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(I) 式 (XX)：

【化3007】

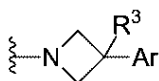


(XX)

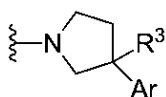
(式中、

L-Arは、

【化3008】

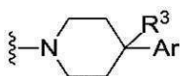


【化3009】



または

【化3010】



であり；

Arは、

10

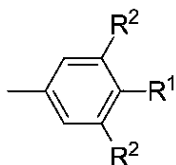
20

30

40

50

【化 3 0 1 1】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

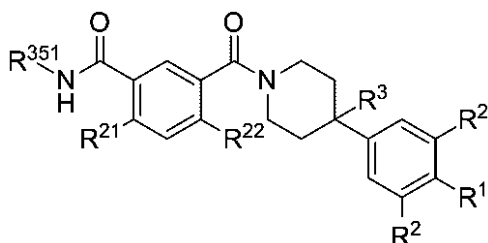
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 3 0 1 2】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を含む、組成物。

【請求項 16】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (IX) を有する、請求項 13～15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (X) を有する、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XII) を有する、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 19】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XIV) を有する、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XV) を有する、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

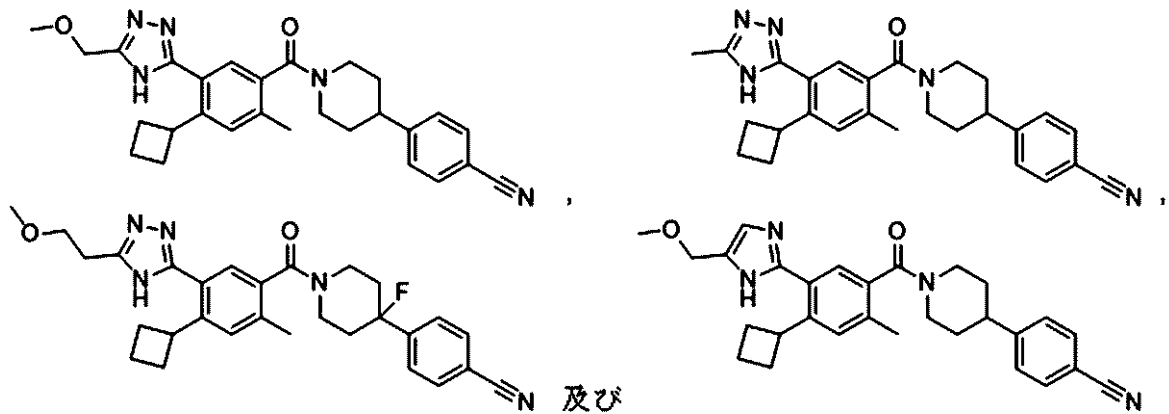
【請求項 21】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XX) を有する、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、

【化 3185】

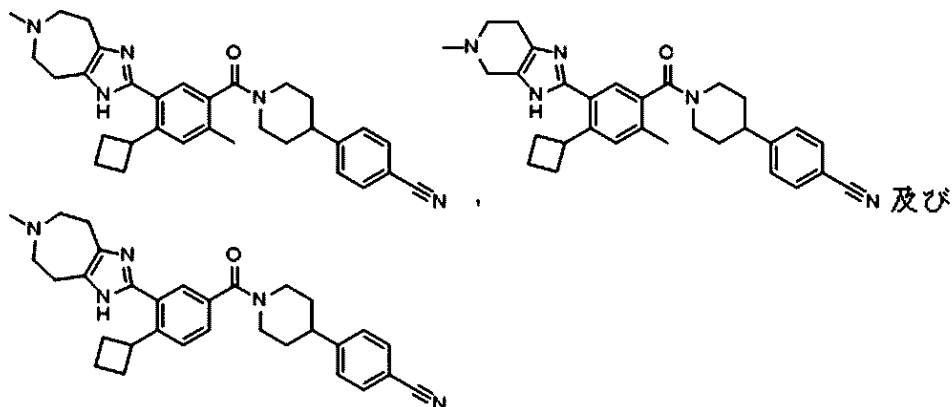


から選択される、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、

【化 3186】

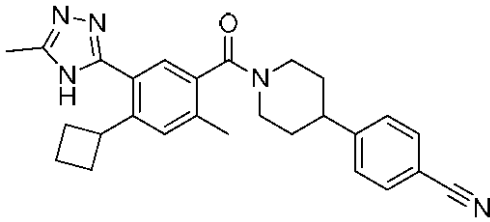


から選択される、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 24】

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、

【化 2 4】



である、請求項 1 ～ 4 および 1 3 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 2 5】

前記非アルコール性脂肪性肝炎を処置することが、確立された非アルコール性脂肪性肝炎の少なくとも 1 つの症状を逆転させることを含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記非アルコール性脂肪性肝炎を処置することが、非アルコール性脂肪性肝炎の少なくとも 1 つの症状の進行を防ぐことを含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記症状が、AST レベルの上昇、ALT レベルの上昇、肝臓トリグリセリドレベルの上昇、コレステロールレベルの上昇、肝脂肪化、肝炎症、肝臓風船化、肝線維化及び N A F L D 活動性スコアから選択される、請求項 2 5 または 2 6 に記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許仮出願第 6 2 / 5 7 4 , 4 9 7 号 (2 0 1 7 年 1 0 月 1 9 日出願) の優先権及び利益を主張し、また先に出願された米国特許仮出願第 6 1 / 4 5 0 , 5 6 1 号 (2 0 1 1 年 3 月 8 日出願) 、米国特許仮出願第 6 1 / 5 0 8 , 6 1 1 号 (2 0 1 1 年 7 月 1 6 日出願) 及び米国特許仮出願第 6 1 / 5 8 5 , 6 4 2 号 (2 0 1 2 年 1 月 1 1 日出願) の優先権を主張する米国特許出願第 1 3 / 4 1 5 , 6 6 0 号 (2 0 1 2 年 3 月 8 日出願) (現米国特許第 8 , 8 7 1 , 7 9 0 号) の継続出願である米国特許出願第 1 4 / 3 1 5 , 1 3 3 号 (2 0 1 4 年 6 月 2 5 日出願) (現在では放棄) の継続出願である米国特許出願第 1 4 / 8 7 4 , 9 6 1 号 (2 0 1 5 年 1 0 月 5 日出願) の一部継続出願であり ; 先に出願された米国特許仮出願第 6 1 / 6 6 7 , 8 9 4 号 (2 0 1 2 年 7 月 3 日出願) 、米国特許仮出願第 6 1 / 6 9 8 , 5 1 1 号 (2 0 1 2 年 9 月 7 日出願) 、米国特許仮出願第 6 1 / 6 9 9 , 8 1 9 号 (2 0 1 2 年 9 月 1 1 日出願) 及び米国特許仮出願第 6 1 / 7 8 5 , 9 3 3 号 (2 0 1 3 年 3 月 1 4 日出願) の優先権を主張する P C T / U S 2 0 1 3 / 0 4 8 9 5 0 号 (2 0 1 3 年 7 月 1 日出願) の継続出願である米国特許出願第 1 4 / 5 8 7 , 9 0 8 号 (2 0 1 4 年 1 2 月 3 1 日出願) (現米国特許第 9 , 4 2 8 , 5 0 2 号) の分割出願である米国特許出願第 1 5 / 2 0 1 , 8 2 4 号 (2 0 1 6 年 7 月 5 日出願) の継続出願であり ; かつ先に出願された米国特許仮出願第 6 1 / 9 2 4 , 5 2 0 号 (2 0 1 4 年 1 月 7 日出願) の優先権を主張する米国特許法第 3 7 1 条に基づき出願された P C T / U S 2 0 1 5 / 0 1 0 4 5 9 号 (2 0 1 5 年 1 月 7 日出願) の米国国内段階移行出願である米国特許出願第 1 5 / 1 1 0 , 1 5 4 号 (2 0 1 6 年 7 月 7 日出願) の一部継続出願である、米国特許出願第 1 5 / 3 4 9 , 9 6 0 号 (2 0 1 6 年 1 1 月 1 1 日出願) の優先権及び利益を主張する。

30

【0 0 0 2】

これらの出願の各々の全内容は、全ての目的のためにその全体が本明細書において参照として援用される。

【0 0 0 3】

本開示は、一般に、脂質合成の複素環式モジュレーター及びその使用方法に関する。脂

40

50

質合成の本複素環式モジュレーターは、脂肪酸シンターゼ経路及び／または脂肪酸シンターゼ機能を変調することにより、対象における脂肪酸シンターゼ機能の調節不全を特徴とする障害を処置するために使用することができる。

【背景技術】

【0004】

ウイルス性疾患は、ヒト集団の大部分を脅かす健康上の憂慮事項である。医療専門家が憂慮するウイルス感染症に関する特徴の一部として、その高い接触感染性の特徴（例えば、HIV、SARSなど）及び高い変異性が挙げられる。一部のウイルスは、発癌性でもある（例えば、HPV、EBV及びHBV）。ウイルスは、構造的に最も単純な生物の1つであるが、制御が最も困難なものの1つであり、抗ウイルス薬R&Dに脅威的難題を提示すると考えられている。

10

【0005】

これまで、いくつかの抗ウイルス薬、例えば、インフルエンザ用のアマンタジン及びオセルタミビル、HSV関連感染症用のアシクロビル、CMV感染用のガンシクロビル、ならびにAIDS処置用の共製剤化薬物（co-formulated drugs）（エファビレンツ、エムトリシタビン及びテノホビル（tenofovir）ジソプロキシマル酸塩）を含む多数の薬剤が、患者に広く用いられてきた。これらの薬物は、様々な望ましくない神経学的、代謝的及び免疫学的副作用を有する。そのため、新規抗ウイルス療法の開発が医学及び薬学の研究開発の主眼点になってきた。

【0006】

20

C型肝炎ウイルス（HCV）による感染は、深刻な健康問題である。世界中で1億7千万人がHCVに慢性感染していると推定される。HCV感染は、慢性肝炎、肝硬変、肝不全及び肝細胞癌腫をもたらす。それ故、慢性HCV感染は、肝臓に関連した若年死亡率の世界的な主原因である。

【0007】

HCV感染に対する現在の標準治療処置レジメンは、インターフェローンアルファ及びリバビリンでの併用療法を含み、これに直接作用型プロテアーゼ阻害剤（テラプレビルまたはボセプレビル）が追加されることが多い。この処置は厄介であり、衰弱させるような重度の副作用を有することがある。このため、多くの患者がこの疾患の早期には処置されない。加えて、一部の患者集団は、処置に永続的に応答しない。HCV感染を処置する新しい有効な方法が緊急に必要とされている。

30

【0008】

がんを処置するために現在用いられている主な治療アプローチとしては、原発腫瘍の外科的除去、腫瘍照射、及び抗有糸分裂細胞傷害性薬剤の非経口適用が挙げられる。残念なことに、特定の経路を「常用する」腫瘍を有し、したがって、より新しい標的薬で処置することができるのは、がん患者の比較的小さな代表的一面のみである。これらの旧来の療法が引き続き優勢であることは、ほとんどのがんについて生存率の向上がないことを反映している。限られた臨床的成功に加えて、古典的療法には強い副作用が随伴する。放射線ベースの療法も細胞傷害剤ベースの療法も、急速に分裂する造血細胞及び腸上皮細胞を破壊する結果となり、それにより免疫機能低下、貧血及び栄養吸収障害に至る。外科的介入は、循環系またはリンパ系に腫瘍細胞を放出する結果となることが多く、後にそれらから転移腫瘍が確立され得る。改善されたがん処置のための方法が必要とされている。

40

【0009】

肝臓が5重量%を超える脂肪を含有し、アルコール摂取に起因しない状態である、非アルコール性肝疾患（NAFLD）は、現在、米国及び西欧諸国全般の人口の約20～30%が罹患している疾患であり、肝臓を超えて心臓血管疾患（すなわち、頸動脈のアテローム斑及び内皮機能不全）、慢性腎臓疾患及び悪性腫瘍にまで拡大する、罹患率の有意な上昇リスクに関連している。肥満症及びメタボリックシンドロームは、エネルギーの利用と貯蔵の不均衡を特徴とするNAFLDの2つの主要なリスク因子である。この不均衡により、代謝経路の調節異常及び炎症反応が生じ、更に肝障害及び合併症に至る変化を引き起

50

こす。メタボリックシンドロームの進行とともに、NAFLDは、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）から始まる、より進行した肝疾患をもたらす、NASHは、その後、肝硬変及び肝細胞癌を含む重大な肝疾患に進行し得る。

【0010】

メタボリックシンドローム及びNAFLDを有する対象では、肝臓における新規脂質生成（DNL）とも呼ばれる経路である、肝臓における脂肪酸の合成が増加する（Donnelly, K. L, et. al., “Sources of Fatty Acids Stored in Liver and Secreted via Lipoproteins in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” J. Clin. Invest. 115 (5). 2005, 1343–51; Lambert, J. E, et. al., “Increased De Novo Lipogenesis Is a Distinct Characteristic of Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” Ygast 146 (3). 2014, 726–35）。DNL経路は、トリグリセリドの肝臓貯蔵の上昇に寄与する脂肪酸を生成するだけでなく、生成される脂肪酸が飽和脂肪酸種であり、主にパルミチン酸であることから、肝炎症を増大させるシグナル伝達事象に寄与している（Wei, Y., “Saturated Fatty Acids Induce Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis Independently of Ceramide in Liver Cells,” Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 291 (2): 2006, E275–81; Kakazu, E., et al., “Hepatocytes Release Ceramide-rich Proinflammatory Extracellular Vesicles in an IRE1α dependent manner,” Abstract 58. AASLD—The Liver Meeting, San Francisco, CA, USA, 13–17, November, 2015）。DNL経路における主要な酵素の1つは、パルミチン酸を合成することにのみ関与する脂肪酸シンターゼ（FASN）である。したがって、DNLは、メタボリックシンドローム及びNAFLDに関連する影響を軽減するための治療的介入に重要な経路である。

FASNの阻害は、がん、ウイルス性疾患、代謝疾患、NAFLD、NASH及び炎症性疾患（すなわち、関節リウマチ、痛風、肺線維症、COPD、IBD及び移植拒絶反応）を含む、広範な疾患に対する処置法となる可能性がある。更に、FASN阻害は、心臓血管疾患、I型糖尿病及びメタボリックシンドロームに治療上の利益をもたらす。これらの疾患の処置の成功は、いまだ十分に満たされていないニーズである。糖尿病及び心臓血管疾患に対して利用可能な処置法はあるが、現在、メタボリックシンドローム、NAFLDまたはNASHの処置に承認された薬物はない。したがって、これらの疾患を処置するための新しく強力なFASN小分子阻害剤が必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0011】

【文献】Donnelly, K. L, et. al., “Sources of Fatty Acids Stored in Liver and Secreted via Lipoproteins in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” J. Clin. Invest. 115 (5). 2005, 1343–51

【文献】Lambert, J. E, et. al., “Increased De Novo Lipogenesis Is a Distinct Characteristic of Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” Ygast 146 (3). 2014, 726–35

【文献】Wei, Y., “Saturated Fatty Acids Induce E

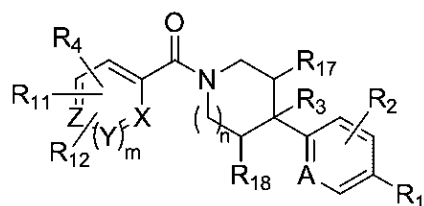
【文献】Kakazu, E., et al., "Hepatocytes Release Ceramide-rich Proinflammatory Extracellular Vesicles in an IRE1alpha dependent manner," Abstract 58. AASLD- The Liver Meeting, San Francisco, CA, USA, 13-17, November, 2015

10

【 0 0 1 2 】

【 0 0 1 3 】

【化 1】



20

(式中、

Aは、CHまたはNであり；

30

R₂₀は、水素またはC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

40

R₄ は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9R_{10})$ 、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

50

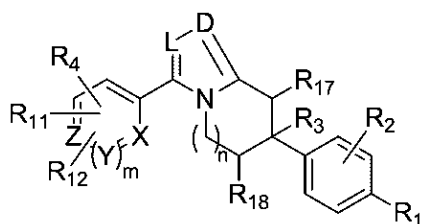
R_{12} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；
 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；
 R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノであり；
 R_{17} 及び R_{18} は、各々独立して、水素またはアルキルであり、あるいは、必要に応じて互いに連結して結合を形成してもよく；
 n は、1または2であり；
 m は、0または1である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0014】

様々な態様において、本開示は、構造(II)の化合物：

【化2】



20

(II)

(式中、

X 、 Y 及び Z は、各々独立して、 CR または NR' であり、この場合、 R は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R' は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または非存在であり；
 L 及び D は、各々独立して、 C または N であり；
 R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；
 q は、0、1、2、3または4であり；
 R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；
 R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；
 R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；
 R_4 は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9R_{10})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；
 R_{11} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；
 R_{12} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

30

40

50

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、水素、C₁～6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、-N(R₁₅R₁₆)、または-S(=O)₂R₂₀であり；
R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、水素、C₁～6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノであり；

R₁₇及びR₁₈は、各々独立して、水素またはアルキルであり、あるいは、必要に応じて互いに連結して結合を形成してもよく；

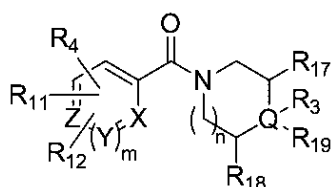
nは、1または2であり；

mは、0または1である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0015】

様々な態様において、本開示は、構造(III)の化合物：

【化3】



(III)

(式中、

X、Y及びZは、各々独立して、CRまたはNR'であり、この場合、Rは、水素またはC₁～6アルキルであり、R'は、水素、C₁～6アルキル、または非存在であり；

Qは、CまたはNであり；

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシであり、あるいは、QがNである場合、R₃は、非存在であり；

R₄は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₂は、水素、ハロ、シアノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₂₀は、水素またはC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、水素、C₁～6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、-N(R₁₅R₁₆)、または-S(=O)₂R₂₀であり；
R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、水素、C₁～6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノであり；

R₁₇及びR₁₈は、各々独立して、水素またはアルキルであり、あるいは、必要に応じて互いに連結して結合を形成してもよく；

R₁₉は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

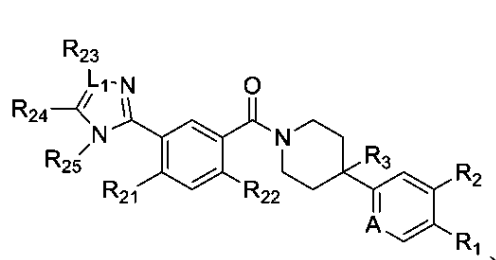
nは、0、1または2であり；

mは、0または1である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

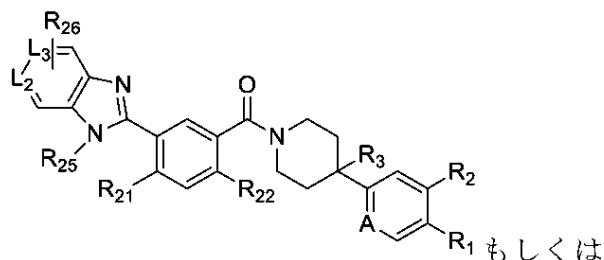
【0016】

様々な態様において、本開示は、構造 (I V - A)、(I V - B) もしくは (I V - C) の化合物：

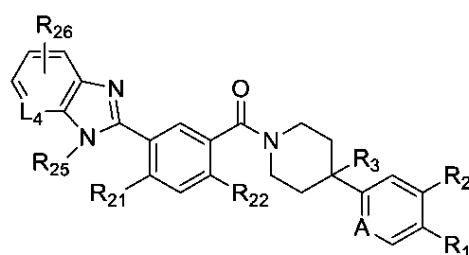
【化 4】



(I V - A)



(I V - B)



(I V - C)

(式中、

L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 及び A は、各々独立して、 CH または N であり；

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{23} は、水素、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、 L_1 が N であるならば非存在であり、あるいは、 R_{23} 及び R_{24} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルを形成し；

R_{24} は、水素、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルコキシ})$ (ヘテロシクリル)、ヘテロシクリルであり、あるいは、 R_{23} 及び R_{24} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルを形成し；

R_{26} は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアシル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15})(R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{25} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

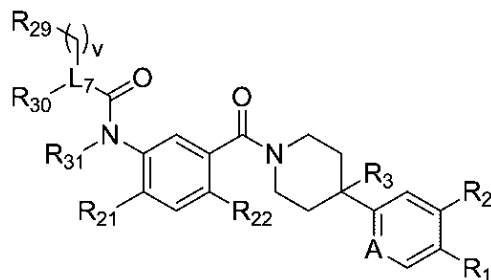
R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアシルまたはア

ルキルアミノである) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0017】

様々な態様において、本開示は、構造(V)の化合物：

【化5】



10

(V)

(式中、

L_7 は、N または O であり、この場合、 L_7 が O であるならば、 R_{30} は、非存在であり；

A は、CH または N であり；

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

20

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R_{20} は、水素または $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシまたは $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R_3 は、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{1\sim6}$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{29} 及び R_{30} は、各々独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、 $-C(=O)R_{46}$ 、 $-R_{48}C(=O)R_{47}$ であり、あるいは、 R_{29} 及び R_{30} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、この場合、 R_{30} は、 L_7 が O であるならば非存在であり；

30

R_{46} 及び R_{47} は、各々独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{48} は、アルキルであるか、非存在であり；

R_{31} は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{1\sim6}$ アルコキシであり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

40

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

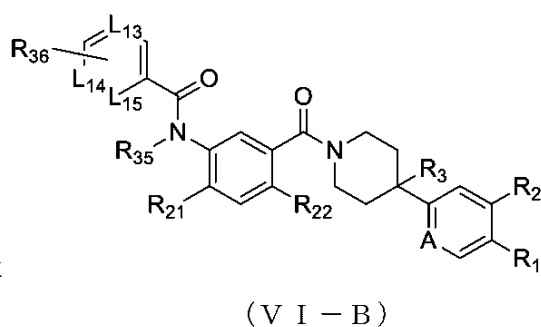
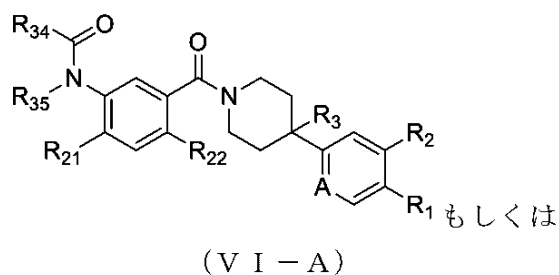
v は、0 または 1 である) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0018】

様々な態様において、本開示は、構造(VI-A)もしくは(VI-B)の化合物：

50

【化 6】



(式中、

L_{13} 、 L_{14} 、 L_{15} 及び A は、各々独立して、 CH または N であり；

R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R₂₀は、水素またはC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂ は、水素、ハロ、C₁~₆アルコキシまたはC₁~₆アルキルであり；

R₃は、ハロ、C₁~₆アルキルまたはC₁~₆アルコキシであり；

R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₃₄は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀、または-N(R₁₅R₁₆)であり；

R₃₅は、水素、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシであり；

R₃₆は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-N(R₁₅R₁₆)、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルであり；

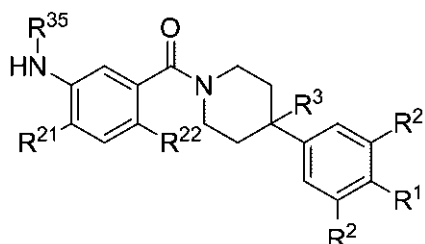
R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、-N(R₁₅R₁₆)、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【 0 0 1 9 】

様々な態様において、本開示は、構造（V I - J）の化合物：

【化 7】



(V I - J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0020】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^3 は、Hまたはハロゲンである。

【0021】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0022】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0023】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0024】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルである。

【0025】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^3 は、HまたはFである。

【0026】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0027】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0028】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0029】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{22} は、Hである。

【0030】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{22} は、メチルである。

【0031】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{35} は、 $-C(O)-NHR^{351}$ である。

【0032】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルまたは(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

【0033】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{351} は、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルまたは(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルである。

【0034】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、水素であ

10

20

30

40

50

り、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、Hであり、 R^{35} は、 $-C(O)-NHR^{351}$ であり、ここで、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、または(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

【0035】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{35} は、 $-C(O)-O-R^{351}$ である。

【0036】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルまたは(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

10

【0037】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、Hであり、 R^{35} は、 $-C(O)-O-R^{351}$ であり、ここで、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、または(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

20

【0038】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{351} は、(R)-3-テトラヒドロフラニルまたは(S)-3-テトラヒドロフラニルである。

【0039】

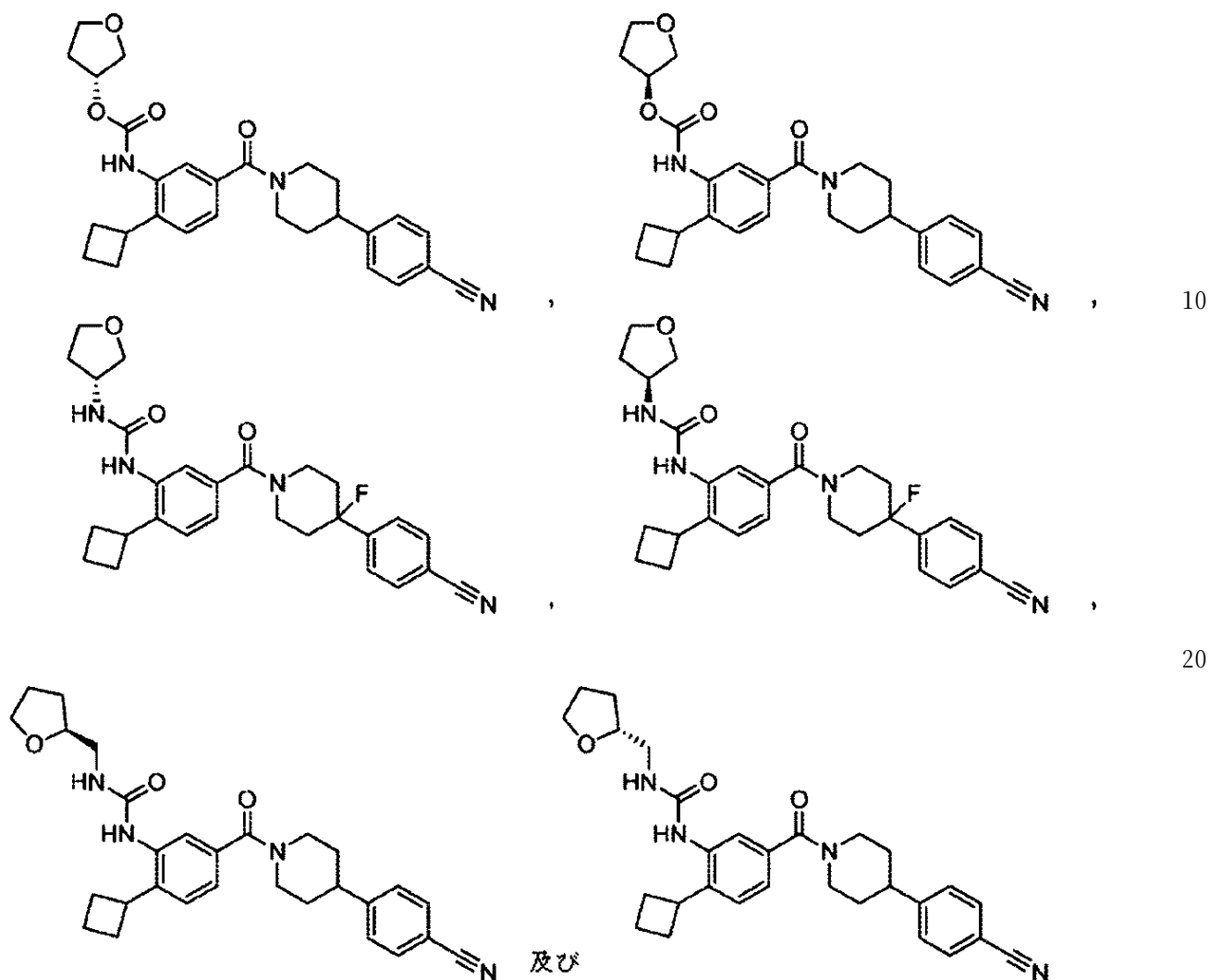
構造(VI-J)の一部の態様において、化合物は、

30

40

50

【化 8】

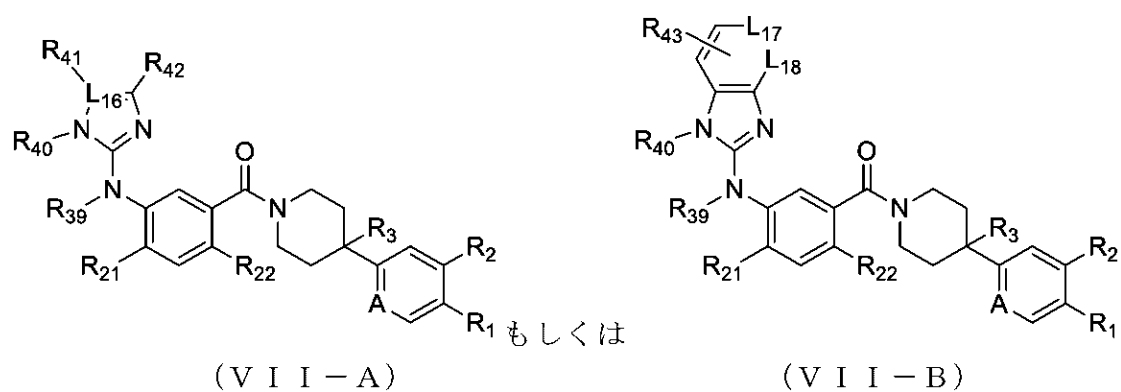


からなる群より選択される構造を有する。

【0040】

様々な態様において、本開示は、構造（VII-A）もしくは（VII-B）の化合物：

【化 9】



（式中、

L₁₆は、CまたはNであり、この場合、L₁₆がNであるならば、R₄₁は、非存在であ

り；

L_{17} 、 L_{18} 及び A は、各々独立して、 CH または N であり；

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R_{20} は、水素または $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシまたは $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{1\sim6}$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{40} 、 R_{42} 及び R_{43} は、各々独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ 、 $-C(=O)R$ 、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R_{13}R_{14})$ であり、あるいは、 R_{41} 及び R_{42} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し；

R_{41} は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ 、 $-C(=O)R$ 、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、 $-N(R_{13}R_{14})$ であり、 R_{41} は、 L_{16} が N であるならば非存在であり、あるいは、 R_{41} 及び R_{42} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し；

R は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、 $-N(R_{15}R_{16})$ または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{39} は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキルまたは $C_{1\sim6}$ アルコキシであり；

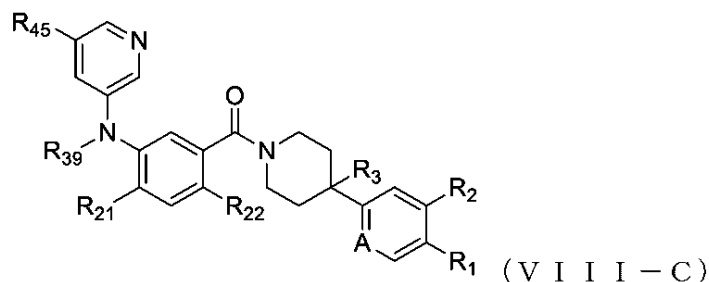
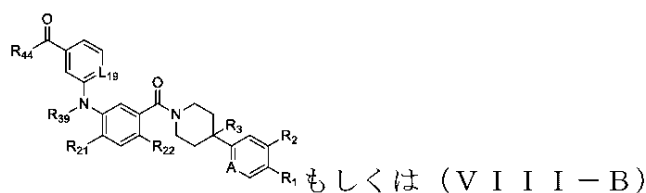
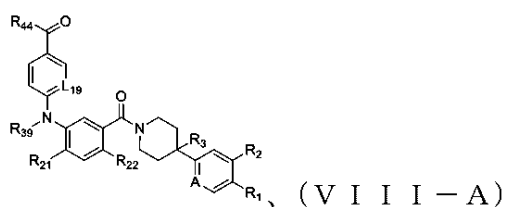
R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0041】

様々な態様において、本開示は、構造 (VIII-A)、(VIII-B) もしくは (VIII-C) の化合物：

【化10】



(式中、

L_{19} 及び A は、各々独立して、 CH または N であり；

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{39} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{44} 及び R_{45} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、 $-S(=O)_2R_{20}$ 、 $-C(=O)R$ 、または $-N(R_{13}R_{14})$ であり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

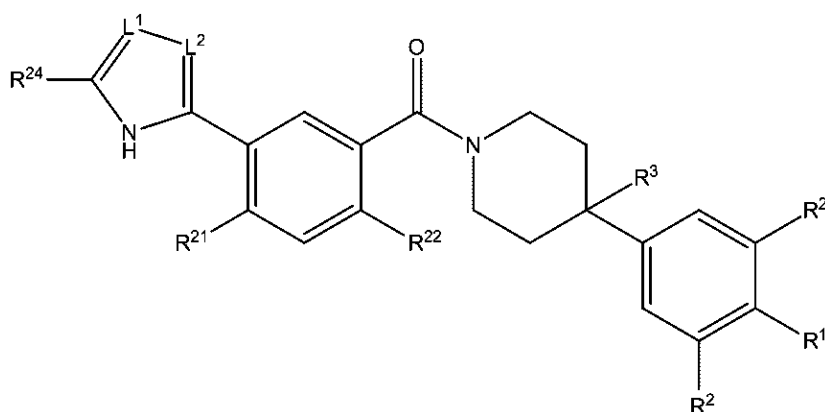
R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノである）

またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0042】

様々な態様において、構造 (IX) の化合物：

【化11】



(IX)

(式中、

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、 H 、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} または N であり；

L^2 は、 CH または N であり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、 N であり；

R^{23} は、 H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである）またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

10

【0043】

構造(IX)の一部の態様において、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルまたは $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1である。

【0044】

構造(IX)の一部の態様において、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル（この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含む）、 $-S(O)_u-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ （この場合、 u は、0または2である）、または $-S(O)_u-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ （この場合、 u は、0または2である）である。

20

【0045】

構造(IX)の一部の態様において、 R^3 は、 H またはハロゲンである。

【0046】

構造(IX)のいくつかの態様において、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0047】

構造(IX)の一部の態様において、 L^1 及び L^2 の両方が N である。

【0048】

構造(IX)の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

30

【0049】

構造(IX)の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0050】

構造(IX)の一部の態様において、 R^{24} は、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1である。

【0051】

構造(IX)の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0052】

構造(IX)の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

40

【0053】

構造(IX)の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルである。

【0054】

構造(IX)の一部の態様において、 R^3 は、 H または F である。

【0055】

構造(IX)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0056】

構造(IX)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

50

【0057】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0058】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{22} は、Hである。

【0059】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{22} は、メチルである。

【0060】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 及び L^2 は、Nであり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、2-メトキシエチルである。

10

【0061】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 及び L^2 は、Nであり、 R^{24} は、メトキシまたはエトキシである。

【0062】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 は、CHであり、 L^2 は、Nであり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、または2-メトキシエチルである。

20

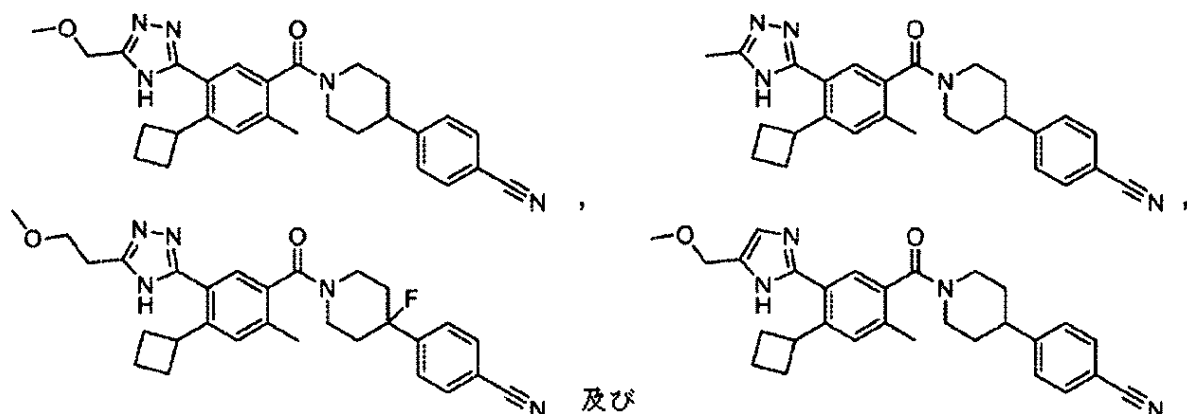
【0063】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 は、Nであり、 L^2 は、CHであり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、または2-メトキシエチルである。

【0064】

構造 (IX) の一部の態様において、化合物は、

【化12】



30

40

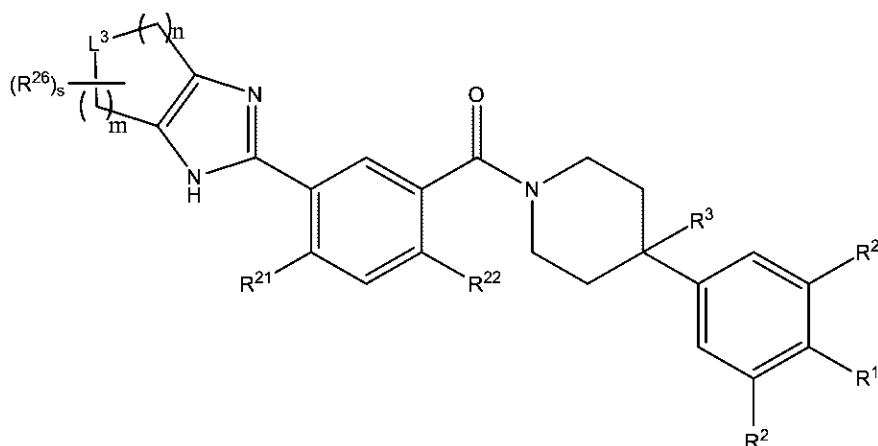
からなる群より選択される構造を有する。

【0065】

様々な態様において、構造 (X) の化合物：

50

【化 13】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0066】

構造(X)の一部の態様において、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。

【0067】

構造(X)の一部の態様において、 R^3 は、Hまたはハロゲンである。

10

【0068】

構造(X)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0069】

構造(X)の一部の態様において、 R^3 は、HまたはFである。

【0070】

構造(X)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0071】

構造(X)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0072】

構造(X)の一部の態様において、 n は、1である。

20

【0073】

構造(X)の一部の態様において、 n は、2である。

【0074】

構造(X)の一部の態様において、 m は、1である。

【0075】

構造(X)の一部の態様において、 m は、2である。

【0076】

構造(X)の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

30

【0077】

構造(X)の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0078】

構造(X)の一部の態様において、 n は、2であり、 m は、1であり、 L^3 は、 $-N-C(O)-O-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ である。

【0079】

構造(X)の一部の態様において、 L^3 は、 NR^{50} であり、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、Hまたはメチルであり、 R^3 は、Hであり、 R^1 は、 $-CN$ であり、 m は、2であり、 n は、1または2である。

40

【0080】

構造(X)の一部の態様において、 n は、2であり、 m は、1であり、 L^3 は、Oであり、 s は、0である。

【0081】

構造(X)の一部の態様において、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0082】

構造(X)の一部の態様において、 R^{22} は、メチルである。

【0083】

構造(X)の一部の態様において、 R^{22} は、Hである。

【0084】

50

構造 (X) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、 H であり、 R^3 は、 H または F であり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 n は、2 であり、 L^3 は、 NR^{50} であり、ここで、 R^{50} は、メチルまたはエチルである。

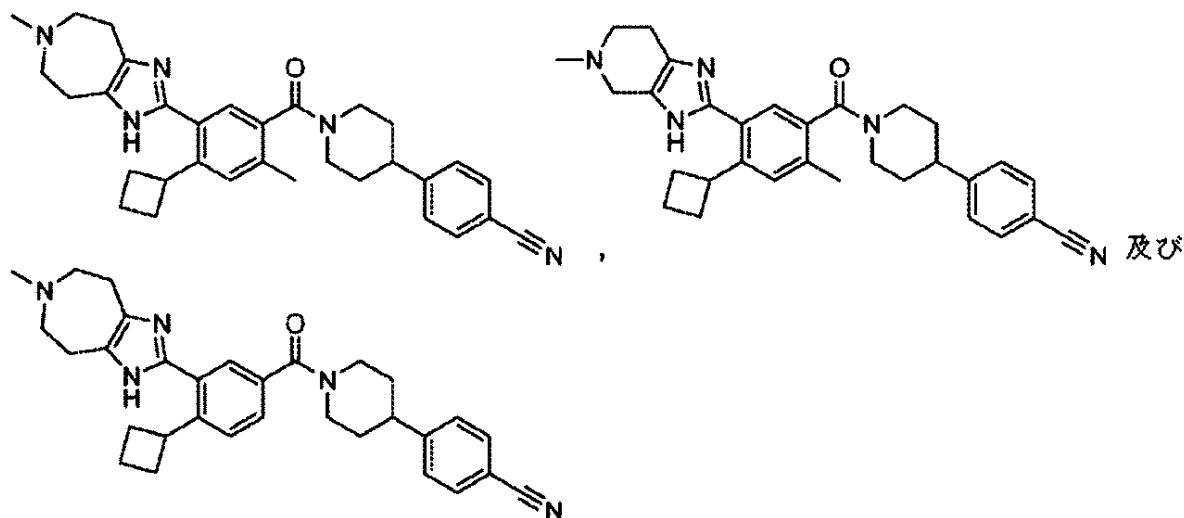
【0085】

構造 (X) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、 H であり、 R^3 は、 H または F であり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 n は、2 であり、 L^3 は、 O である。

【0086】

構造 (X) の一部の態様において、化合物は、

【化14】

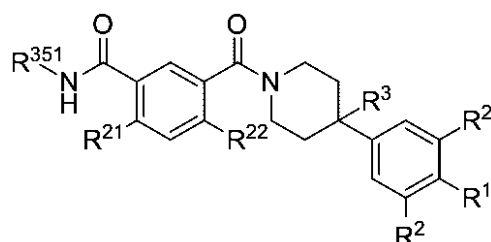


からなる群より選択される構造を有する。

【0087】

様々な態様において、構造 (XI) の化合物：

【化15】



(XI)

(式中、

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、 H 、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である)

またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0088】

構造(X I)の一部の態様において、 R^3 は、Hまたはハロゲンである。

【0089】

構造(X I)の一部の態様において、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0090】

構造(X I)の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0091】

構造(X I)の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

10

【0092】

構造(X I)の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルである。

【0093】

構造(X I)の一部の態様において、 R^3 は、HまたはFである。

【0094】

構造(X I)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0095】

構造(X I)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0096】

構造(X I)の一部の態様において、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

20

【0097】

構造(X I)の一部の態様において、 R^{22} は、Hである。

【0098】

構造(X I)の一部の態様において、 R^{22} は、メチルである。

【0099】

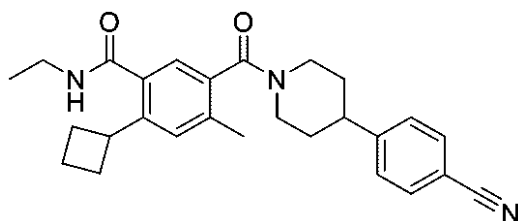
構造(X I)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、メチルであり、 R^{351} は、メチルまたはエチルである。

【0100】

構造(X I)の一部の態様において、化合物は、

30

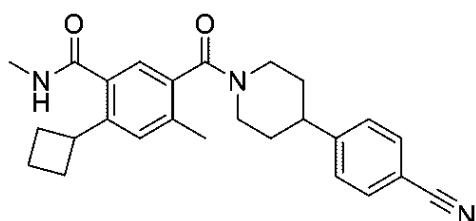
【化16】



及び

40

【化17】



からなる群より選択される構造を有する。

【0101】

50

様々な態様において、本開示は、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) または (XI) の化合物のうちのいずれか1つと、薬学的に許容され得るキャリア、賦形剤または希釈剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0102】

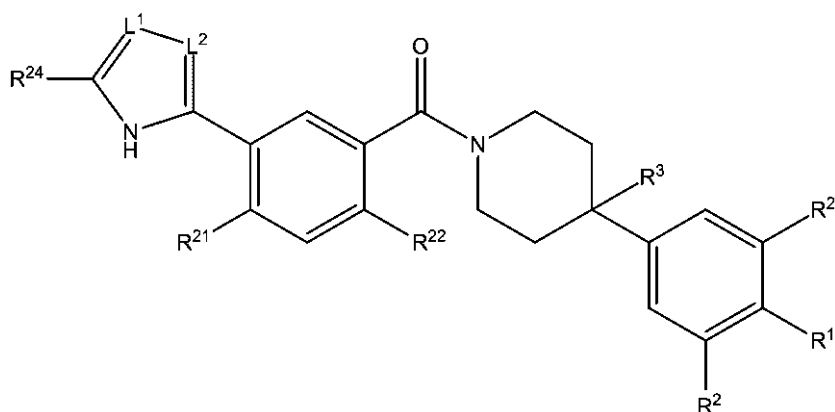
様々な態様において、本開示は、対象における脂肪酸シターゼ機能の調節不全を特徴とする状態を処置する方法であって、かかる処置を必要とする対象に、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) または (XI) のうちのいずれか1つの化合物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。様々な態様において、脂肪酸シターゼ機能の調節不全を特徴とする状態は、ウイルス感染症またはがんである。様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) または (XI) のうちのいずれか1つの化合物を、1つ以上の更なる抗ウイルス処置と併用して、ウイルス感染症を処置する。様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) または (XI) のうちのいずれか1つの化合物を、1つ以上の更なるがん処置剤と併用して、がんを処置する。様々な態様において、ウイルス感染症は、C型肝炎である。

【0103】

様々な態様において、本開示は、脂肪性肝疾患を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

【化18】



(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃~C₅シクロアルキル)、-O- (C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃~C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁~C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁~C₄アルキル)_t-OH、-(C₁~C₄アルキル)_t-O_t-(C₃~C₅シクロアルキル)、または-(C₁

～C₄アルキル) t-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル) であり、この場合、
tは、0または1であり；

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、C R^{2 3}またはNであり；

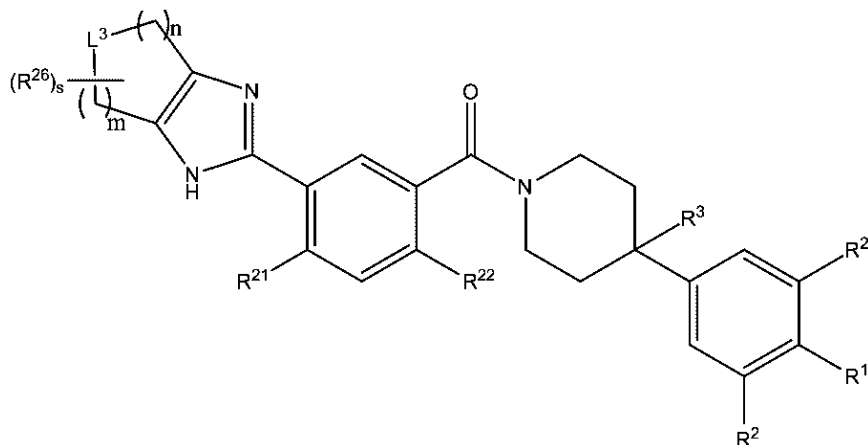
L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

R^{2 3}は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に
許容され得る塩；または

(b) 式 (X)：

【化19】



(X)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、
C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

L³は、C (R^{6 0})₂、OまたはN R^{5 0}であり；

各R^{6 0}は、独立して、H、-OH、-CN、-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または-C (O)-N (R^{6 0 1})₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

各R^{5 0}は、独立して、H、-C (O)-O_t- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)、-C (O)-O_t- (C₃～C₅環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する-C₃～C₅環式アルキル、-C (O)-N (R^{5 0 1})₂、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

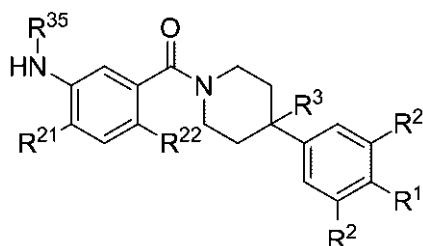
nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；
 各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ 、 $-C(O)-O_t-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、
 t は、0 または 1 であり、
 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；
 s は、0、1 または 2 であり；
 各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；
 ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの 2 つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの 2 つは、2 つの R^{26} 、2 つの R^{60} 、2 つの R^{50} 、2 つの R^{501} または 2 つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または
 (c) 式 (VI-J)

【化 20】

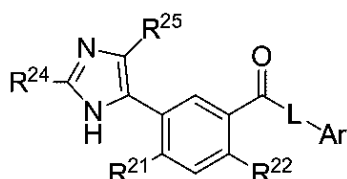


(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖または分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、
 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；
 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；
 各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；
 R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；
 R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；
 R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；
 R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2 R^{351}$ であり；
 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または
 (d) 式 (XI-I)：

【化 21】

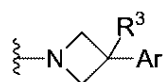


(XI-I)

(式中、

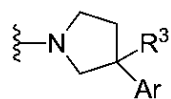
$L-Ar$ は、

【化 2 2】



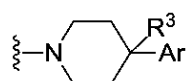
、

【化 2 3】



または

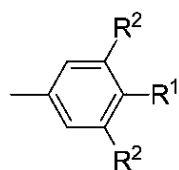
【化 2 4】



であり；

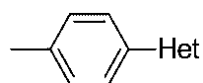
A r は、

【化 2 5】



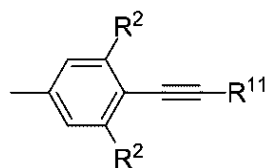
、

【化 2 6】



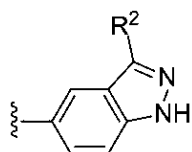
、

【化 2 7】



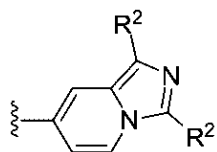
、

【化 2 8】



または

【化 2 9】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₆シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

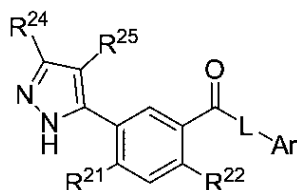
ただし、uが1であるとき、tは1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁵は、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₂アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（e）式（X I I I）：

【化30】

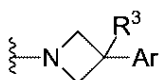


（X I I I）

（式中、

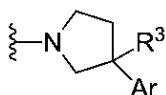
L-Arは、

【化31】



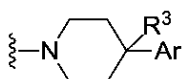
、

【化32】



または

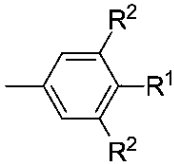
【化33】



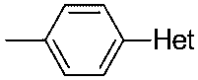
であり；

Arは、

【化 3 4】

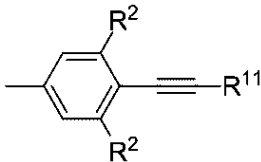


【化 3 5】

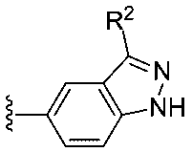


10

【化 3 6】



【化 3 7】



20

または

【化 3 8】



30

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；R³ は、H または F であり；

40

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または -（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

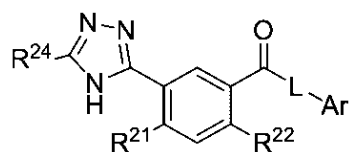
50

各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

【化 39】



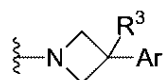
10

(XIV)

(式中、

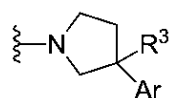
$L-Ar$ は、

【化 40】



、

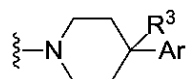
【化 41】



20

または

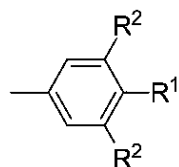
【化 42】



であり；

Ar は、

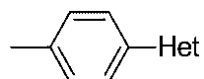
【化 43】



30

、

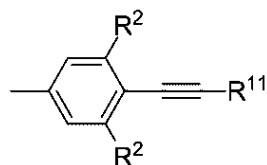
【化 44】



40

、

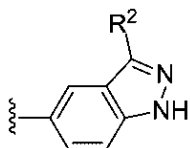
【化 45】



、

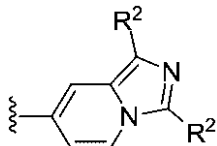
50

【化 4 6】



または

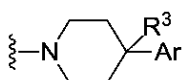
【化 4 7】



10

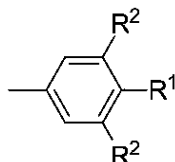
であり、ただし、L - A r が

【化 4 8】



であるとき、A r は

【化 4 9】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_t - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_t - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

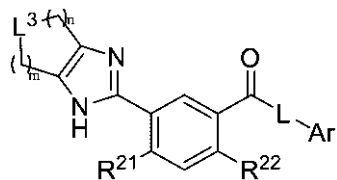
各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (X V)：

50

【化 5 0】



(X V)

(式中、

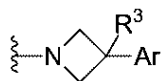
L^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり、ただし、 $n+m \geq 3$ であり；

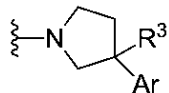
$L-Ar$ は、

【化 5 1】



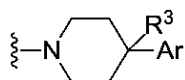
、

【化 5 2】



または

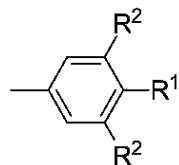
【化 5 3】



であり；

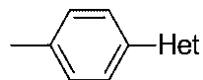
Ar は、

【化 5 4】



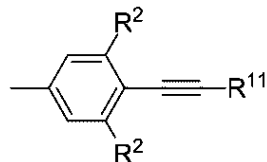
、

【化 5 5】



、

【化 5 6】



10

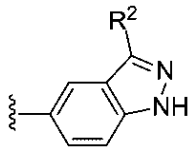
20

30

40

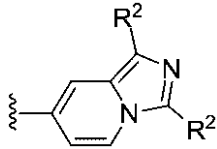
50

、
【化 5 7】



または

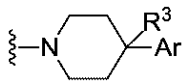
【化 5 8】



10

であり、ただし、L-Arが

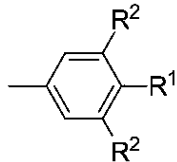
【化 5 9】



であるとき、Arは

20

【化 6 0】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

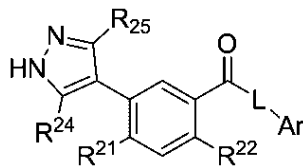
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（h）式（XVI）：

【化 6 1】



（XVI）

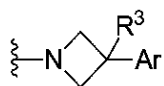
（式中、

L-Arは、

40

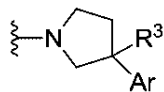
50

【化 6 2】



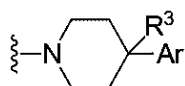
、

【化 6 3】



または

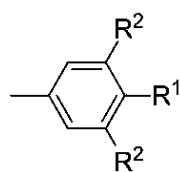
【化 6 4】



であり；

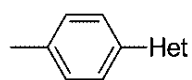
A r は、

【化 6 5】



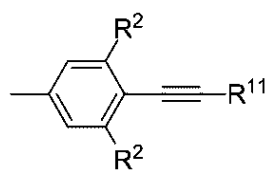
、

【化 6 6】



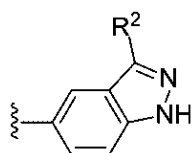
、

【化 6 7】



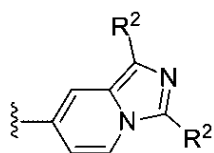
、

【化 6 8】



または

【化 6 9】



であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6 員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、H または F であり；

R^{11} は、H または $-CH_3$ であり；

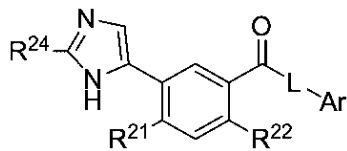
R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 70】

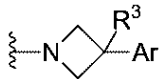


(XVII)

(式中、

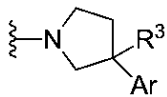
$L-Ar$ は、

【化 71】



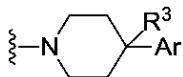
、

【化 72】



または

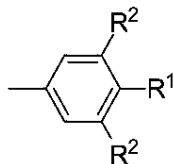
【化 73】



であり；

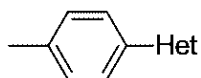
Ar は、

【化 74】



、

【化 75】



10

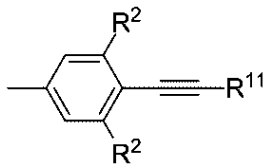
20

30

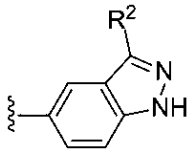
40

50

、
【化 7 6】



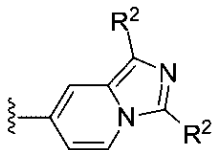
、
【化 7 7】



10

または

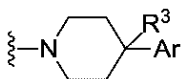
【化 7 8】



20

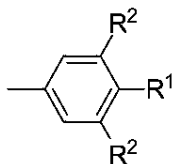
であり、ただし、L-Arが

【化 7 9】



であるとき、Arは

【化 8 0】



30

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

40

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

tは、0または1であり；

50

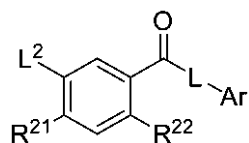
u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

R²⁴¹ は、H または C₁ ~ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；
または

(j) 式 (XVII I)：

【化 8 1】



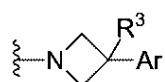
10

(XVII I)

(式中、

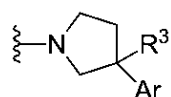
L - Ar は、

【化 8 2】



、

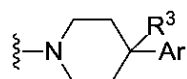
【化 8 3】



20

または

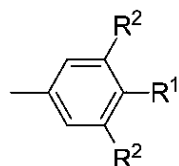
【化 8 4】



であり；

Ar は、

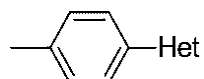
【化 8 5】



30

、

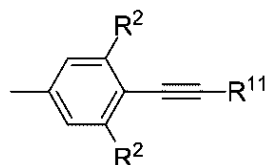
【化 8 6】



40

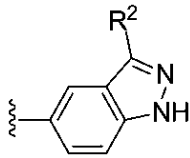
、

【化 8 7】



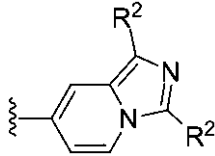
50

【化 8 8】



または

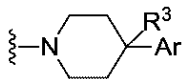
【化 8 9】



10

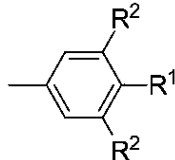
であり、ただし、L-Arが

【化 9 0】



であるとき、Arは

【化 9 1】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

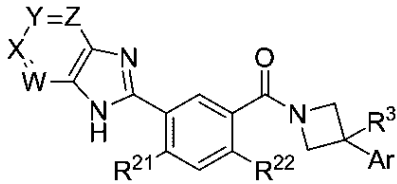
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 9 2】



(XIX)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

10

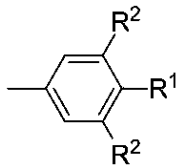
各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

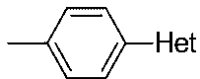
Arは、

【化 9 3】

20

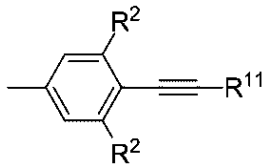


【化 9 4】



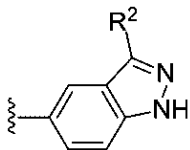
30

【化 9 5】



【化 9 6】

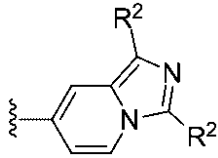
40



または

50

【化 9 7】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

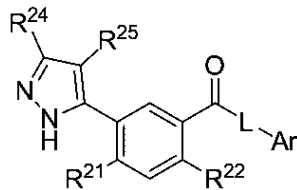
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 9 8】

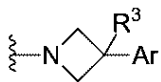


（X X）

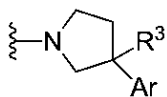
（式中、

L-Arは、

【化 9 9】

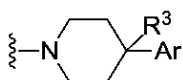


【化 1 0 0】



または

【化 1 0 1】



であり；

A r は、

10

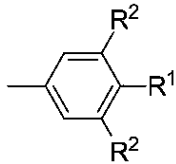
20

30

40

50

【化102】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

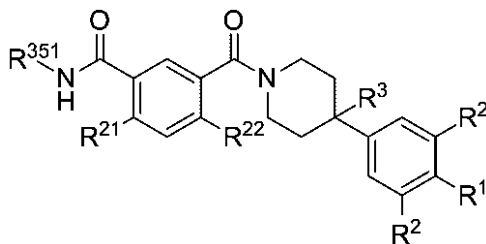
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化103】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0104】

様々な態様において、本開示は、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

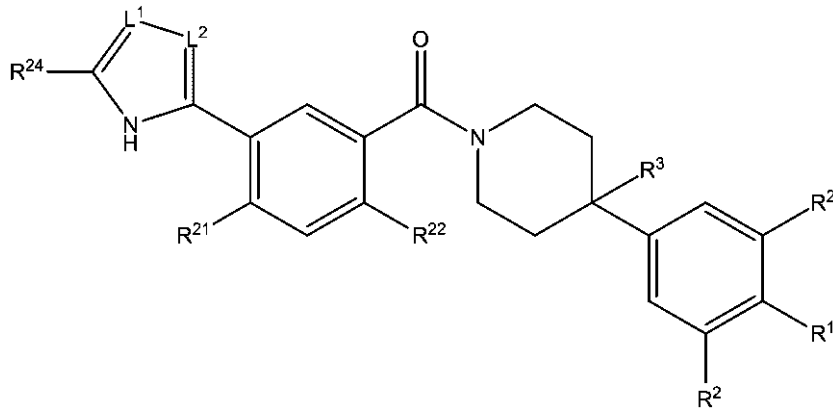
20

30

40

50

【化 104】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃~C₅シクロアルキル)、-O- (C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃~C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁~C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁~C₄アルキル)_t-OH、-(C₁~C₄アルキル)_t-O_t-(C₃~C₅シクロアルキル)、または-(C₁~C₄アルキル)_t-O-(C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、CR²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

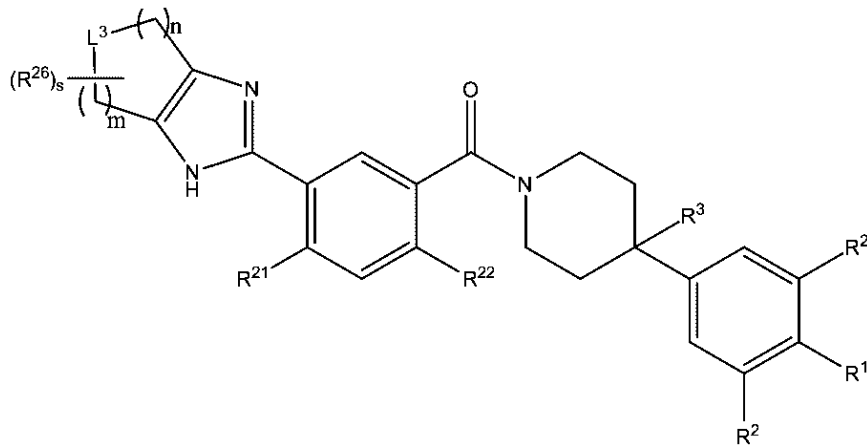
R²³は、HまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b)式(X)：

40

50

【化 1 0 5】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

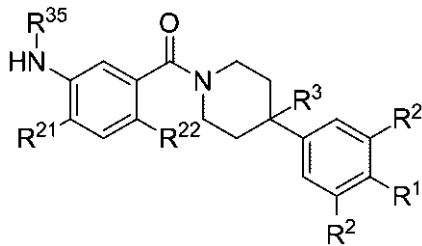
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化106】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

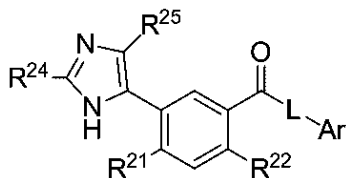
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化107】

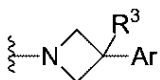


(XI-I)

(式中、

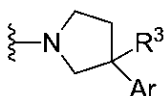
$L-Ar$ は、

【化108】



、

【化109】

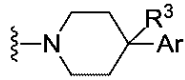


40

50

または

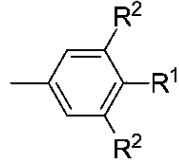
【化 1 1 0】



であり；

Ar は、

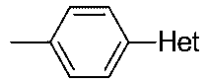
【化 1 1 1】



10

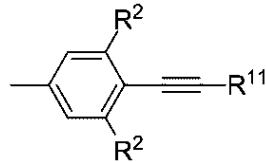
、

【化 1 1 2】



、

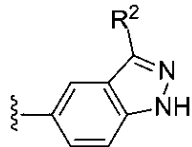
【化 1 1 3】



20

、

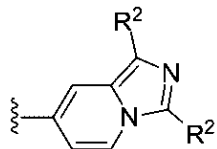
【化 1 1 4】



30

または

【化 1 1 5】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

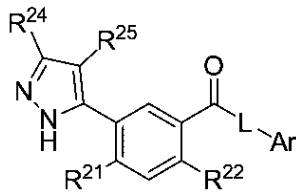
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 116】

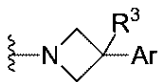


(XIII)

(式中、

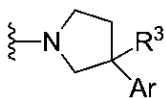
$L-Ar$ は、

【化 117】



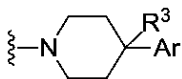
、

【化 118】



または

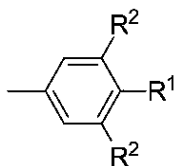
【化 119】



であり；

Ar は、

【化 120】



、

10

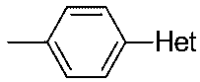
20

30

40

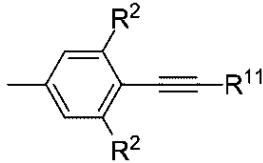
50

【化 1 2 1】



、

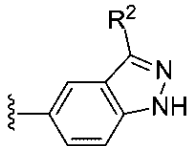
【化 1 2 2】



10

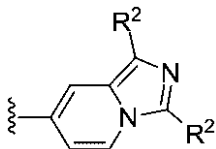
、

【化 1 2 3】



または

【化 1 2 4】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

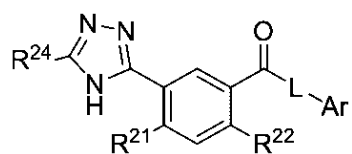
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 1 2 5】

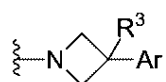


(XIV)

(式中、

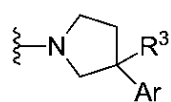
L - A r は、

【化 1 2 6】



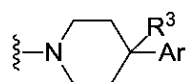
、

【化 1 2 7】



または

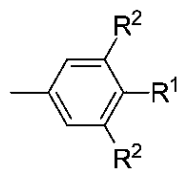
【化 1 2 8】



であり；

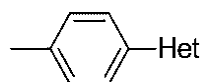
A r は、

【化 1 2 9】



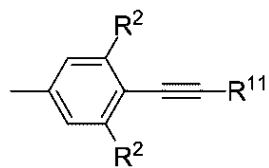
、

【化 1 3 0】



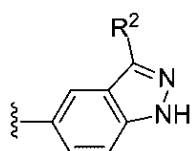
、

【化 1 3 1】



、

【化 1 3 2】



10

20

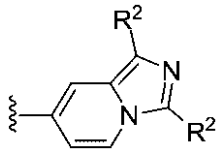
30

40

50

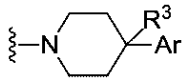
または

【化 1 3 3】



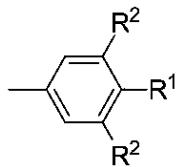
であり、ただし、L - A r が

【化 1 3 4】



であるとき、A r は

【化 1 3 5】



ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

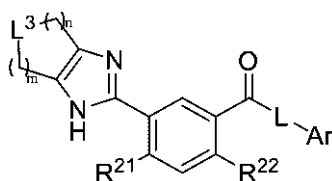
R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (X V)：

【化 1 3 6】



(X V)

(式中、

L³ は、-CH₂-, -CHR⁵⁰-, -O-, -NR⁵⁰-, -NC(O)R⁵⁰- または -NC(O)OR⁵⁰- であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

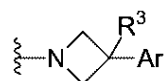
20

30

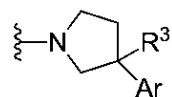
40

50

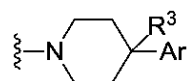
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 1 3 7】



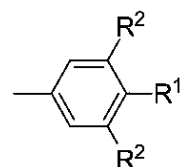
、
 【化 1 3 8】



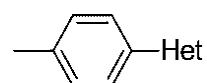
または
 【化 1 3 9】



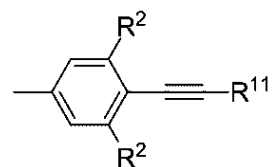
であり；
 A r は、
 【化 1 4 0】



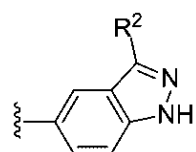
、
 【化 1 4 1】



、
 【化 1 4 2】



、
 【化 1 4 3】



または

10

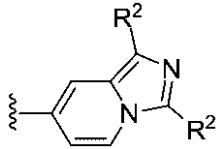
20

30

40

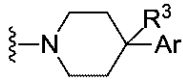
50

【化 1 4 4】



であり、ただし、L-Arが

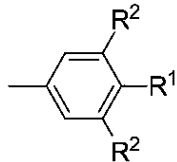
【化 1 4 5】



10

であるとき、Arは

【化 1 4 6】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

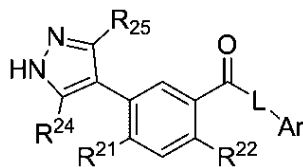
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式 (XVI)：

【化 1 4 7】



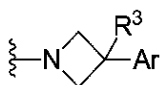
(XVI)

(式中、

40

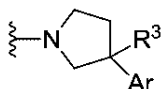
L-Arは、

【化 1 4 8】



、

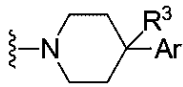
【化 1 4 9】



50

または

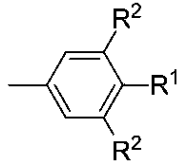
【化 1 5 0】



であり；

Ar は、

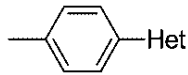
【化 1 5 1】



10

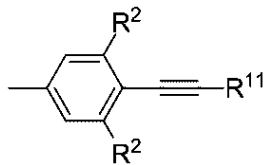
、

【化 1 5 2】



、

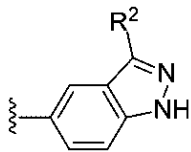
【化 1 5 3】



20

、

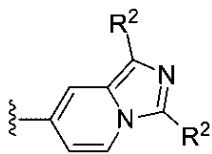
【化 1 5 4】



30

または

【化 1 5 5】



であり；

Het は、5～6 員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6 員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

40

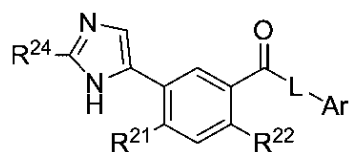
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化156】



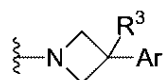
10

(XVII)

(式中、

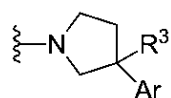
$L-Ar$ は、

【化157】



、

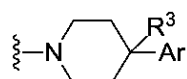
【化158】



20

または

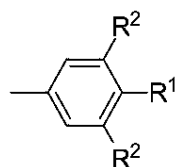
【化159】



であり；

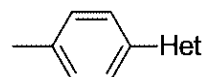
Ar は、

【化160】



、

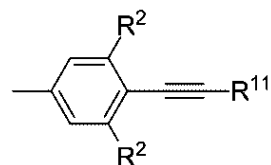
【化161】



40

、

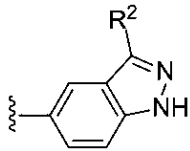
【化162】



、

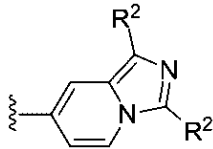
50

【化 1 6 3】



または

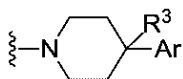
【化 1 6 4】



10

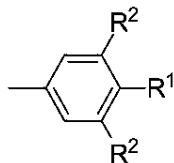
であり、ただし、L - A r が

【化 1 6 5】



であるとき、A r は

【化 1 6 6】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂ アルキルであり；

R²⁴ は、H、C₁～C₄ アルキル、-（C₁～C₄ アルキル）-OH、-（C₁～C₄ アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄ アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅ シクロアルキル）、-（C₁～C₄ アルキル）_t-O_u-（4～6 員複素環）または -（C₁～C₄ アルキル）-O-（C₁～C₄ アルキル）であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

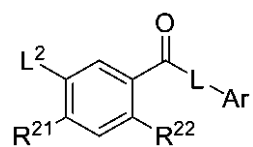
R²⁴¹ は、H または C₁～C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVII I）：

50

【化 1 6 7】



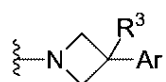
(XVII I)

(式中、

L - A r は、

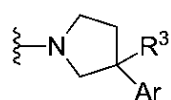
【化 1 6 8】

10



、

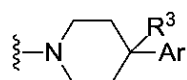
【化 1 6 9】



または

20

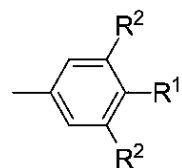
【化 1 7 0】



であり；

A r は、

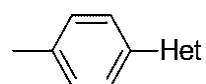
【化 1 7 1】



30

、

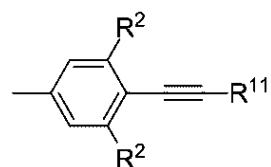
【化 1 7 2】



、

【化 1 7 3】

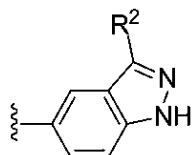
40



、

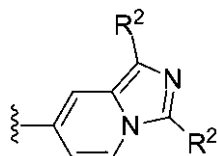
50

【化 1 7 4】



または

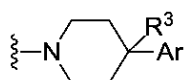
【化 1 7 5】



10

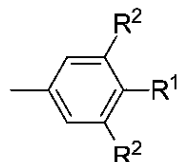
であり、ただし、L-Arが

【化 1 7 6】



であるとき、Arは

【化 1 7 7】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

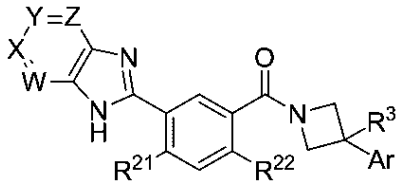
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

50

【化 1 7 8】



(XIX)

(式中、

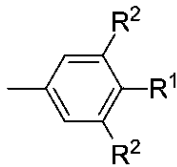
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

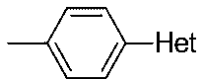
Arは、

【化 1 7 9】



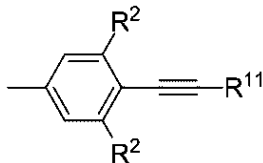
、

【化 1 8 0】



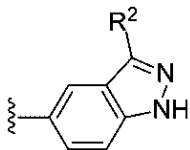
、

【化 1 8 1】



、

【化 1 8 2】



または

10

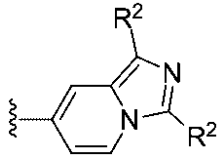
20

30

40

50

【化 1 8 3】



であり；

H e t は、5～6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6 員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

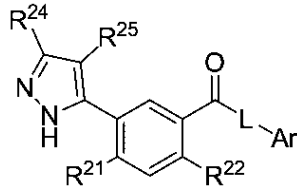
R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(l) 式 (X X) ；

【化 1 8 4】

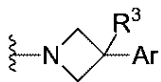


(X X)

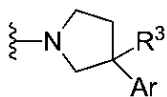
(式中、

L - A r は、

【化 1 8 5】

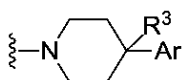


【化 1 8 6】



または

【化 1 8 7】



であり；

A r は、

10

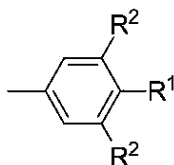
20

30

40

50

【化188】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

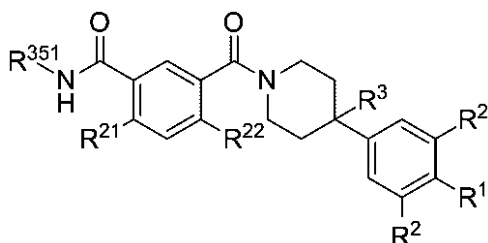
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化189】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0105】

様々な態様において、本開示は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

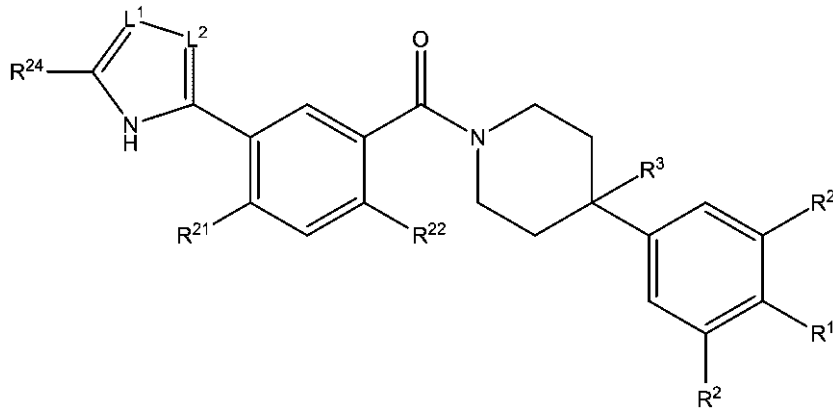
20

30

40

50

【化190】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃~C₅シクロアルキル)、-O- (C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃~C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁~C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁~C₄アルキル)_t-OH、-(C₁~C₄アルキル)_t-O_t-(C₃~C₅シクロアルキル)、または-(C₁~C₄アルキル)_t-O-(C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、CR²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

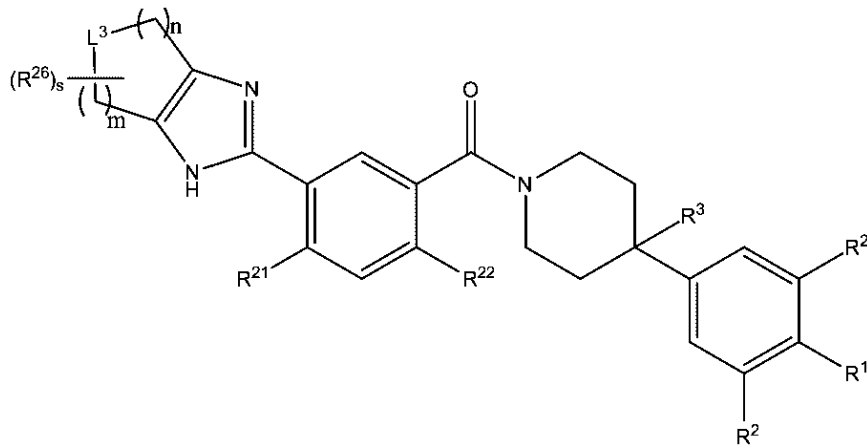
R²³は、HまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b)式(X)：

40

50

【化 1 9 1】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

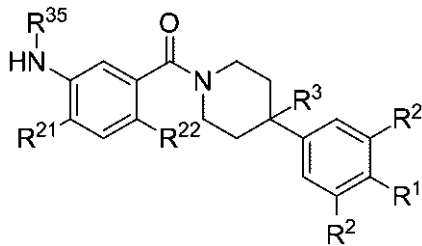
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化192】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

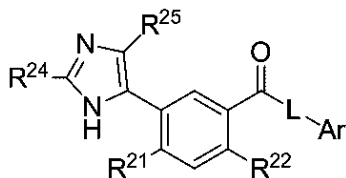
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化193】

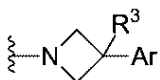


(XI-I)

(式中、

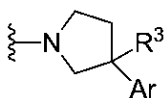
$L-Ar$ は、

【化194】



、

【化195】

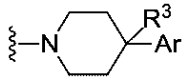


40

50

または

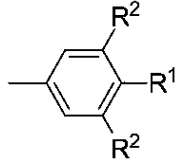
【化 1 9 6】



であり；

Ar は、

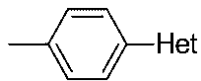
【化 1 9 7】



10

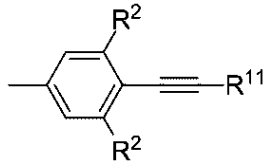
、

【化 1 9 8】



、

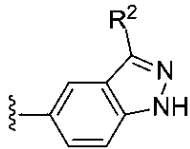
【化 1 9 9】



20

、

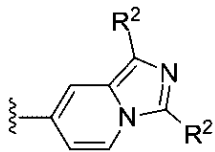
【化 2 0 0】



30

または

【化 2 0 1】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

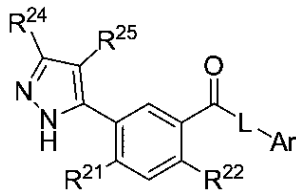
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 202】

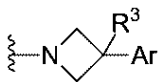


(XIII)

(式中、

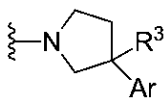
$L-Ar$ は、

【化 203】



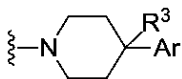
、

【化 204】



または

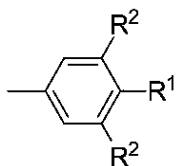
【化 205】



であり；

Ar は、

【化 206】



、

10

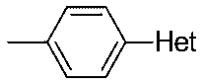
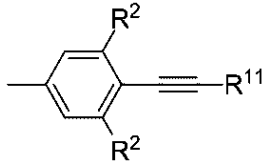
20

30

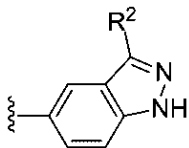
40

50

【化 2 0 7】

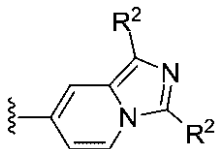
、
【化 2 0 8】

10

、
【化 2 0 9】

または

【化 2 1 0】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または -（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

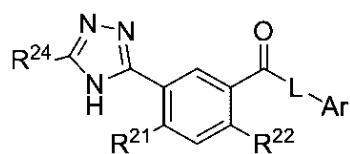
各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 2 1 1】



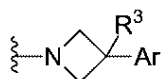
(XIV)

(式中、

L-Arは、

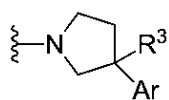
【化 2 1 2】

10



、

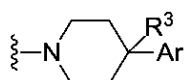
【化 2 1 3】



または

20

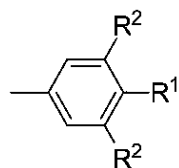
【化 2 1 4】



であり；

Arは、

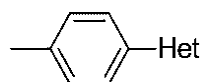
【化 2 1 5】



30

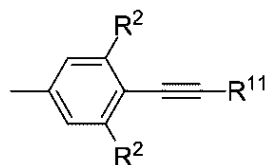
、

【化 2 1 6】



、

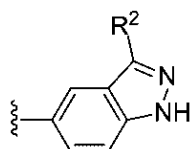
【化 2 1 7】



40

、

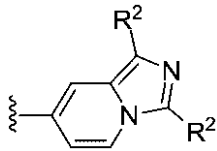
【化 2 1 8】



50

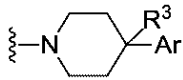
または

【化 2 1 9】



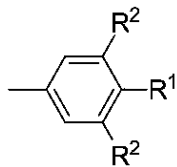
であり、ただし、L - A r が

【化 2 2 0】



であるとき、A r は

【化 2 2 1】



ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O-（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、-O-（4 ～ 6 員複素環）または-O-（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R^{1 1} は、H または -C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

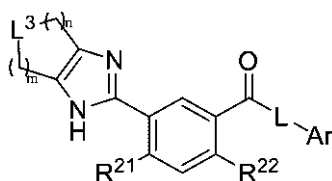
R^{2 4} は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、-（C₁ ～ C₄ アルキル）-O H、-（C₁ ～ C₄ アルキル）_t-N（R^{2 4 1}）₂、-（C₁ ～ C₄ アルキル）_t-O_t-（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、-（C₁ ～ C₄ アルキル）_t-O_t-（4 ～ 6 員複素環）または-（C₁ ～ C₄ アルキル）_t-O-（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R^{2 4 1} は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（X V）：

【化 2 2 2】



（X V）

（式中、

L³ は、-C H₂ -、-C H R^{5 0} -、-O -、-N R^{5 0} -、-N C（O）R^{5 0} - または -N C（O）O R^{5 0} - であり、この場合、R^{5 0} は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

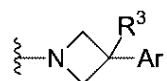
20

30

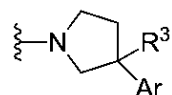
40

50

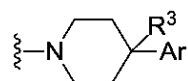
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 2 2 3】



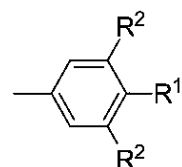
、
 【化 2 2 4】



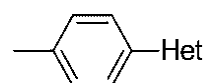
または
 【化 2 2 5】



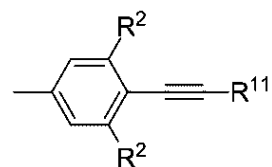
であり；
 A r は、
 【化 2 2 6】



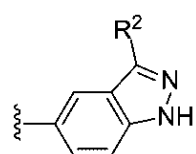
、
 【化 2 2 7】



、
 【化 2 2 8】



、
 【化 2 2 9】



または

10

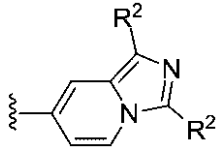
20

30

40

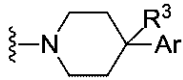
50

【化 2 3 0】



であり、ただし、L-Arが

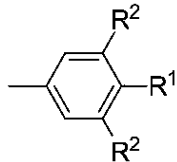
【化 2 3 1】



10

であるとき、Arは

【化 2 3 2】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

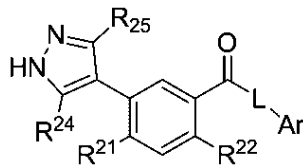
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式 (XVI)：

【化 2 3 3】



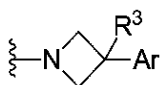
(XVI)

(式中、

40

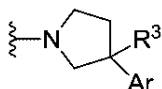
L-Arは、

【化 2 3 4】



、

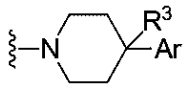
【化 2 3 5】



50

または

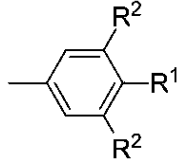
【化 2 3 6】



であり；

Ar は、

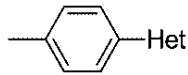
【化 2 3 7】



10

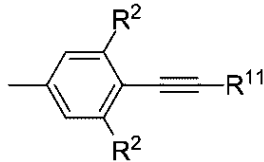
、

【化 2 3 8】



、

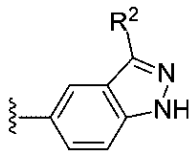
【化 2 3 9】



20

、

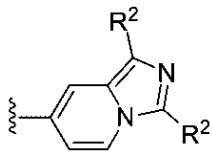
【化 2 4 0】



30

または

【化 2 4 1】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

40

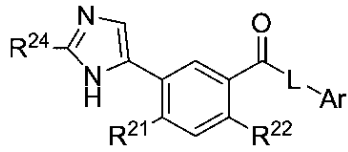
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 4 2】



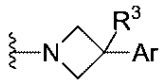
10

(XVII)

(式中、

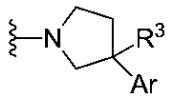
$L-Ar$ は、

【化 2 4 3】



、

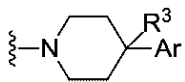
【化 2 4 4】



20

または

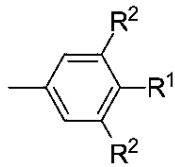
【化 2 4 5】



であり；

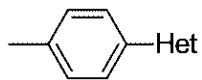
Ar は、

【化 2 4 6】



、

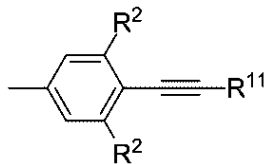
【化 2 4 7】



40

、

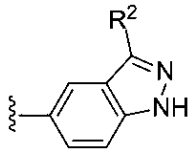
【化 2 4 8】



、

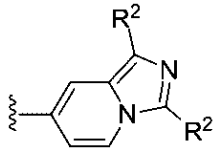
50

【化 2 4 9】



または

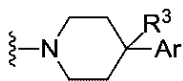
【化 2 5 0】



10

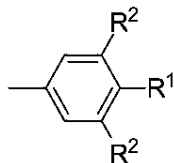
であり、ただし、L - A r が

【化 2 5 1】



であるとき、A r は

【化 2 5 2】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t -O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t -O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

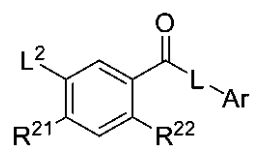
R²⁴¹ は、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j) 式 (XVII I)：

50

【化 2 5 3】

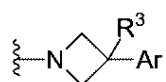


(XVII I)

(式中、

L - A r は、

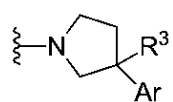
【化 2 5 4】



10

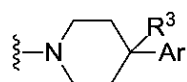
、

【化 2 5 5】



または

【化 2 5 6】

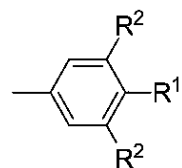


20

であり；

A r は、

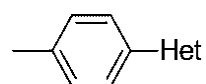
【化 2 5 7】



30

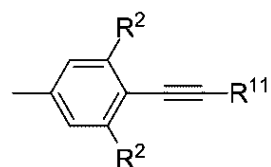
、

【化 2 5 8】



、

【化 2 5 9】

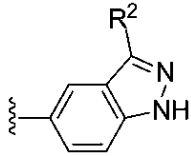


40

、

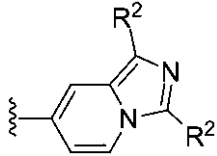
50

【化 2 6 0】



または

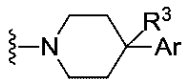
【化 2 6 1】



10

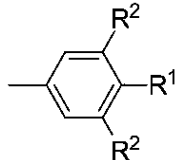
であり、ただし、L-Arが

【化 2 6 2】



であるとき、Arは

【化 2 6 3】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

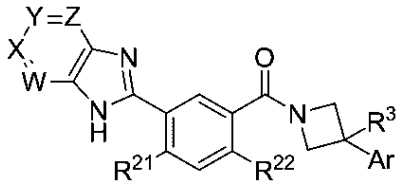
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 2 6 4】



(XIX)

(式中、

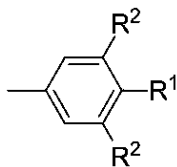
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

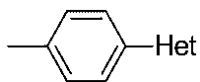
Arは、

【化 2 6 5】



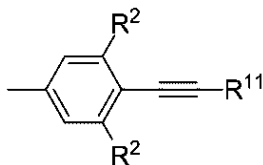
、

【化 2 6 6】



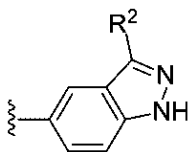
、

【化 2 6 7】



、

【化 2 6 8】



または

10

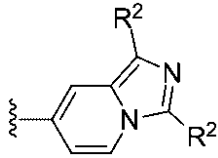
20

30

40

50

【化 2 6 9】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

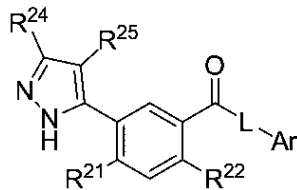
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（XX）：

【化 2 7 0】

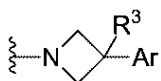


（XX）

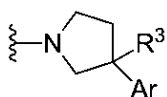
（式中、

L-Arは、

【化 2 7 1】

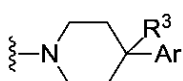


【化 2 7 2】



または

【化 2 7 3】



であり；

A r は、

10

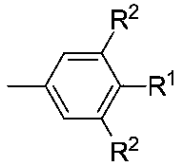
20

30

40

50

【化 2 7 4】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($4 \sim 6$ 員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは $4 \sim 6$ 員複素環であり；

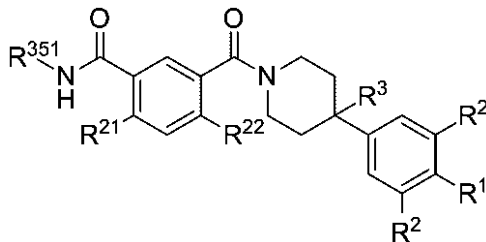
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($4 \sim 6$ 員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 7 5】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0106】

様々な態様において、本開示は、メタボリックシンドロームを処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

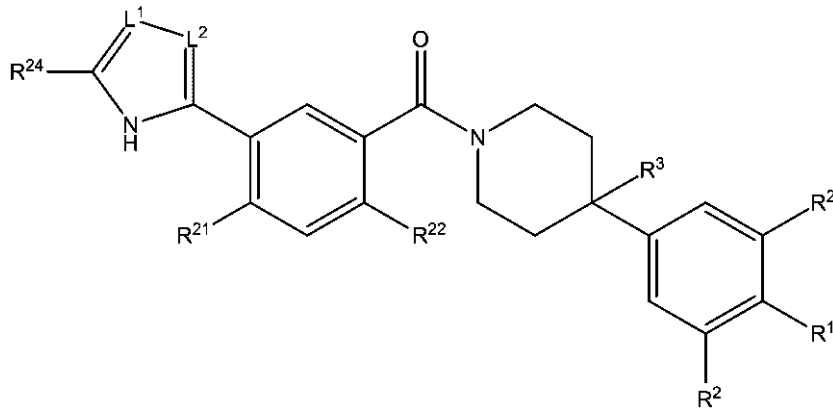
20

30

40

50

【化 2 7 6】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-OH、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t-(C₃～C₅シクロアルキル)、または-(C₁～C₄アルキル)_t-O-(C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、C R²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

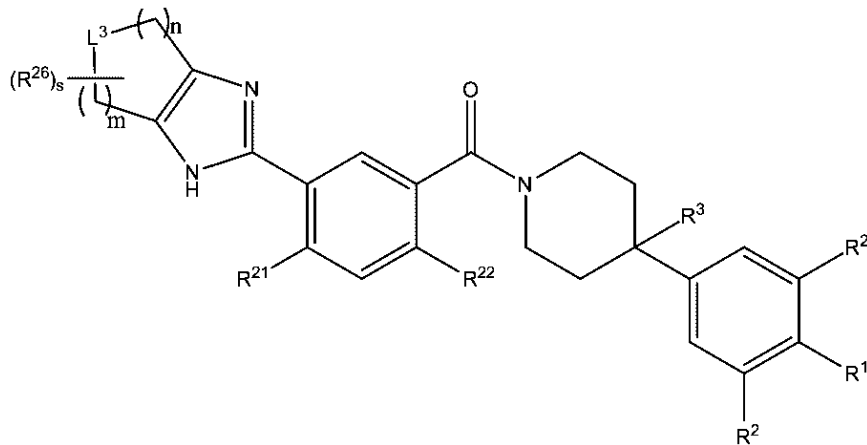
R²³は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b)式(X)：

40

50

【化 2 7 7】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

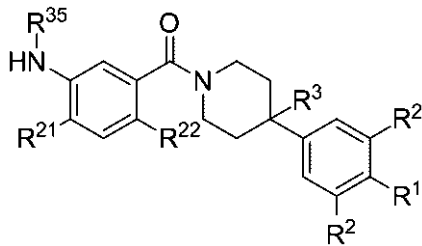
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化278】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

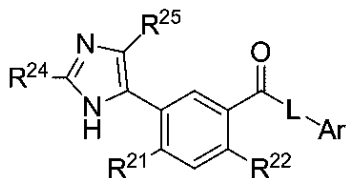
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化279】

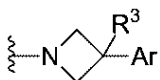


(XI-I)

(式中、

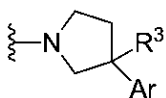
$L-Ar$ は、

【化280】



、

【化281】

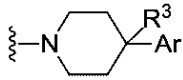


40

50

または

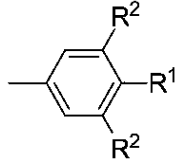
【化 2 8 2】



であり；

Ar は、

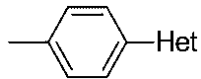
【化 2 8 3】



10

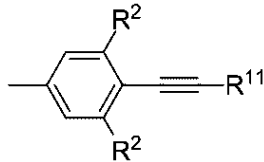
、

【化 2 8 4】



、

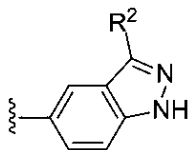
【化 2 8 5】



20

、

【化 2 8 6】



30

または

【化 2 8 7】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

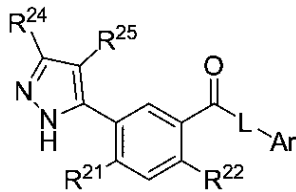
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 288】

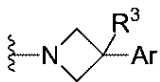


(XIII)

(式中、

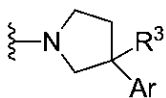
$L-Ar$ は、

【化 289】



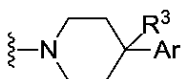
、

【化 290】



または

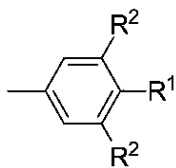
【化 291】



であり；

Ar は、

【化 292】



、

10

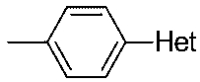
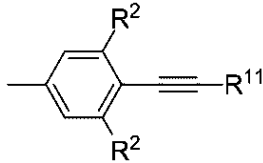
20

30

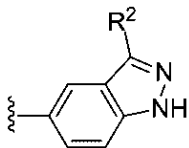
40

50

【化 2 9 3】

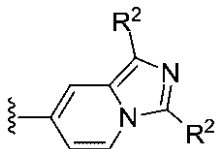
、
【化 2 9 4】

10

、
【化 2 9 5】

または

【化 2 9 6】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または -（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

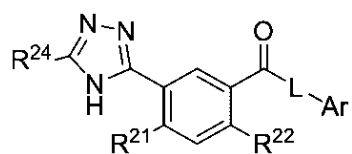
各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 2 9 7】



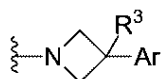
(XIV)

(式中、

L - A r は、

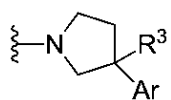
【化 2 9 8】

10



、

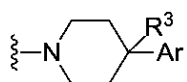
【化 2 9 9】



または

20

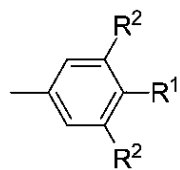
【化 3 0 0】



であり；

A r は、

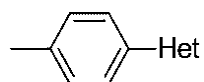
【化 3 0 1】



30

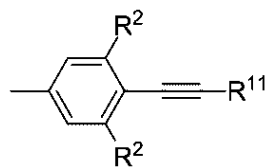
、

【化 3 0 2】



、

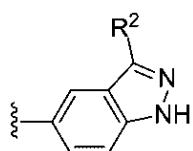
【化 3 0 3】



40

、

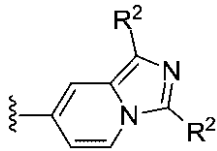
【化 3 0 4】



50

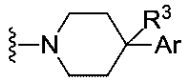
または

【化 3 0 5】



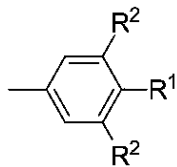
であり、ただし、L - A r が

【化 3 0 6】



であるとき、A r は

【化 3 0 7】



ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

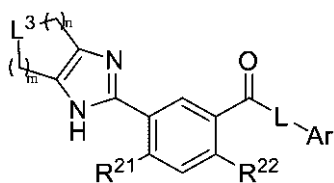
R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (X V)：

【化 3 0 8】



(X V)

(式中、

L³ は、-CH₂-, -CHR⁵⁰-, -O-, -NR⁵⁰-, -NC(O)R⁵⁰- または -NC(O)OR⁵⁰- であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

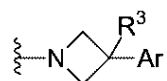
20

30

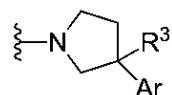
40

50

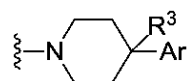
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 3 0 9】



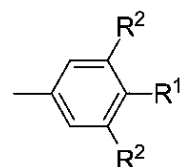
、
 【化 3 1 0】



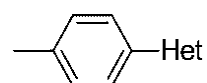
または
 【化 3 1 1】



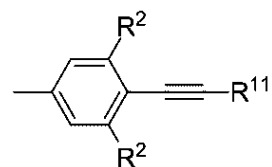
であり；
 A r は、
 【化 3 1 2】



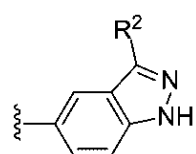
、
 【化 3 1 3】



、
 【化 3 1 4】



、
 【化 3 1 5】



または

10

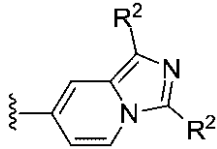
20

30

40

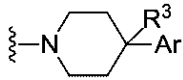
50

【化 3 1 6】



であり、ただし、 $L-Ar$ が

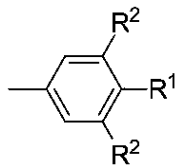
【化 3 1 7】



10

であるとき、 Ar は

【化 3 1 8】



ではなく；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、 H または F であり；

R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

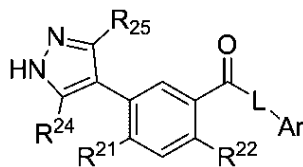
R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(h) 式 (XVI)：

【化 3 1 9】



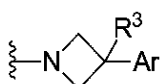
(XVI)

(式中、

40

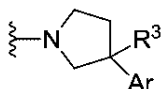
$L-Ar$ は、

【化 3 2 0】



、

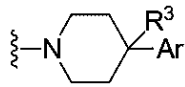
【化 3 2 1】



50

または

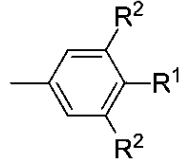
【化 3 2 2】



であり；

Ar は、

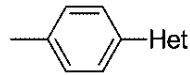
【化 3 2 3】



10

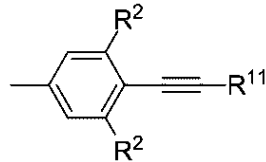
、

【化 3 2 4】



、

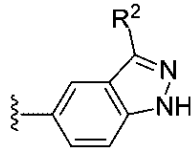
【化 3 2 5】



20

、

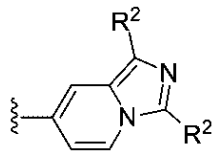
【化 3 2 6】



30

または

【化 3 2 7】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

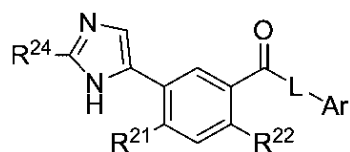
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化328】



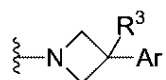
10

(XVII)

(式中、

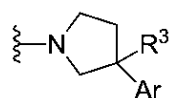
$L-Ar$ は、

【化329】



、

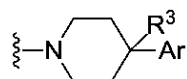
【化330】



20

または

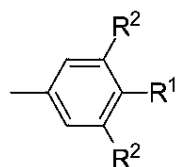
【化331】



であり；

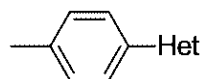
Ar は、

【化332】



、

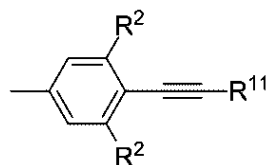
【化333】



40

、

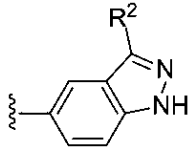
【化334】



、

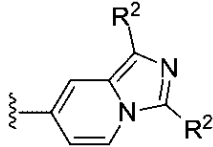
50

【化 3 3 5】



または

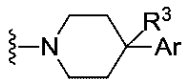
【化 3 3 6】



10

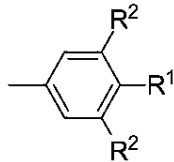
であり、ただし、L - A r が

【化 3 3 7】



であるとき、A r は

【化 3 3 8】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R^{1 1} は、H または -C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R^{2 4} は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R^{2 4 1})₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

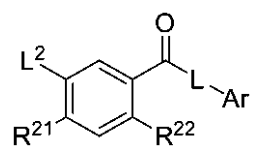
ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

R^{2 4 1} は、H または C₁ ～ C₂ アルキルである)；もしくはその薬学的に許容され得る塩または

(j) 式 (X V I I I)：

50

【化 3 3 9】

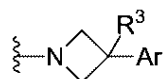


(XVII I)

(式中、

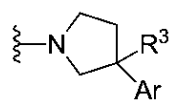
L-Arは、

【化 3 4 0】



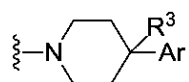
、

【化 3 4 1】



または

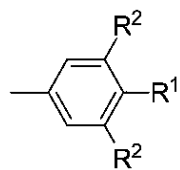
【化 3 4 2】



であり；

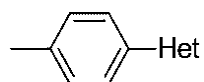
Arは、

【化 3 4 3】



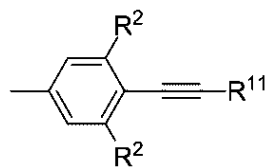
、

【化 3 4 4】



、

【化 3 4 5】



、

10

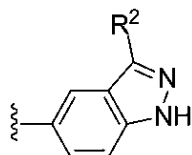
20

30

40

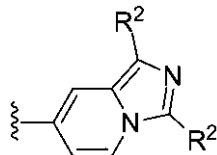
50

【化 3 4 6】



または

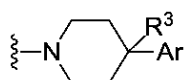
【化 3 4 7】



10

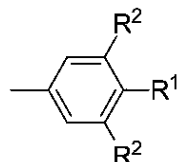
であり、ただし、L - A r が

【化 3 4 8】



であるとき、A r は

【化 3 4 9】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

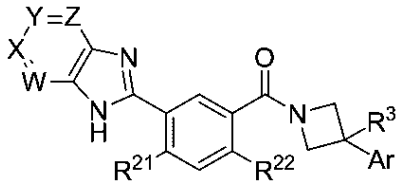
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (X I X)：

50

【化 3 5 0】



(XIX)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

10

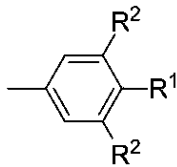
各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

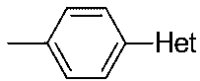
【化 3 5 1】

20



、

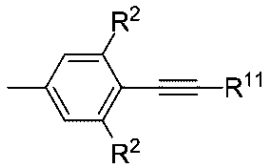
【化 3 5 2】



30

、

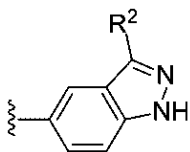
【化 3 5 3】



、

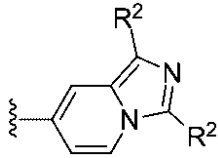
【化 3 5 4】

40



または

【化 3 5 5】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

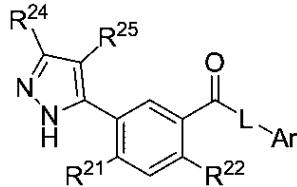
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 3 5 6】

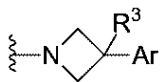


（X X）

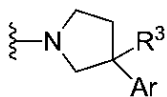
（式中、

L-Arは、

【化 3 5 7】

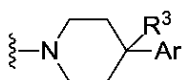


【化 3 5 8】



または

【化 3 5 9】



であり；

A r は、

10

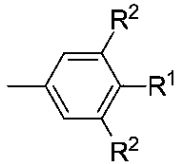
20

30

40

50

【化 3 6 0】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

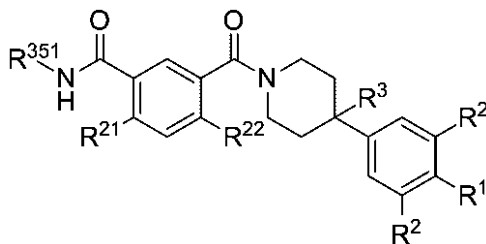
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 3 6 1】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0107】

様々な態様において、本開示は、肝硬変を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

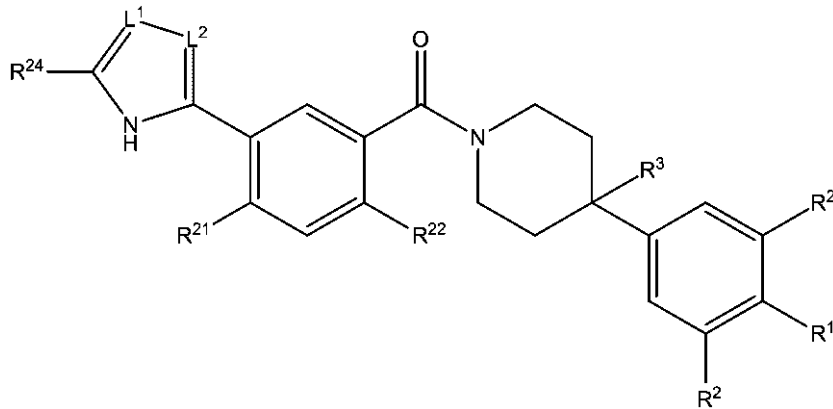
20

30

40

50

【化 3 6 2】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃~C₅シクロアルキル)、-O- (C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃~C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁~C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁~C₄アルキル)_t-OH、-(C₁~C₄アルキル)_t-O_t-(C₃~C₅シクロアルキル)、または-(C₁~C₄アルキル)_t-O-(C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、C R²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

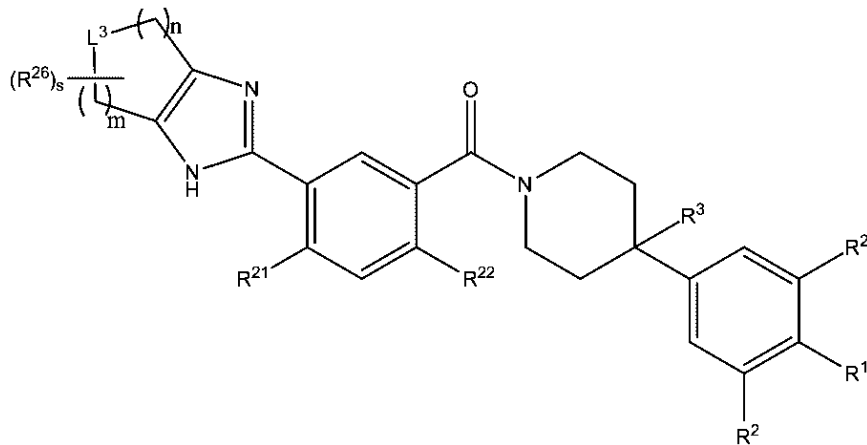
R²³は、HまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 3 6 3】



10

(X)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

L³は、C(R⁶⁰)₂、OまたはNR⁵⁰であり；

各R⁶⁰は、独立して、H、-OH、-CN、-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または-C(O)-N(R⁶⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各R⁵⁰は、独立して、H、-C(O)-O_t- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t- (C₃～C₅環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する-C₃～C₅環式アルキル、-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R²²は、H、ハロゲン、C₁～C₂アルキルであり；

各R²⁶は、独立して、-OH、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t- (C₁～C₄アルキル)、または-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

sは、0、1または2であり；

各R⁶⁰¹及びR⁵⁰¹は、独立して、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

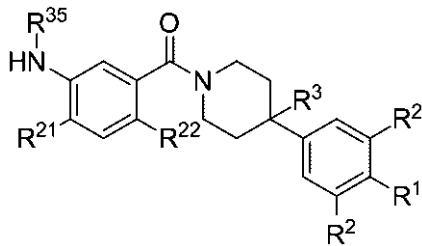
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化364】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

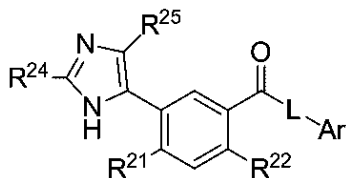
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化365】

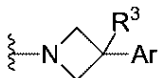


(XI-I)

(式中、

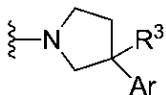
$L-Ar$ は、

【化366】



、

【化367】

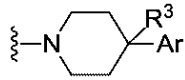


40

50

または

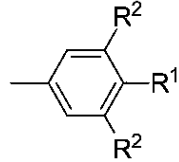
【化 3 6 8】



であり；

Ar は、

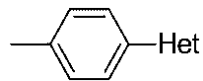
【化 3 6 9】



10

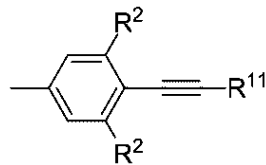
、

【化 3 7 0】



、

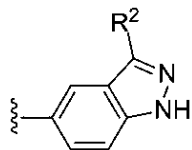
【化 3 7 1】



20

、

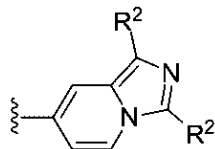
【化 3 7 2】



30

または

【化 3 7 3】



であり；

Het は、5～6 員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6 員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

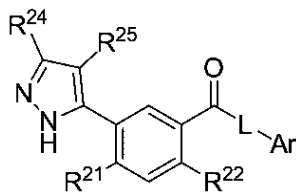
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 374】

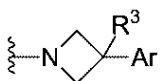


(XIII)

(式中、

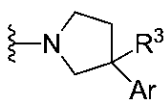
$L-Ar$ は、

【化 375】



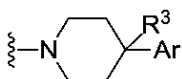
、

【化 376】



または

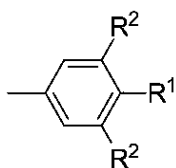
【化 377】



であり；

Ar は、

【化 378】



、

10

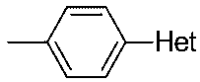
20

30

40

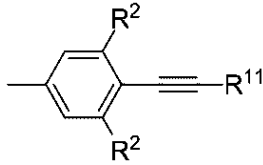
50

【化 3 7 9】



、

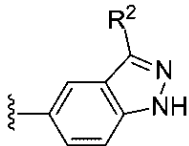
【化 3 8 0】



10

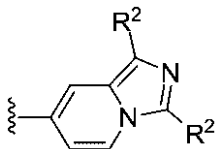
、

【化 3 8 1】



または

【化 3 8 2】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

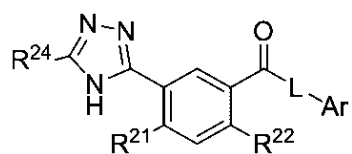
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 3 8 3】

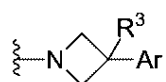


(XIV)

(式中、

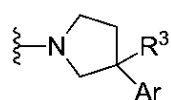
L-Arは、

【化 3 8 4】



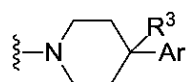
、

【化 3 8 5】



または

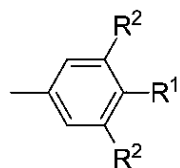
【化 3 8 6】



であり；

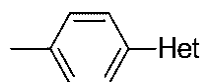
Arは、

【化 3 8 7】



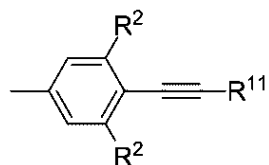
、

【化 3 8 8】



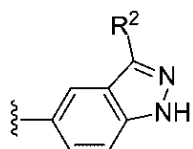
、

【化 3 8 9】



、

【化 3 9 0】



10

20

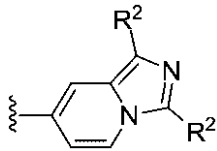
30

40

50

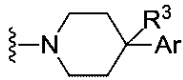
または

【化 3 9 1】



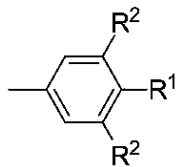
であり、ただし、L - Ar が

【化 3 9 2】



であるとき、Ar は

【化 3 9 3】



ではなく；

Het は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

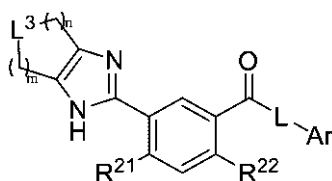
R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_t - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_t - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (XV)：

【化 3 9 4】



(XV)

(式中、

L³ は、-CH₂ -、-CHR⁵⁰ -、-O -、-NR⁵⁰ -、-NC(O)R⁵⁰ - または -NC(O)OR⁵⁰ - であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

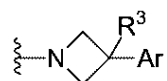
20

30

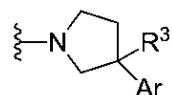
40

50

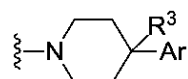
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 3 9 5】



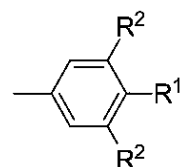
、
 【化 3 9 6】



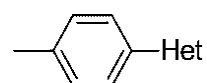
または
 【化 3 9 7】



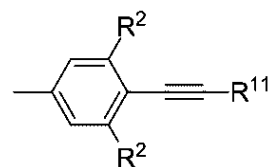
であり；
 A r は、
 【化 3 9 8】



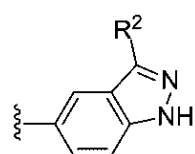
、
 【化 3 9 9】



、
 【化 4 0 0】



、
 【化 4 0 1】



または

10

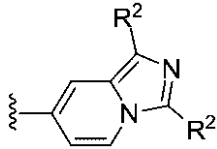
20

30

40

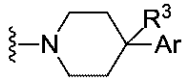
50

【化 4 0 2】



であり、ただし、L-Arが

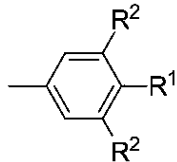
【化 4 0 3】



10

であるとき、Arは

【化 4 0 4】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

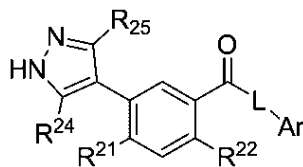
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式(XVI)：

【化 4 0 5】



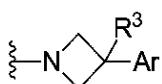
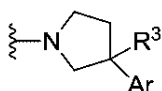
(XVI)

(式中、

40

L-Arは、

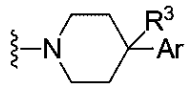
【化 4 0 6】

、
【化 4 0 7】

50

または

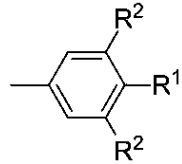
【化 4 0 8】



であり；

Ar は、

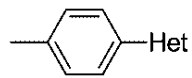
【化 4 0 9】



10

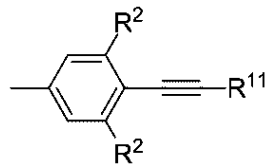
、

【化 4 1 0】



、

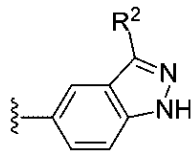
【化 4 1 1】



20

、

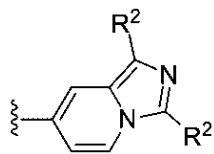
【化 4 1 2】



30

または

【化 4 1 3】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

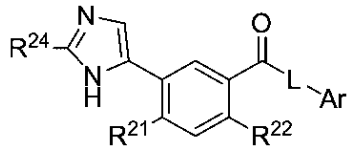
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 4 1 4】



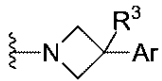
10

(XVII)

(式中、

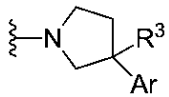
$L-Ar$ は、

【化 4 1 5】



、

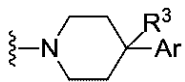
【化 4 1 6】



20

または

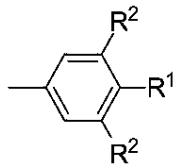
【化 4 1 7】



であり；

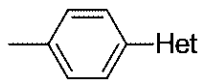
Ar は、

【化 4 1 8】



、

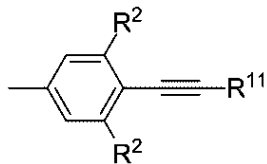
【化 4 1 9】



40

、

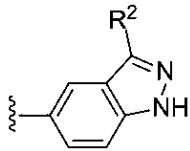
【化 4 2 0】



、

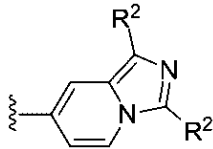
50

【化 4 2 1】



または

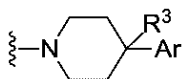
【化 4 2 2】



10

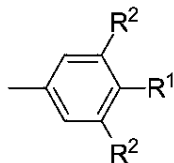
であり、ただし、L - A r が

【化 4 2 3】



であるとき、A r は

【化 4 2 4】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R^{1 1} は、H または -C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R^{2 4} は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R^{2 4 1})₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

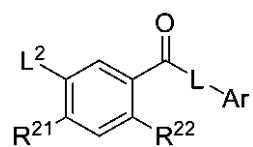
R^{2 4 1} は、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j) 式 (X V I I I)：

50

【化 4 2 5】



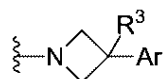
(XVII)

(式中、

 $L-Ar$ は、

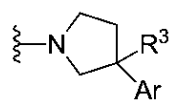
【化 4 2 6】

10



、

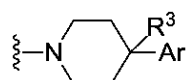
【化 4 2 7】



または

20

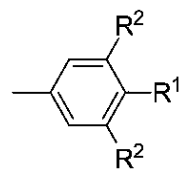
【化 4 2 8】



であり；

 Ar は、

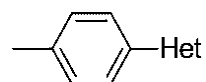
【化 4 2 9】



30

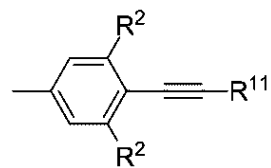
、

【化 4 3 0】



、

【化 4 3 1】

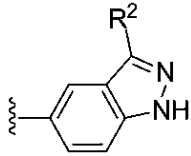


40

、

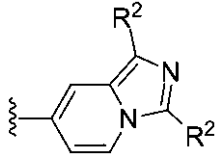
50

【化 4 3 2】



または

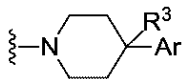
【化 4 3 3】



10

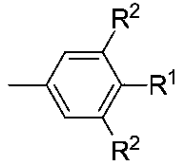
であり、ただし、L - A r が

【化 4 3 4】



であるとき、A r は

【化 4 3 5】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

H e tは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

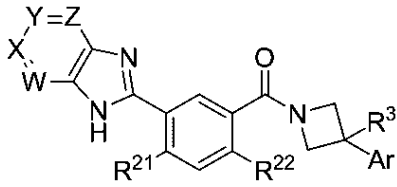
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (X I X)：

50

【化 4 3 6】



(XIX)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

10

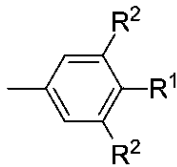
各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

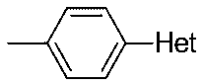
【化 4 3 7】

20



、

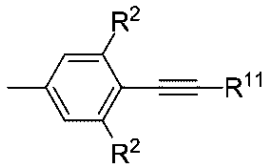
【化 4 3 8】



30

、

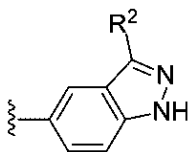
【化 4 3 9】



、

【化 4 4 0】

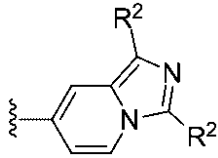
40



または

50

【化 4 4 1】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

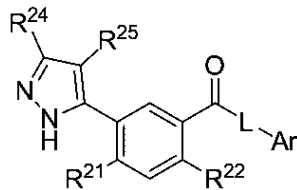
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 4 4 2】

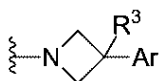


（X X）

（式中、

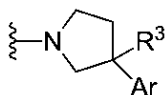
L-Arは、

【化 4 4 3】



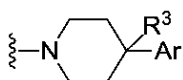
、

【化 4 4 4】



または

【化 4 4 5】



であり；

A r は、

10

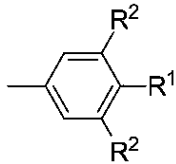
20

30

40

50

【化 4 4 6】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

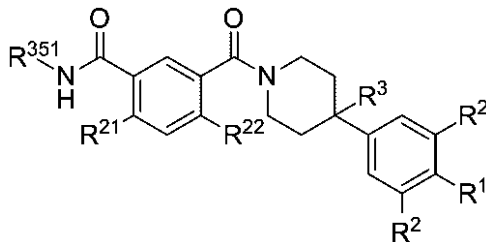
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 4 4 7】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

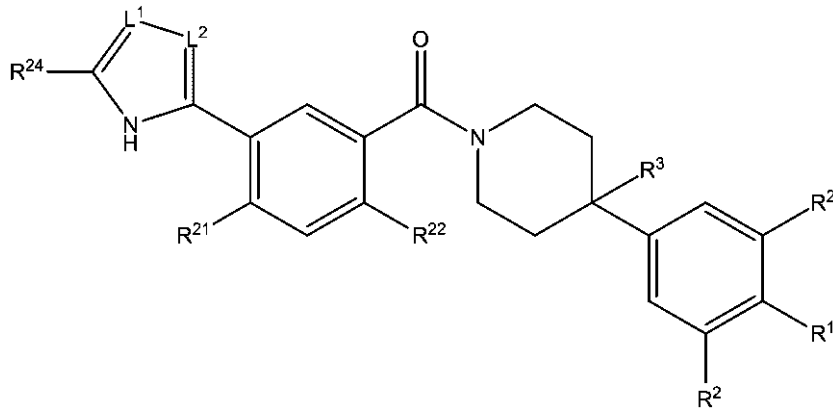
R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0108】

様々な態様において、本開示は、肝線維症を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

【化 4 4 8】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-OH、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t-(C₃～C₅シクロアルキル)、または-(C₁～C₄アルキル)_t-O-(C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、CR²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

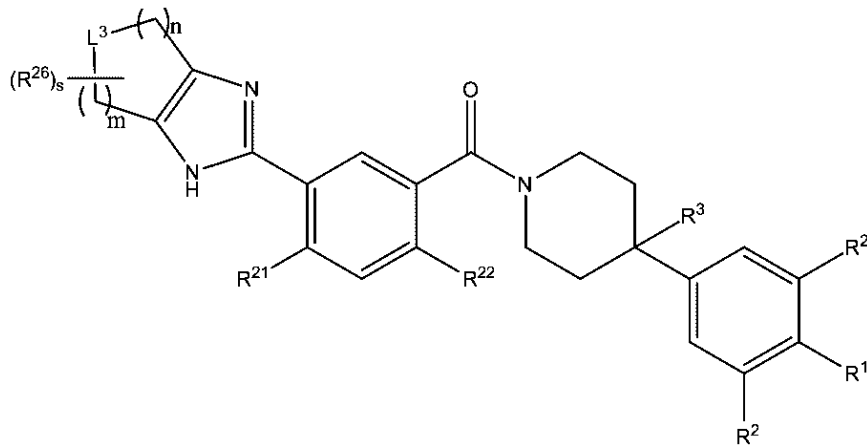
R²³は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b)式(X)：

40

50

【化 4 4 9】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

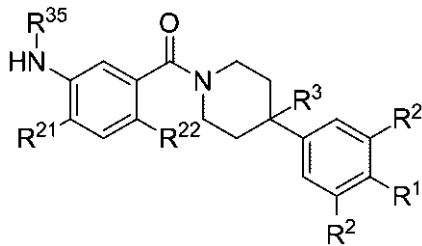
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化450】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

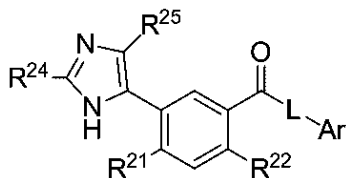
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化451】

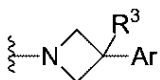


(XI-I)

(式中、

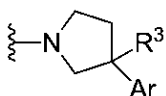
$L-Ar$ は、

【化452】



、

【化453】

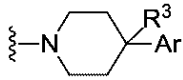


40

50

または

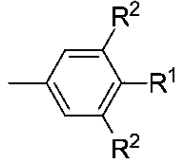
【化 4 5 4】



であり；

Ar は、

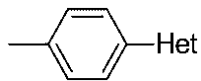
【化 4 5 5】



10

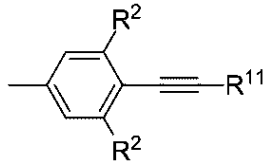
、

【化 4 5 6】



、

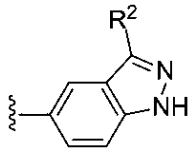
【化 4 5 7】



20

、

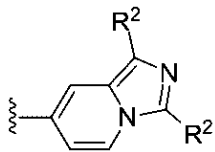
【化 4 5 8】



30

または

【化 4 5 9】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

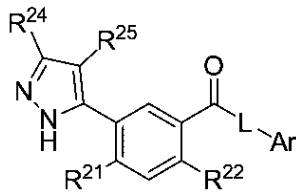
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 460】

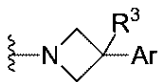


(XIII)

(式中、

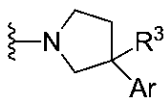
$L-Ar$ は、

【化 461】



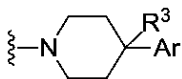
、

【化 462】



または

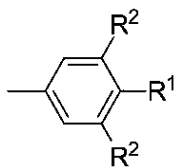
【化 463】



であり；

Ar は、

【化 464】



、

10

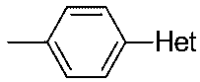
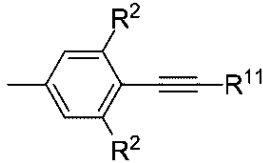
20

30

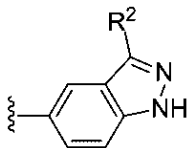
40

50

【化 4 6 5】

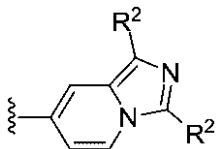
、
【化 4 6 6】

10

、
【化 4 6 7】

または

【化 4 6 8】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

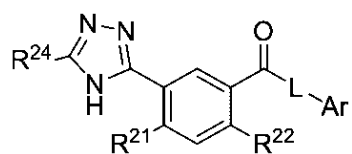
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 4 6 9】



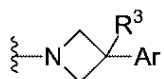
(XIV)

(式中、

L - A r は、

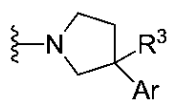
【化 4 7 0】

10



、

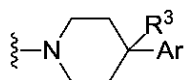
【化 4 7 1】



または

20

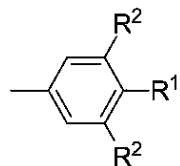
【化 4 7 2】



であり；

A r は、

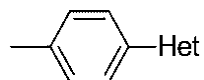
【化 4 7 3】



30

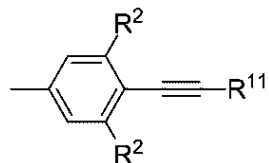
、

【化 4 7 4】



、

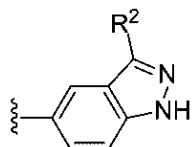
【化 4 7 5】



40

、

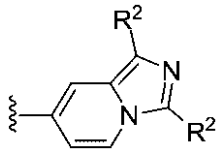
【化 4 7 6】



50

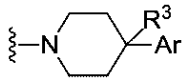
または

【化 4 7 7】



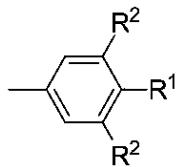
であり、ただし、L - Ar が

【化 4 7 8】



であるとき、Ar は

【化 4 7 9】



ではなく；

Het は、5～6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6 員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも-CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルであり；

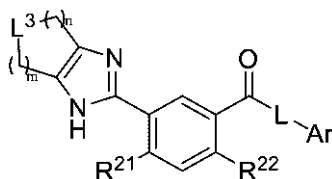
R²⁴ は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）_t-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（4～6 員複素環）または -（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化 4 8 0】



（XV）

（式中、

L³ は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰- または -NC（O）OR⁵⁰- であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

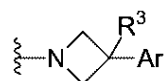
20

30

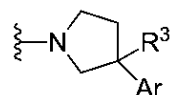
40

50

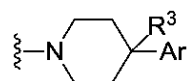
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 4 8 1】



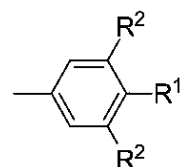
、
 【化 4 8 2】



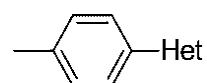
または
 【化 4 8 3】



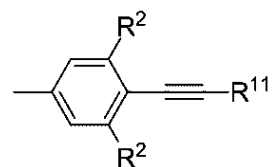
であり；
 A r は、
 【化 4 8 4】



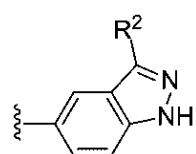
、
 【化 4 8 5】



、
 【化 4 8 6】



、
 【化 4 8 7】



または

10

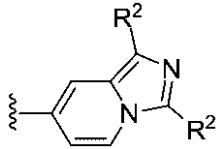
20

30

40

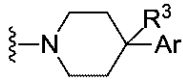
50

【化 4 8 8】



であり、ただし、L-Arが

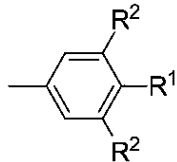
【化 4 8 9】



10

であるとき、Arは

【化 4 9 0】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

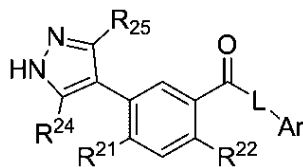
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式 (XVI)：

【化 4 9 1】



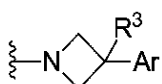
(XVI)

(式中、

40

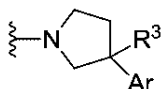
L-Arは、

【化 4 9 2】



、

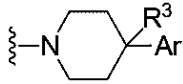
【化 4 9 3】



50

または

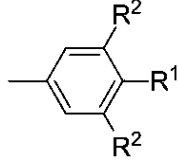
【化 4 9 4】



であり；

Ar は、

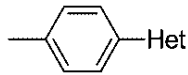
【化 4 9 5】



10

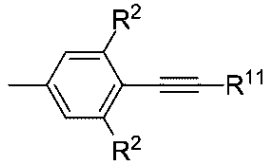
、

【化 4 9 6】



、

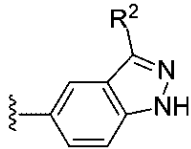
【化 4 9 7】



20

、

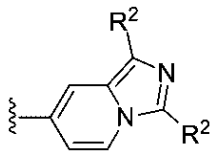
【化 4 9 8】



30

または

【化 4 9 9】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

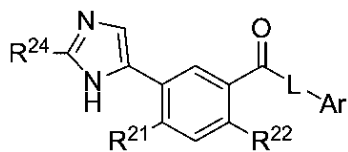
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化500】



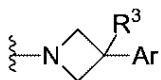
10

(XVII)

(式中、

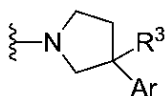
$L-Ar$ は、

【化501】



、

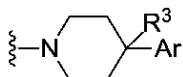
【化502】



20

または

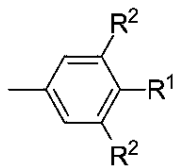
【化503】



であり；

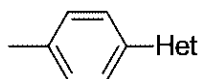
Ar は、

【化504】



、

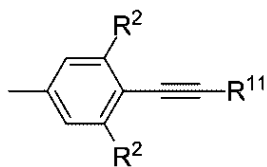
【化505】



40

、

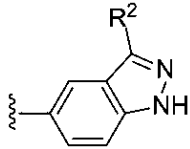
【化506】



、

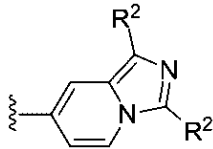
50

【化 5 0 7】



または

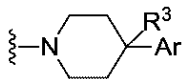
【化 5 0 8】



10

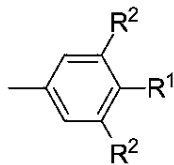
であり、ただし、L - A r が

【化 5 0 9】



であるとき、A r は

【化 5 1 0】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R^{1 1} は、H または -C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R^{2 4} は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R^{2 4 1})₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

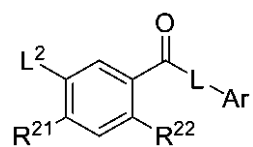
R^{2 4 1} は、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j) 式 (X V I I I)：

50

【化 5 1 1】



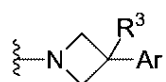
(XVII)

(式中、

L-Arは、

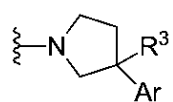
【化 5 1 2】

10



、

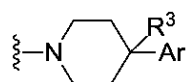
【化 5 1 3】



または

20

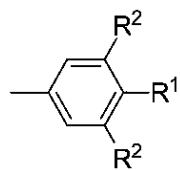
【化 5 1 4】



であり；

Arは、

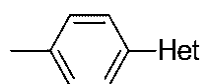
【化 5 1 5】



30

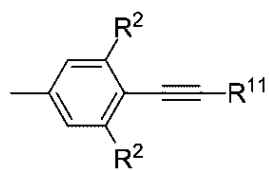
、

【化 5 1 6】



、

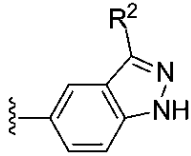
【化 5 1 7】



40

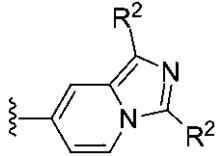
、

【化 5 1 8】



または

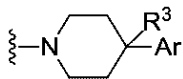
【化 5 1 9】



10

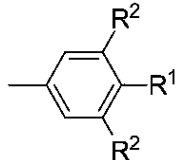
であり、ただし、L-Arが

【化 5 2 0】



であるとき、Arは

【化 5 2 1】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

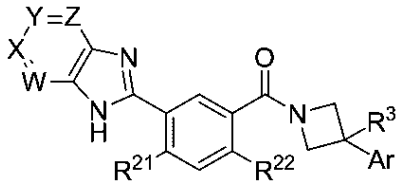
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 5 2 2】



(XIX)

(式中、

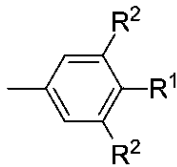
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

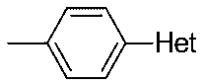
Arは、

【化 5 2 3】



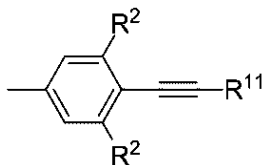
、

【化 5 2 4】



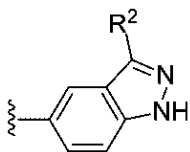
、

【化 5 2 5】



、

【化 5 2 6】



または

10

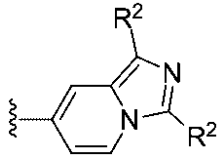
20

30

40

50

【化 5 2 7】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

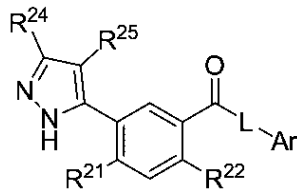
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 5 2 8】

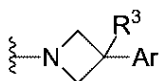


（X X）

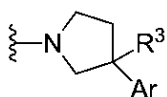
（式中、

L-Arは、

【化 5 2 9】

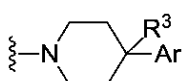


【化 5 3 0】



または

【化 5 3 1】



であり；

A r は、

10

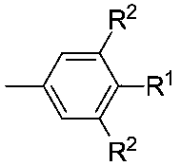
20

30

40

50

【化 5 3 2】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

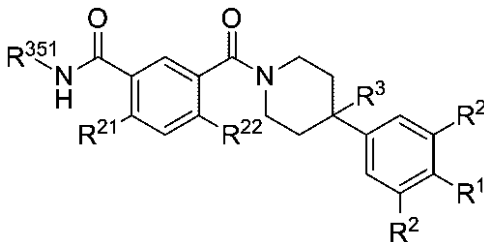
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 5 3 3】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0109】

様々な態様において、本開示は、肝臓癌を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

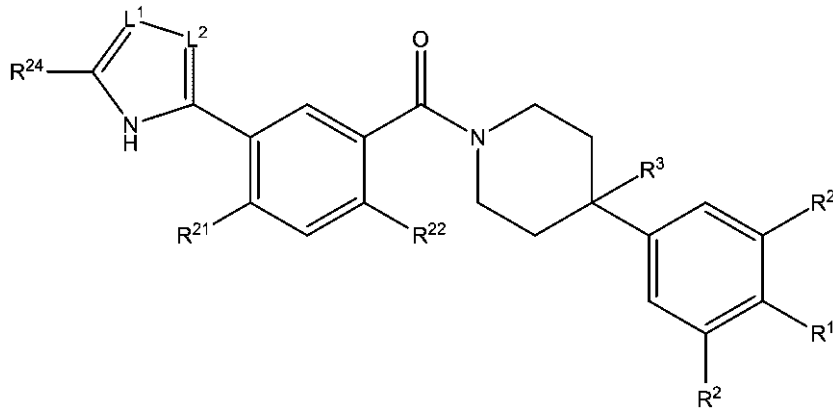
20

30

40

50

【化 5 3 4】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0 または 1 であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} または N であり；

L^2 は、CH または N であり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも 1 つは、N であり；

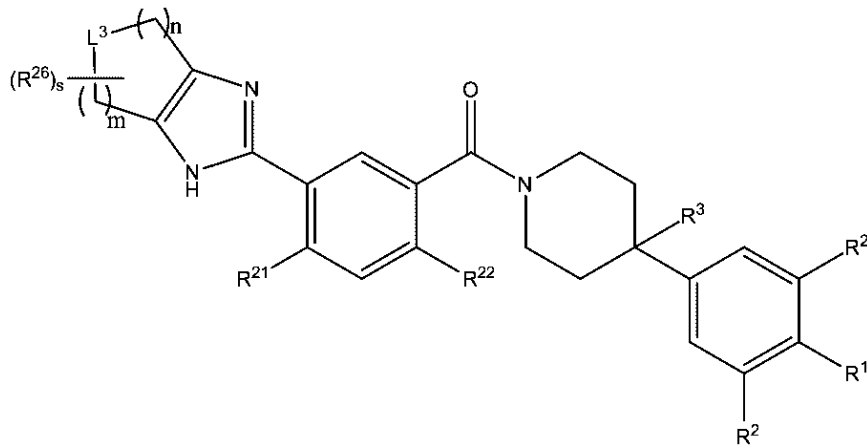
R^{23} は、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式 (X)：

40

50

【化 5 3 5】



10

(X)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

L³は、C(R⁶⁰)₂、OまたはNR⁵⁰であり；

各R⁶⁰は、独立して、H、-OH、-CN、-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または-C(O)-N(R⁶⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各R⁵⁰は、独立して、H、-C(O)-O_t- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t- (C₃～C₅環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する-C₃～C₅環式アルキル、-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R²²は、H、ハロゲン、C₁～C₂アルキルであり；

各R²⁶は、独立して、-OH、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t- (C₁～C₄アルキル)、または-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

sは、0、1または2であり；

各R⁶⁰¹及びR⁵⁰¹は、独立して、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

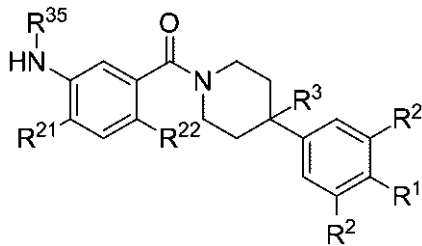
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化536】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

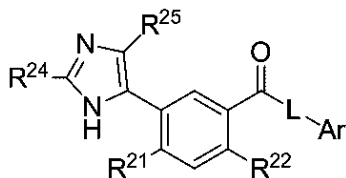
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XII)：

【化537】

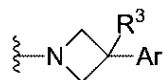


(XII)

(式中、

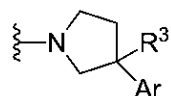
$L-Ar$ は、

【化538】



、

【化539】

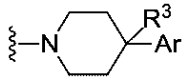


40

50

または

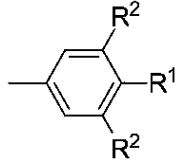
【化 5 4 0】



であり；

Ar は、

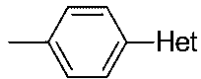
【化 5 4 1】



10

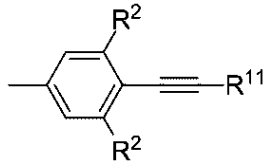
、

【化 5 4 2】



、

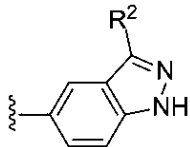
【化 5 4 3】



20

、

【化 5 4 4】



30

または

【化 5 4 5】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

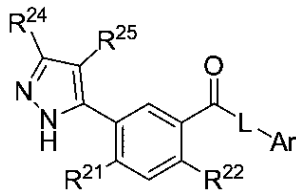
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 5 4 6】

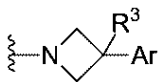


(XIII)

(式中、

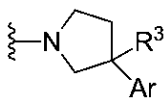
$L-Ar$ は、

【化 5 4 7】



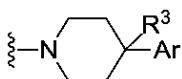
、

【化 5 4 8】



または

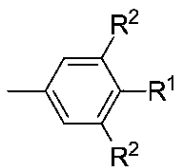
【化 5 4 9】



であり；

Ar は、

【化 5 5 0】



、

10

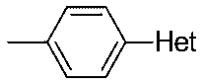
20

30

40

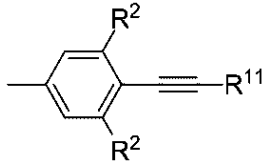
50

【化 5 5 1】



、

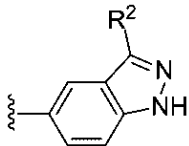
【化 5 5 2】



10

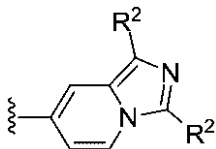
、

【化 5 5 3】



または

【化 5 5 4】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

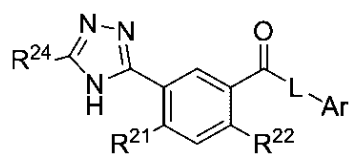
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 5 5 5】



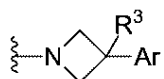
(XIV)

(式中、

L-Arは、

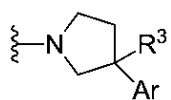
【化 5 5 6】

10



、

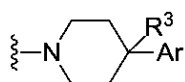
【化 5 5 7】



または

20

【化 5 5 8】

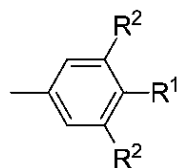


であり；

Arは、

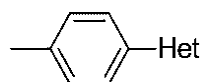
【化 5 5 9】

30



、

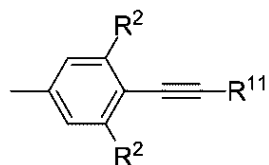
【化 5 6 0】



、

【化 5 6 1】

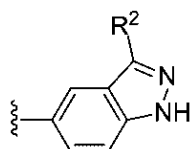
40



、

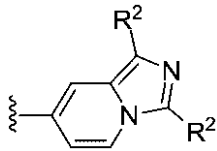
【化 5 6 2】

50



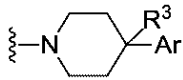
または

【化 5 6 3】



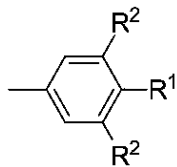
であり、ただし、L - Ar が

【化 5 6 4】



であるとき、Ar は

【化 5 6 5】



ではなく；

Het は、5～6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6 員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルであり；

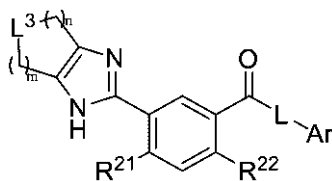
R²⁴ は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）_t-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（4～6 員複素環）または -（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化 5 6 6】



（XV）

（式中、

L³ は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰- または -NC（O）OR⁵⁰- であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

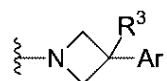
20

30

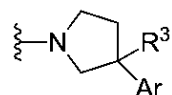
40

50

シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 5 6 7】

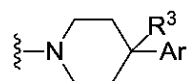


、
 【化 5 6 8】



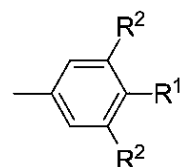
10

または
 【化 5 6 9】

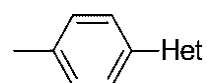


であり；
 A r は、
 【化 5 7 0】

20

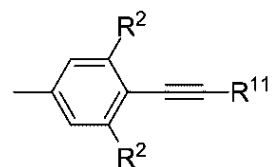


、
 【化 5 7 1】



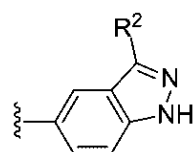
30

、
 【化 5 7 2】



、
 【化 5 7 3】

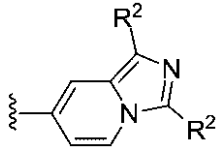
40



または

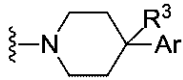
50

【化574】



であり、ただし、L-Arが

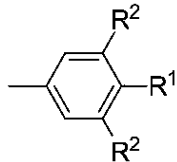
【化575】



10

であるとき、Arは

【化576】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

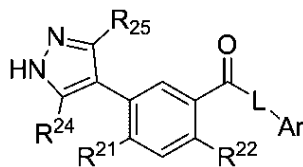
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式(XVI)：

【化577】



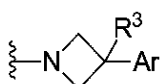
(XVI)

(式中、

40

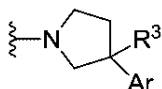
L-Arは、

【化578】



、

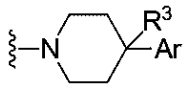
【化579】



50

または

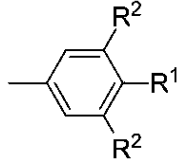
【化 5 8 0】



であり；

Ar は、

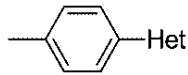
【化 5 8 1】



10

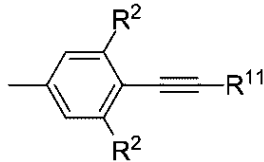
、

【化 5 8 2】



、

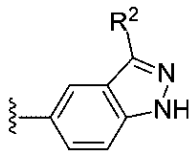
【化 5 8 3】



20

、

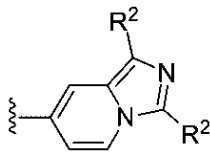
【化 5 8 4】



30

または

【化 5 8 5】



であり；

Het は、5～6 員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、-O-（C₃～C₅ シクロアルキル）、-O-（4～6 員複素環）または -O-（C₁～C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

40

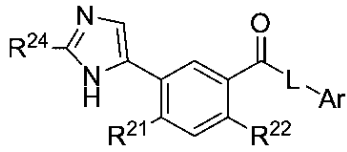
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化586】



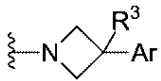
10

(XVII)

(式中、

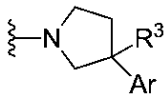
$L-Ar$ は、

【化587】



、

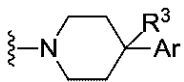
【化588】



20

または

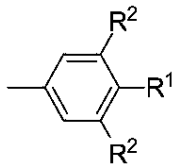
【化589】



であり；

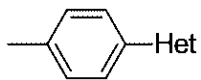
Ar は、

【化590】



、

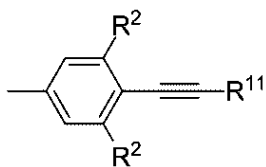
【化591】



40

、

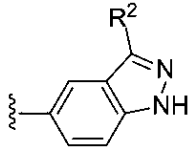
【化592】



、

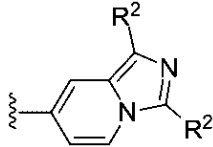
50

【化 5 9 3】



または

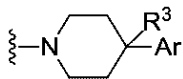
【化 5 9 4】



10

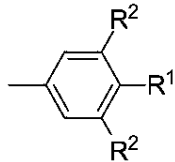
であり、ただし、L - A r が

【化 5 9 5】



であるとき、A r は

【化 5 9 6】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R^{1 1} は、H または -C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R^{2 4} は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R^{2 4 1})₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

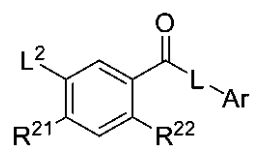
R^{2 4 1} は、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j) 式 (X V I I I)：

50

【化 5 9 7】



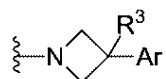
(XVII I)

(式中、

L - A r は、

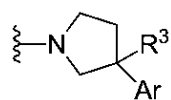
【化 5 9 8】

10



、

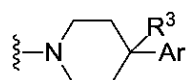
【化 5 9 9】



または

20

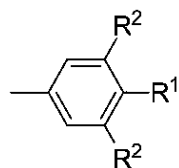
【化 6 0 0】



であり；

A r は、

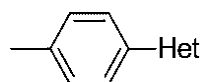
【化 6 0 1】



30

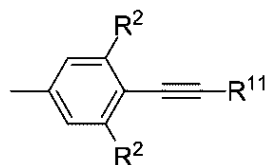
、

【化 6 0 2】



、

【化 6 0 3】

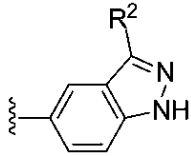


40

、

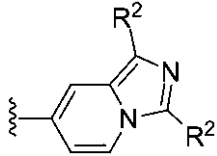
50

【化 6 0 4】



または

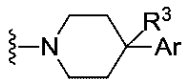
【化 6 0 5】



10

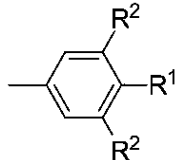
であり、ただし、L-Arが

【化 6 0 6】



であるとき、Arは

【化 6 0 7】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

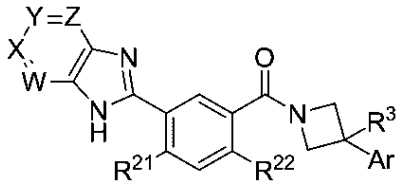
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 6 0 8】



(XIX)

(式中、

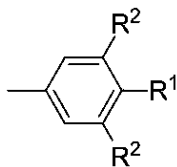
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

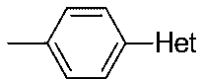
Arは、

【化 6 0 9】



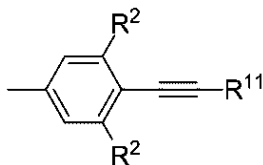
、

【化 6 1 0】



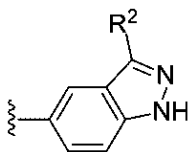
、

【化 6 1 1】



、

【化 6 1 2】



または

10

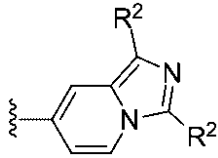
20

30

40

50

【化 6 1 3】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

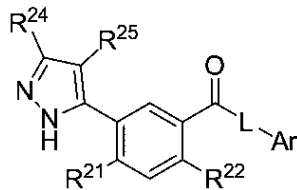
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（XX）：

【化 6 1 4】

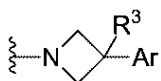


（XX）

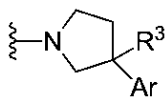
（式中、

L-Arは、

【化 6 1 5】

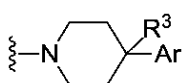


【化 6 1 6】



または

【化 6 1 7】



であり；

A r は、

10

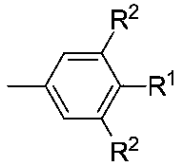
20

30

40

50

【化 6 1 8】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

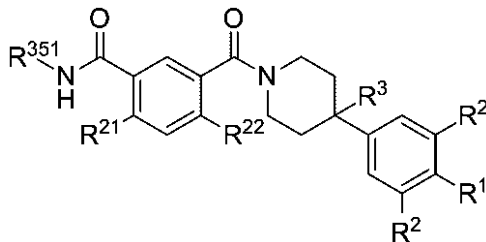
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 6 1 9】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0 1 1 0】

様々な態様において、本開示は、インターロイキン1ベータ ($IL1\beta$) レベルが上昇している疾患または状態を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

10

20

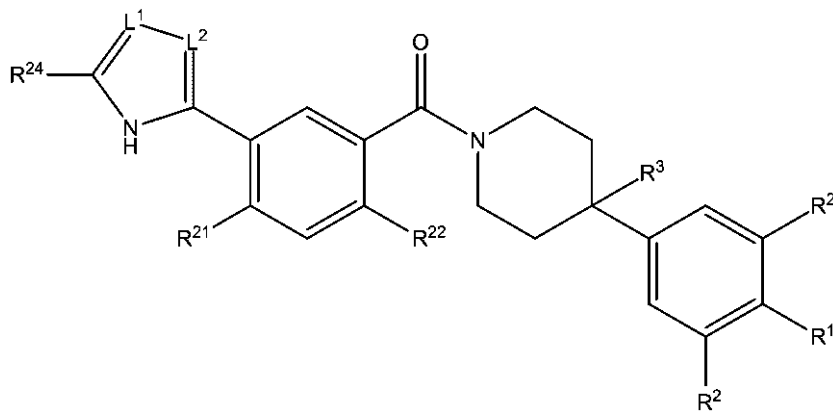
30

40

50

(a) 式 (IX)

【化 6 2 0】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-OH、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t-(C₃～C₅シクロアルキル)、または-(C₁～C₄アルキル)_t-O-(C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、C R²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

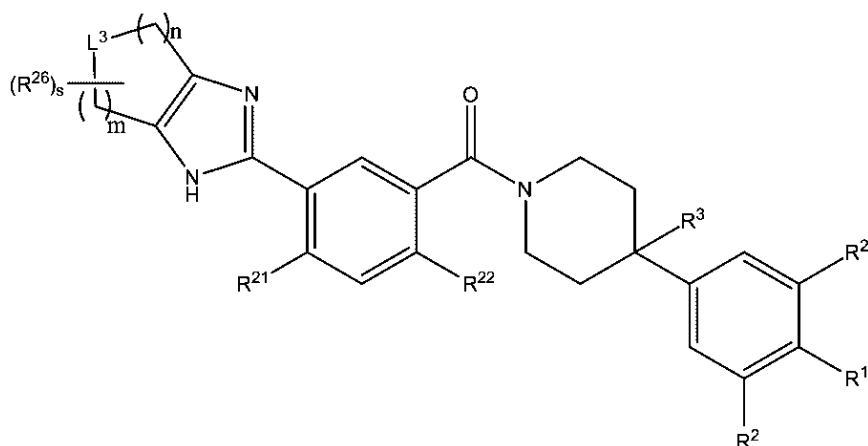
L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

R²³は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式 (X)：

40

【化 6 2 1】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

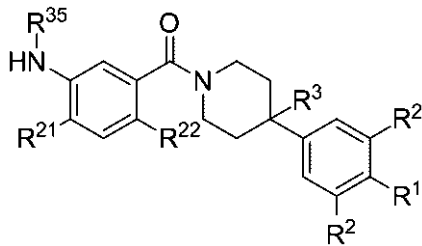
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化622】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

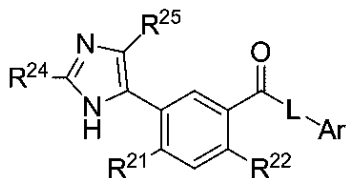
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化623】

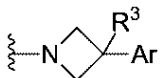


(XI-I)

(式中、

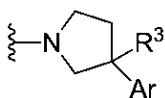
$L-Ar$ は、

【化624】



、

【化625】

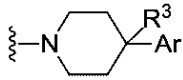


40

50

または

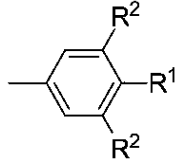
【化 6 2 6】



であり；

Ar は、

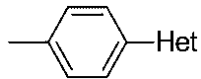
【化 6 2 7】



10

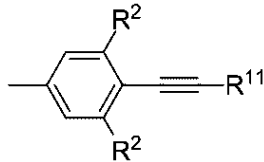
、

【化 6 2 8】



、

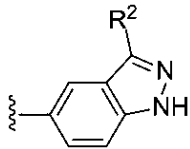
【化 6 2 9】



20

、

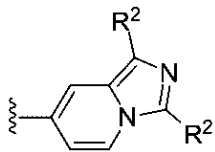
【化 6 3 0】



30

または

【化 6 3 1】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

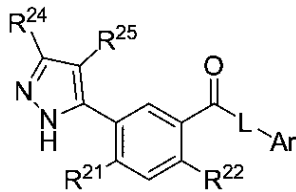
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 6 3 2】

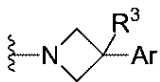


(XIII)

(式中、

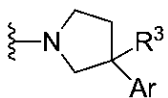
$L-Ar$ は、

【化 6 3 3】



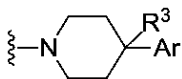
、

【化 6 3 4】



または

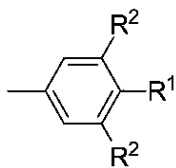
【化 6 3 5】



であり；

Ar は、

【化 6 3 6】



、

10

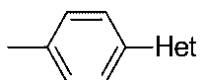
20

30

40

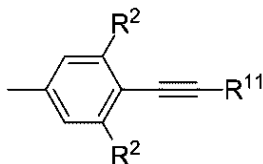
50

【化 6 3 7】



、

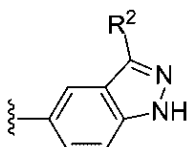
【化 6 3 8】



10

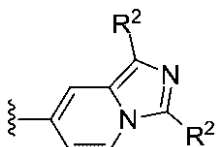
、

【化 6 3 9】



または

【化 6 4 0】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

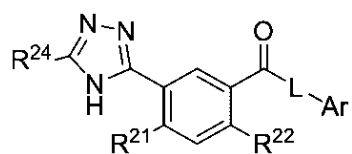
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（XIV）：

50

【化 6 4 1】



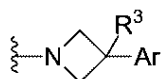
(X I V)

(式中、

L - A r は、

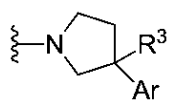
【化 6 4 2】

10



、

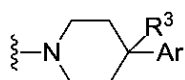
【化 6 4 3】



または

20

【化 6 4 4】

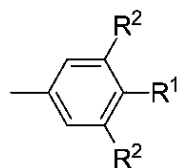


であり；

A r は、

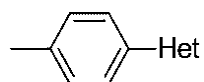
【化 6 4 5】

30



、

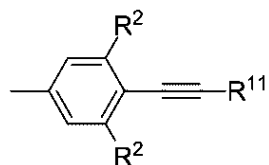
【化 6 4 6】



、

【化 6 4 7】

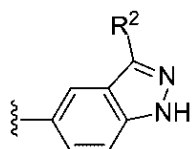
40



、

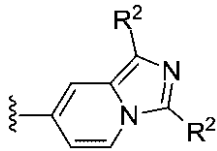
【化 6 4 8】

50



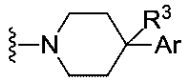
または

【化 6 4 9】



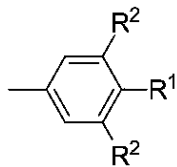
であり、ただし、L - A r が

【化 6 5 0】



であるとき、A r は

【化 6 5 1】



ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

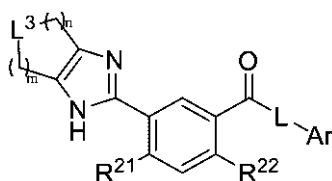
R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (X V)：

【化 6 5 2】



(X V)

(式中、

L³ は、-CH₂-, -CHR⁵⁰-, -O-, -NR⁵⁰-, -NC(O)R⁵⁰- または -NC(O)OR⁵⁰- であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

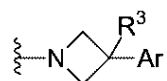
20

30

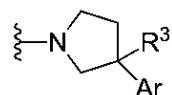
40

50

シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 6 5 3】

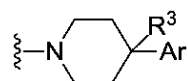


、
 【化 6 5 4】



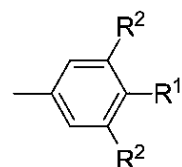
10

または
 【化 6 5 5】

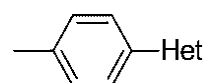


であり；
 A r は、
 【化 6 5 6】

20

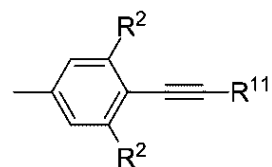


、
 【化 6 5 7】



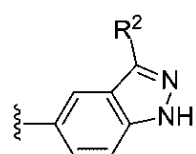
30

、
 【化 6 5 8】



、
 【化 6 5 9】

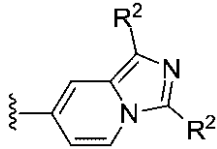
40



または

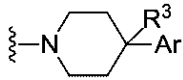
50

【化 6 6 0】



であり、ただし、L-Arが

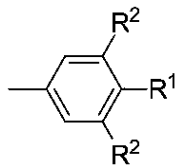
【化 6 6 1】



10

であるとき、Arは

【化 6 6 2】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

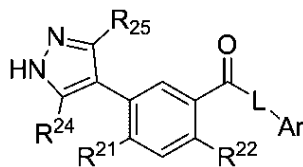
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式(XVI)：

【化 6 6 3】



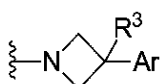
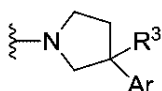
(XVI)

(式中、

40

L-Arは、

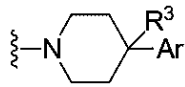
【化 6 6 4】

、
【化 6 6 5】

50

または

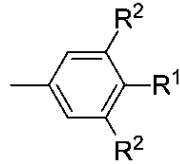
【化 6 6 6】



であり；

Ar は、

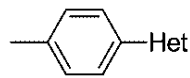
【化 6 6 7】



10

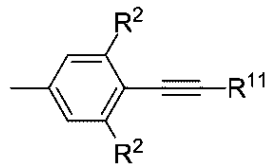
、

【化 6 6 8】



、

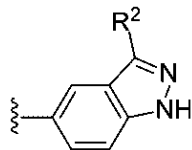
【化 6 6 9】



20

、

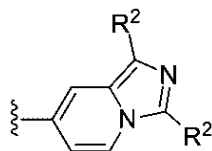
【化 6 7 0】



30

または

【化 6 7 1】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

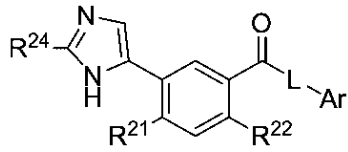
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 6 7 2】



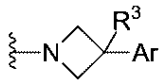
10

(XVII)

(式中、

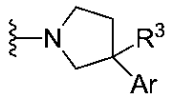
$L-Ar$ は、

【化 6 7 3】



、

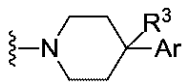
【化 6 7 4】



20

または

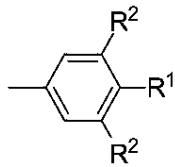
【化 6 7 5】



であり；

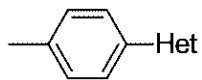
Ar は、

【化 6 7 6】



、

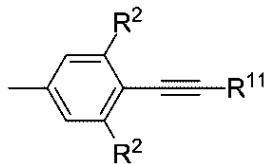
【化 6 7 7】



40

、

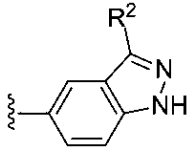
【化 6 7 8】



、

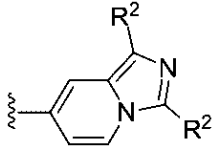
50

【化 6 7 9】



または

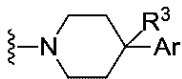
【化 6 8 0】



10

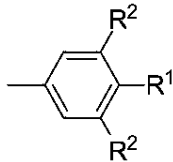
であり、ただし、L - A r が

【化 6 8 1】



であるとき、A r は

【化 6 8 2】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R^{1 1} は、H または -C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R^{2 4} は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R^{2 4 1})₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

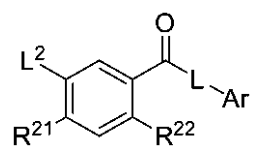
R^{2 4 1} は、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j) 式 (X V I I I)：

50

【化 6 8 3】

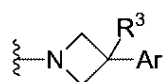


(XVII)

(式中、

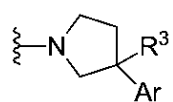
L-Arは、

【化 6 8 4】



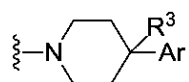
、

【化 6 8 5】



または

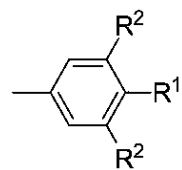
【化 6 8 6】



であり；

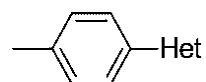
Arは、

【化 6 8 7】



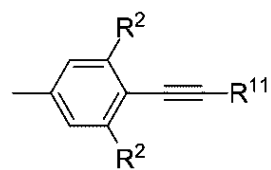
、

【化 6 8 8】



、

【化 6 8 9】



、

10

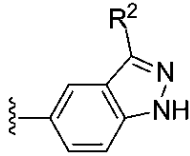
20

30

40

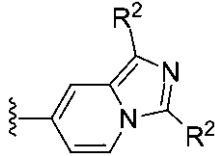
50

【化 6 9 0】



または

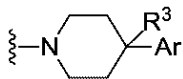
【化 6 9 1】



10

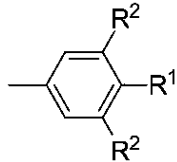
であり、ただし、L-Arが

【化 6 9 2】



であるとき、Arは

【化 6 9 3】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

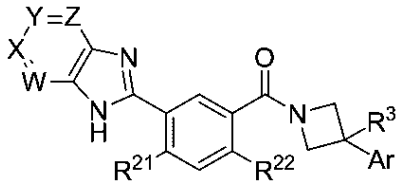
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 6 9 4】



(XIX)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

10

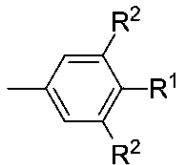
各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

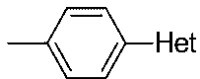
【化 6 9 5】

20



、

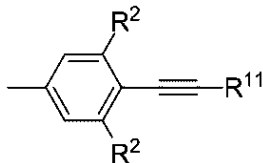
【化 6 9 6】



30

、

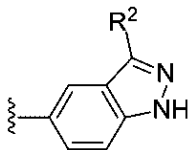
【化 6 9 7】



、

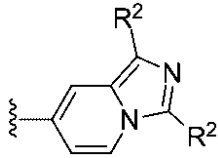
【化 6 9 8】

40



または

【化 6 9 9】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

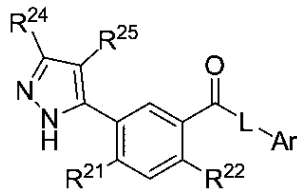
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 7 0 0】

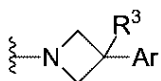


（X X）

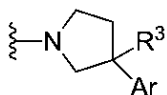
（式中、

L-Arは、

【化 7 0 1】

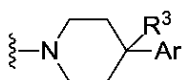


【化 7 0 2】



または

【化 7 0 3】



であり；

A r は、

10

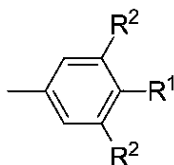
20

30

40

50

【化 7 0 4】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

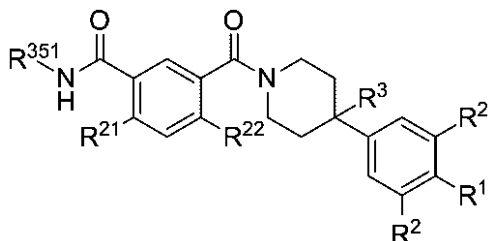
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 7 0 5】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0111】

様々な態様において、本開示は、ヘルパーT細胞 (T_H) レベルが上昇している疾患または状態を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

10

20

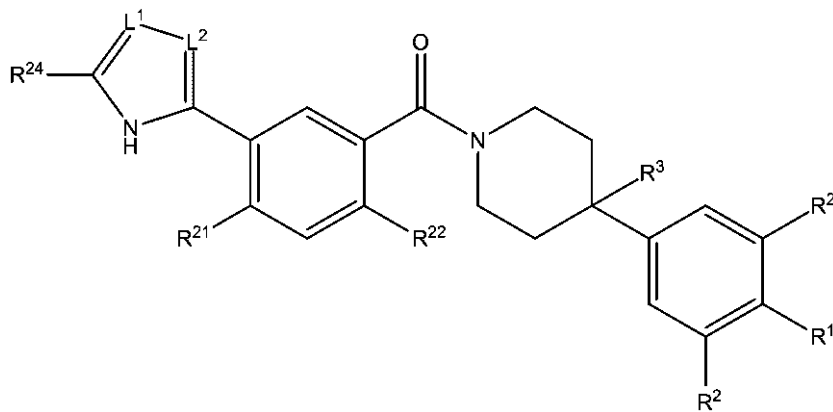
30

40

50

(a) 式 (IX)

【化 706】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃~C₅シクロアルキル)、-O- (C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃~C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁~C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁~C₄アルキル)_t-OH、-(C₁~C₄アルキル)_t-O_t-(C₃~C₅シクロアルキル)、または-(C₁~C₄アルキル)_t-O-(C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、C R²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

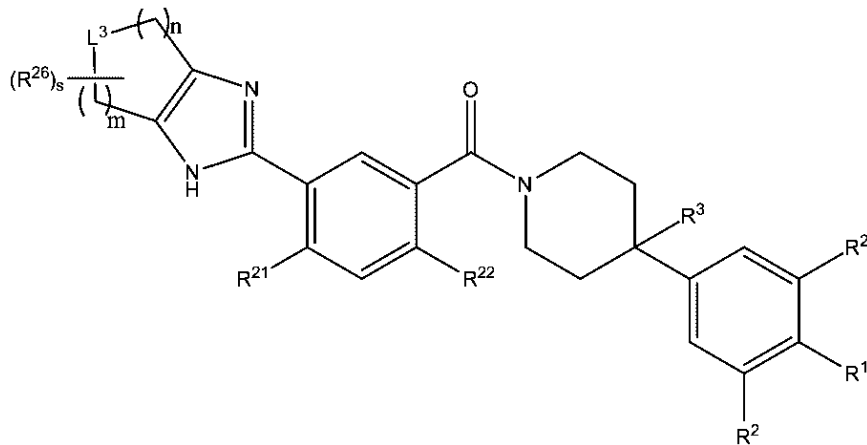
L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

R²³は、HまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式 (X)：

40

【化 7 0 7】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

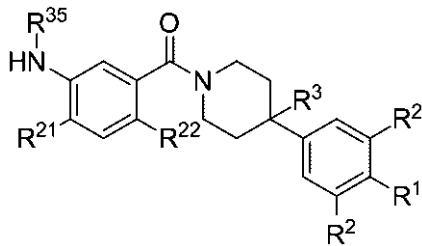
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化708】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

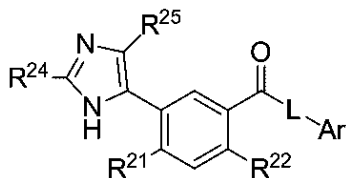
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化709】

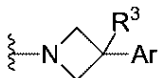


(XI-I)

(式中、

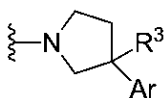
$L-Ar$ は、

【化710】



、

【化711】

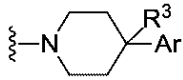


40

50

または

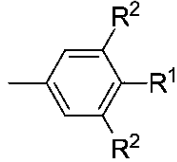
【化 7 1 2】



であり；

Ar は、

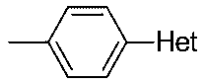
【化 7 1 3】



10

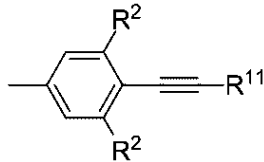
、

【化 7 1 4】



、

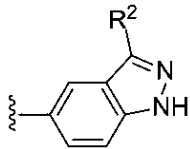
【化 7 1 5】



20

、

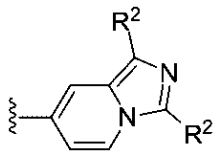
【化 7 1 6】



30

または

【化 7 1 7】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

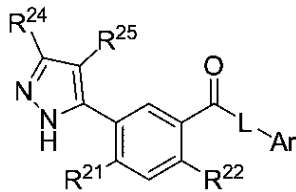
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 718】

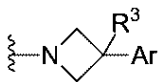


(XIII)

(式中、

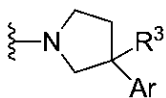
$L-Ar$ は、

【化 719】



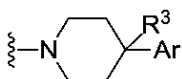
、

【化 720】



または

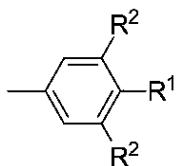
【化 721】



であり；

Ar は、

【化 722】



、

10

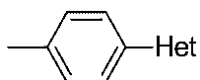
20

30

40

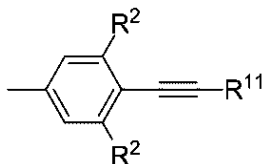
50

【化 7 2 3】



、

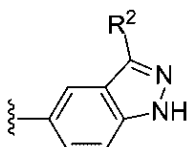
【化 7 2 4】



10

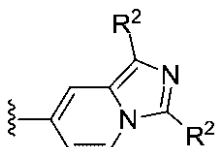
、

【化 7 2 5】



または

【化 7 2 6】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

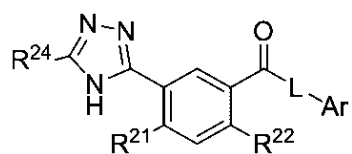
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（XIV）：

50

【化 7 2 7】



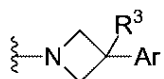
(XIV)

(式中、

L-Arは、

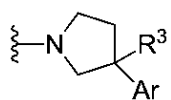
【化 7 2 8】

10



、

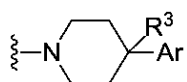
【化 7 2 9】



または

20

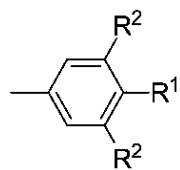
【化 7 3 0】



であり；

Arは、

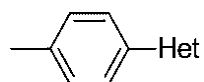
【化 7 3 1】



30

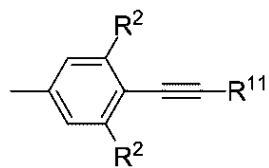
、

【化 7 3 2】



、

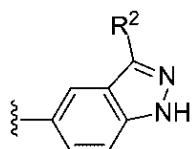
【化 7 3 3】



40

、

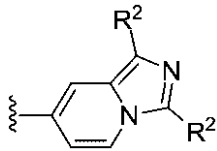
【化 7 3 4】



50

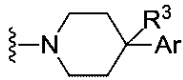
または

【化 7 3 5】



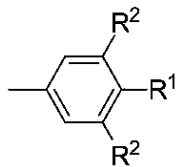
であり、ただし、L - A r が

【化 7 3 6】



であるとき、A r は

【化 7 3 7】



ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

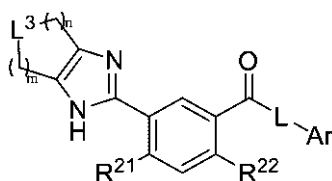
R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (X V)：

【化 7 3 8】



(X V)

(式中、

L³ は、-CH₂-, -CHR⁵⁰-, -O-, -NR⁵⁰-, -NC(O)R⁵⁰- または -NC(O)OR⁵⁰- であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

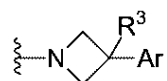
20

30

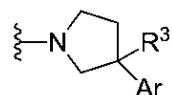
40

50

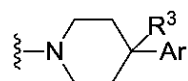
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 7 3 9】



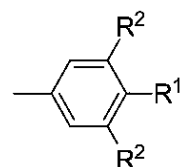
、
 【化 7 4 0】



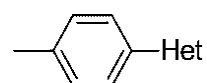
または
 【化 7 4 1】



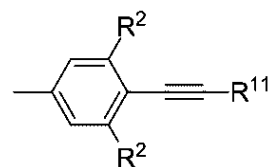
であり；
 A r は、
 【化 7 4 2】



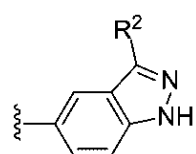
、
 【化 7 4 3】



、
 【化 7 4 4】



、
 【化 7 4 5】



または

10

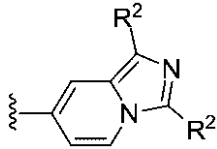
20

30

40

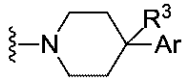
50

【化 7 4 6】



であり、ただし、L-Arが

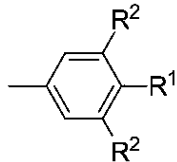
【化 7 4 7】



10

であるとき、Arは

【化 7 4 8】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

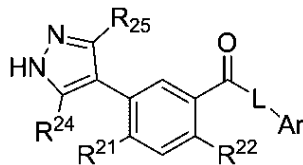
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式 (XVI)：

【化 7 4 9】



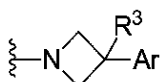
(XVI)

(式中、

40

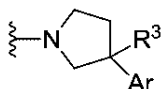
L-Arは、

【化 7 5 0】



、

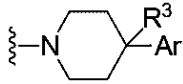
【化 7 5 1】



50

または

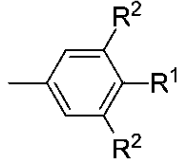
【化 7 5 2】



であり；

Ar は、

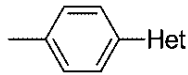
【化 7 5 3】



10

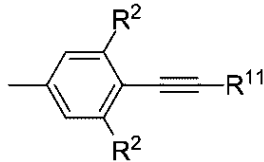
、

【化 7 5 4】



、

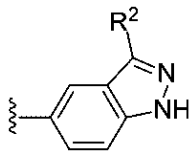
【化 7 5 5】



20

、

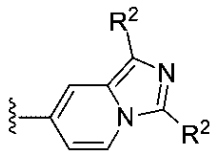
【化 7 5 6】



30

または

【化 7 5 7】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

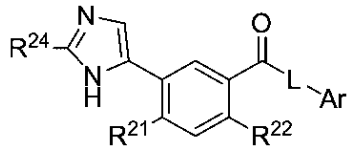
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化758】



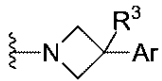
10

(XVII)

(式中、

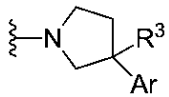
$L-Ar$ は、

【化759】



、

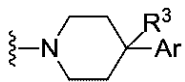
【化760】



20

または

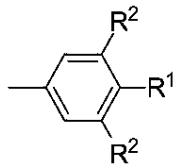
【化761】



であり；

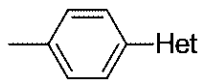
Ar は、

【化762】



、

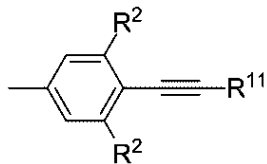
【化763】



40

、

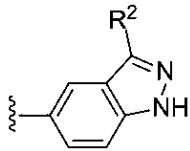
【化764】



、

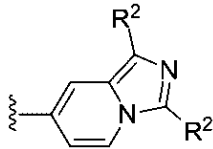
50

【化 7 6 5】



または

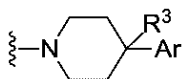
【化 7 6 6】



10

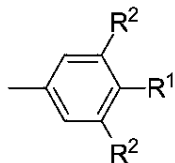
であり、ただし、L - A r が

【化 7 6 7】



であるとき、A r は

【化 7 6 8】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R^{1 1} は、H または -C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R^{2 4} は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R^{2 4 1})₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

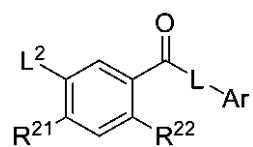
R^{2 4 1} は、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j) 式 (X V I I I)：

50

【化 7 6 9】

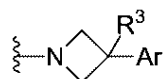


(XVII I)

(式中、

L - A r は、

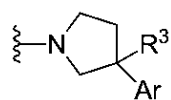
【化 7 7 0】



10

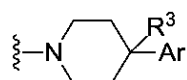
、

【化 7 7 1】



または

【化 7 7 2】

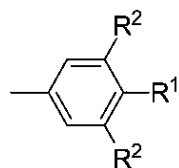


20

であり；

A r は、

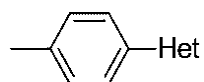
【化 7 7 3】



30

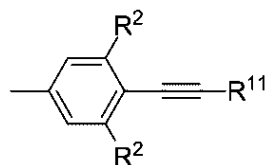
、

【化 7 7 4】



、

【化 7 7 5】

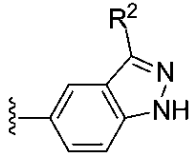


40

、

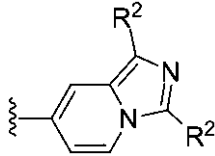
50

【化 7 7 6】



または

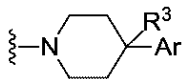
【化 7 7 7】



10

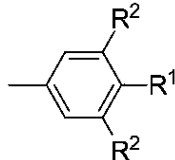
であり、ただし、L-Arが

【化 7 7 8】



であるとき、Arは

【化 7 7 9】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

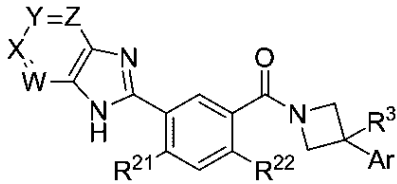
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 7 8 0】



(XIX)

(式中、

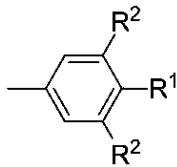
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

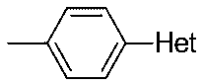
Arは、

【化 7 8 1】



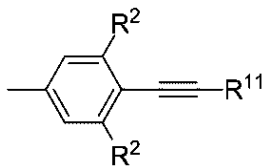
、

【化 7 8 2】



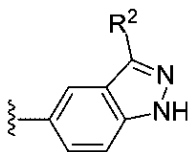
、

【化 7 8 3】



、

【化 7 8 4】



または

10

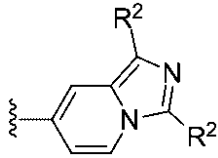
20

30

40

50

【化 7 8 5】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

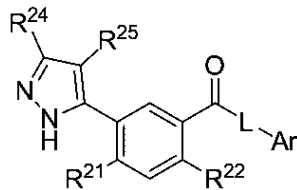
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 7 8 6】

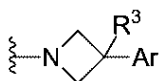


（X X）

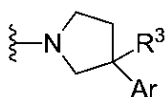
（式中、

L-Arは、

【化 7 8 7】

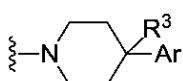


【化 7 8 8】



または

【化 7 8 9】



であり；

A r は、

10

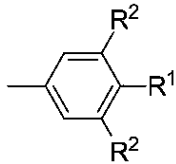
20

30

40

50

【化 7 9 0】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

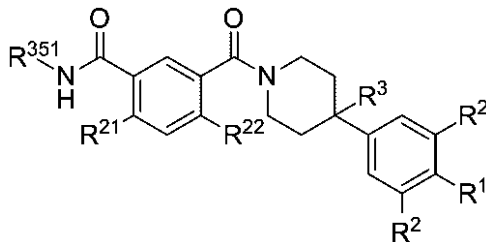
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 7 9 1】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0112】

様々な態様において、本開示は、制御性T細胞 (T_{reg}) が減少または抑制されている疾患または状態を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、それを必要とする対象に、

10

20

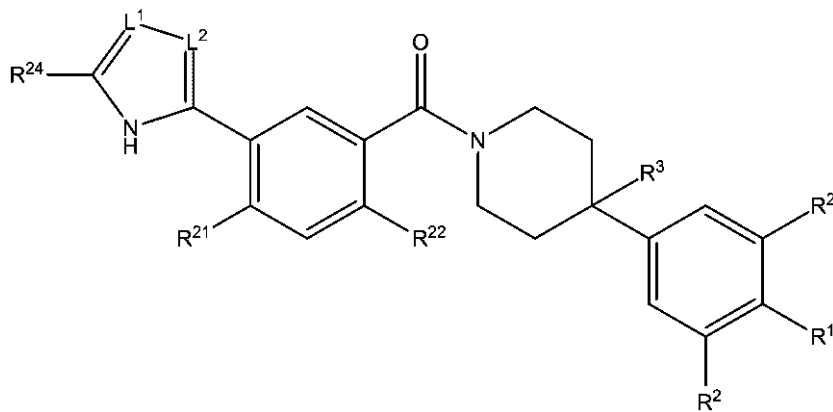
30

40

50

(a) 式 (IX)

【化 7 9 2】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-OH、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t-(C₃～C₅シクロアルキル)、または-(C₁～C₄アルキル)_t-O-(C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、C R²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

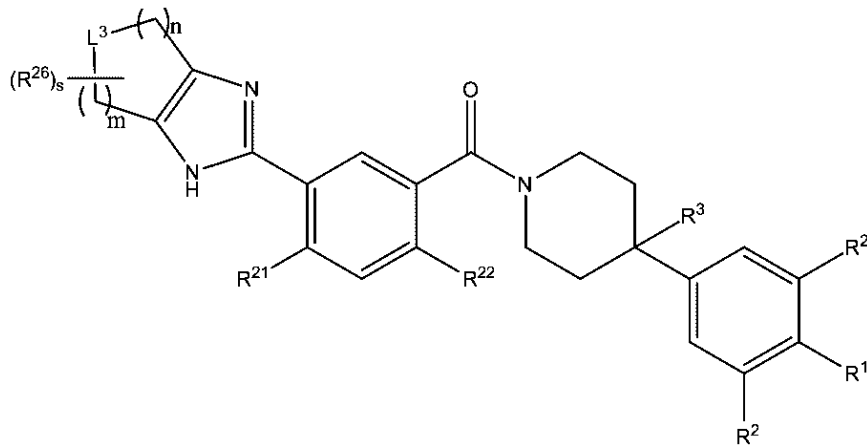
R²³は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式 (X)：

40

50

【化 7 9 3】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

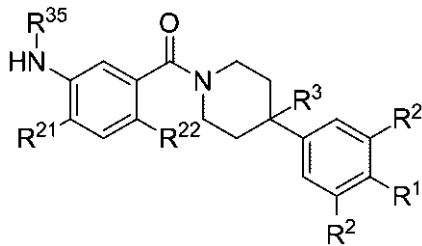
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化794】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

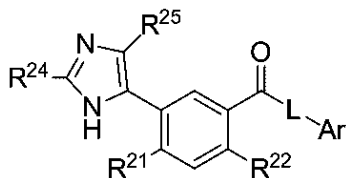
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化795】

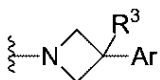


(XI-I)

(式中、

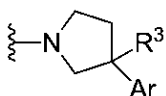
$L-Ar$ は、

【化796】



、

【化797】

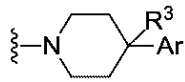


40

50

または

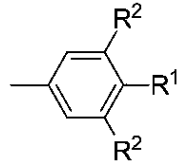
【化 7 9 8】



であり；

Ar は、

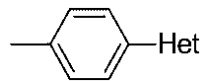
【化 7 9 9】



10

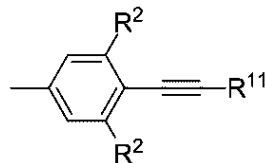
、

【化 8 0 0】



、

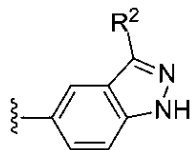
【化 8 0 1】



20

、

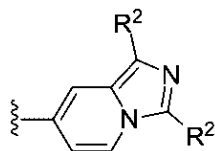
【化 8 0 2】



30

または

【化 8 0 3】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

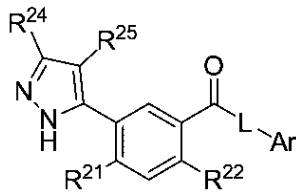
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 804】

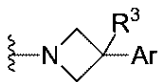


(XIII)

(式中、

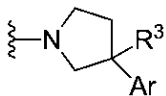
$L-Ar$ は、

【化 805】



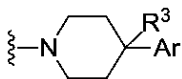
、

【化 806】



または

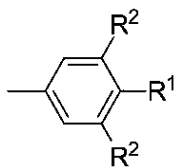
【化 807】



であり；

Ar は、

【化 808】



、

10

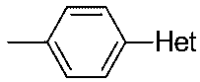
20

30

40

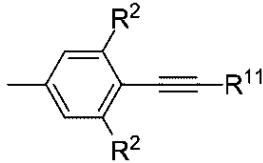
50

【化 8 0 9】



、

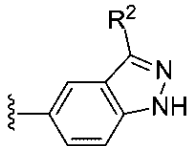
【化 8 1 0】



10

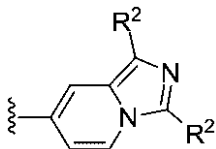
、

【化 8 1 1】



または

【化 8 1 2】



20

であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

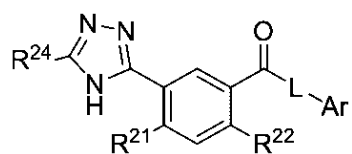
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 8 1 3】

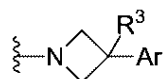


(XIV)

(式中、

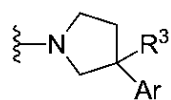
L - A r は、

【化 8 1 4】



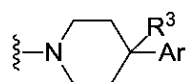
、

【化 8 1 5】



または

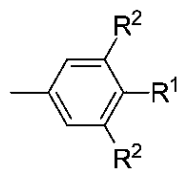
【化 8 1 6】



であり；

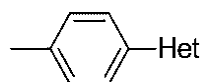
A r は、

【化 8 1 7】



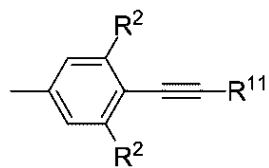
、

【化 8 1 8】



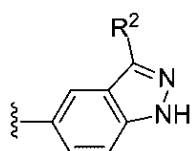
、

【化 8 1 9】



、

【化 8 2 0】



10

20

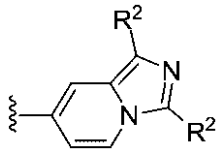
30

40

50

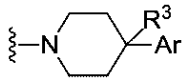
または

【化 8 2 1】



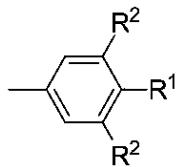
であり、ただし、L - A r が

【化 8 2 2】



であるとき、A r は

【化 8 2 3】



ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

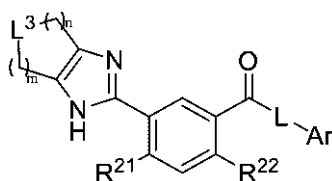
R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) -OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O_t- (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t-O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (X V)：

【化 8 2 4】



(X V)

(式中、

L³ は、-CH₂-, -CHR⁵⁰-, -O-, -NR⁵⁰-, -NC(O)R⁵⁰- または -NC(O)OR⁵⁰- であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

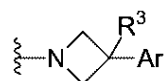
20

30

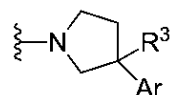
40

50

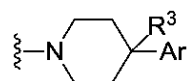
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 8 2 5】



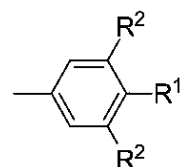
、
 【化 8 2 6】



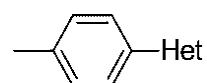
または
 【化 8 2 7】



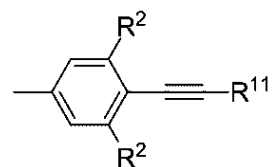
であり；
 A r は、
 【化 8 2 8】



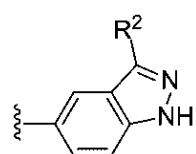
、
 【化 8 2 9】



、
 【化 8 3 0】



、
 【化 8 3 1】



または

10

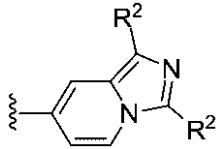
20

30

40

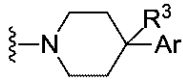
50

【化 8 3 2】



であり、ただし、L-Arが

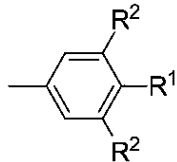
【化 8 3 3】



10

であるとき、Arは

【化 8 3 4】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

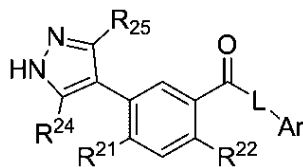
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式(XVI)：

【化 8 3 5】



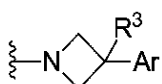
(XVI)

(式中、

40

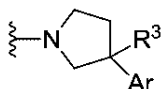
L-Arは、

【化 8 3 6】



、

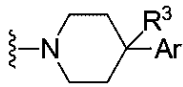
【化 8 3 7】



50

または

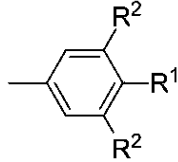
【化 8 3 8】



であり；

Ar は、

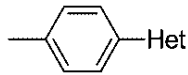
【化 8 3 9】



10

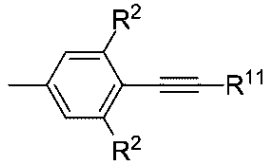
、

【化 8 4 0】



、

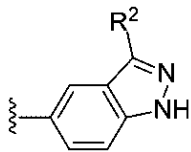
【化 8 4 1】



20

、

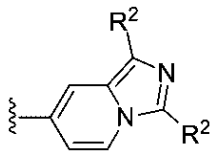
【化 8 4 2】



30

または

【化 8 4 3】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは 4～6員複素環であり；

40

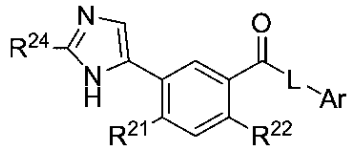
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 8 4 4】



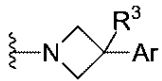
10

(XVII)

(式中、

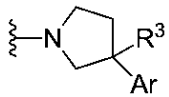
$L-Ar$ は、

【化 8 4 5】



、

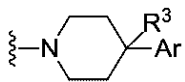
【化 8 4 6】



20

または

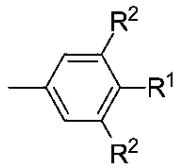
【化 8 4 7】



であり；

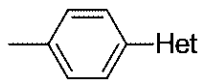
Ar は、

【化 8 4 8】



、

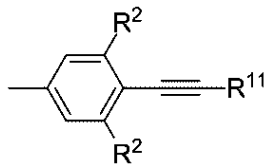
【化 8 4 9】



40

、

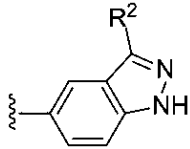
【化 8 5 0】



、

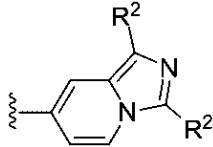
50

【化 8 5 1】



または

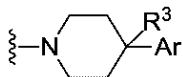
【化 8 5 2】



10

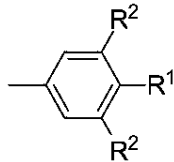
であり、ただし、L - A r が

【化 8 5 3】



であるとき、A r は

【化 8 5 4】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂ アルキルであり；

R²⁴ は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

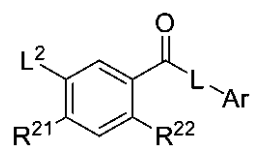
R²⁴¹ は、H または C₁～C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVIIII）：

50

【化 8 5 5】



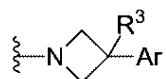
(XVII I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

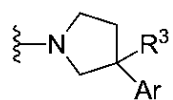
【化 8 5 6】

10



、

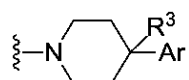
【化 8 5 7】



または

20

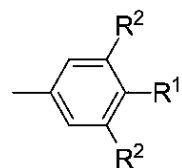
【化 8 5 8】



であり；

 Ar は、

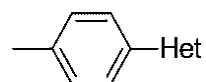
【化 8 5 9】



30

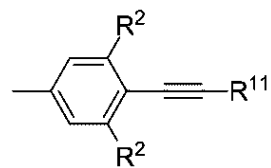
、

【化 8 6 0】



、

【化 8 6 1】

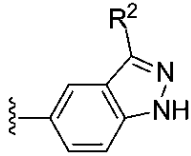


40

、

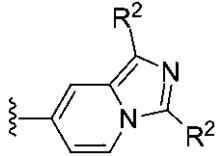
50

【化 8 6 2】



または

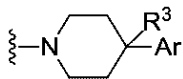
【化 8 6 3】



10

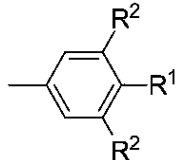
であり、ただし、L - A r が

【化 8 6 4】



であるとき、A r は

【化 8 6 5】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

H e tは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

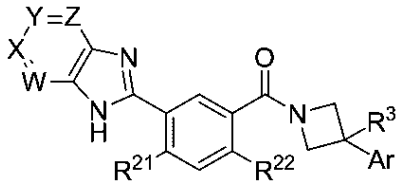
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (X I X)：

50

【化 8 6 6】



(XIX)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

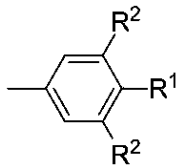
10

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

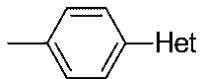
Arは、

【化 8 6 7】



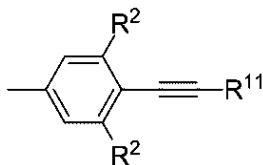
20

【化 8 6 8】

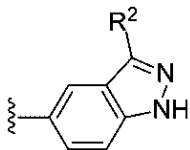


30

【化 8 6 9】



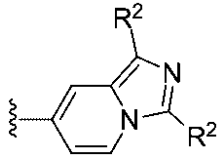
【化 8 7 0】



40

または

【化 8 7 1】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

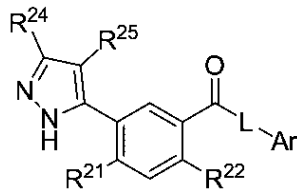
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 8 7 2】

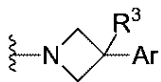


（X X）

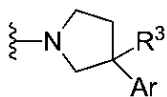
（式中、

L-Arは、

【化 8 7 3】

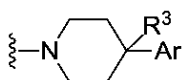


【化 8 7 4】



または

【化 8 7 5】



であり；

A r は、

10

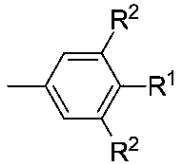
20

30

40

50

【化 8 7 6】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

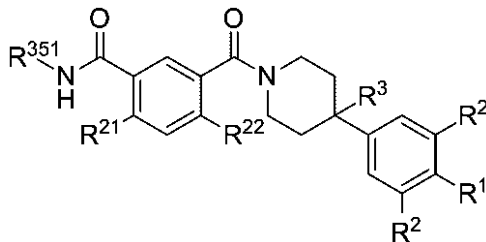
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 8 7 7】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0113】

様々な態様において、本開示は、確立された非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を逆転させる方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

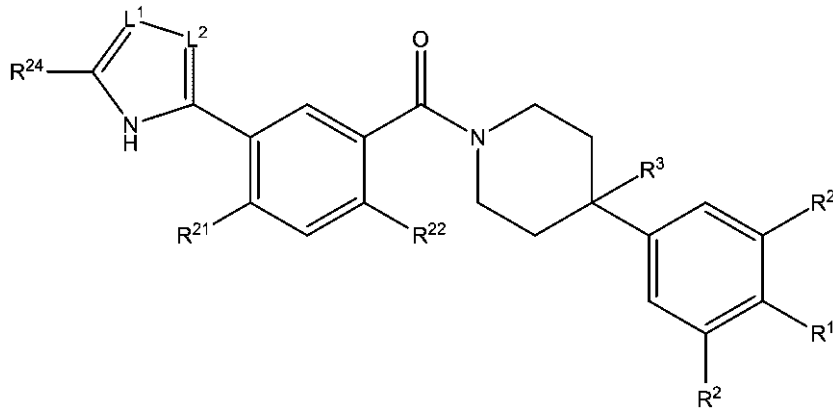
20

30

40

50

【化 8 7 8】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-OH、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t-(C₃～C₅シクロアルキル)、または-(C₁～C₄アルキル)_t-O-(C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、CR²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

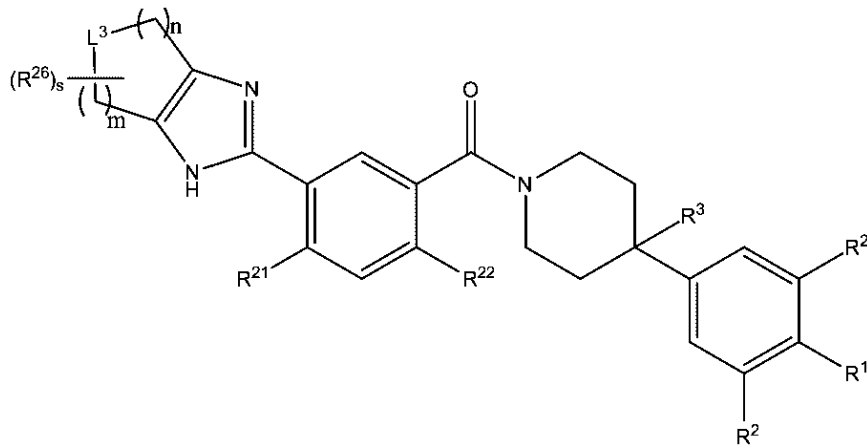
R²³は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b)式(X)：

40

50

【化 8 7 9】



10

(X)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

L³は、C(R⁶⁰)₂、OまたはNR⁵⁰であり；

各R⁶⁰は、独立して、H、-OH、-CN、-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または-C(O)-N(R⁶⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各R⁵⁰は、独立して、H、-C(O)-O_t- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t- (C₃～C₅環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する-C₃～C₅環式アルキル、-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R²²は、H、ハロゲン、C₁～C₂アルキルであり；

各R²⁶は、独立して、-OH、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t- (C₁～C₄アルキル)、または-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

sは、0、1または2であり；

各R⁶⁰¹及びR⁵⁰¹は、独立して、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

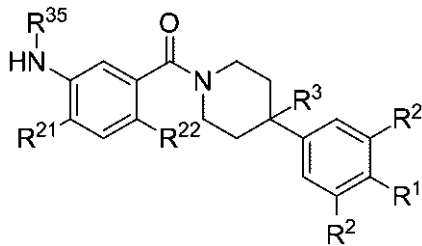
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化880】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

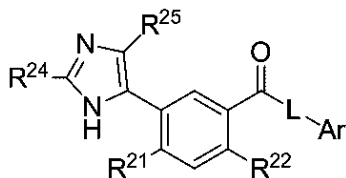
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化881】

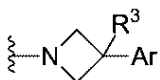


(XI-I)

(式中、

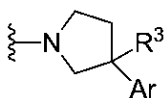
$L-Ar$ は、

【化882】



、

【化883】

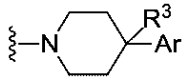


40

50

または

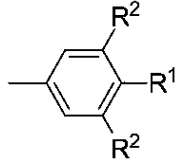
【化 8 8 4】



であり；

Ar は、

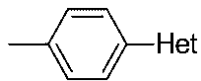
【化 8 8 5】



10

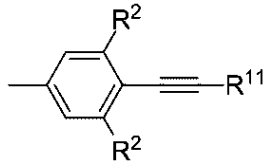
、

【化 8 8 6】



、

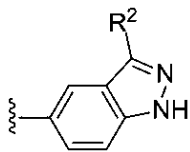
【化 8 8 7】



20

、

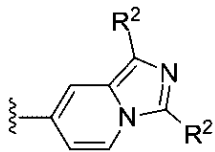
【化 8 8 8】



30

または

【化 8 8 9】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

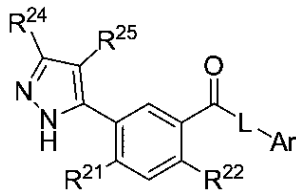
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 890】

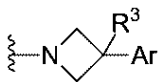


(XIII)

(式中、

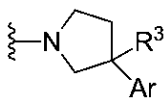
$L-Ar$ は、

【化 891】



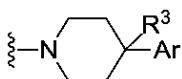
、

【化 892】



または

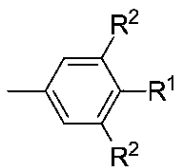
【化 893】



であり；

Ar は、

【化 894】



、

10

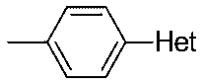
20

30

40

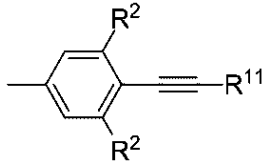
50

【化 8 9 5】



、

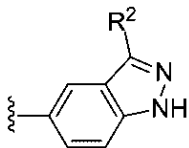
【化 8 9 6】



10

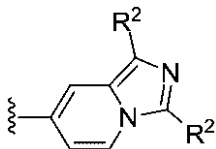
、

【化 8 9 7】



または

【化 8 9 8】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

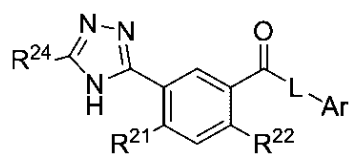
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 8 9 9】

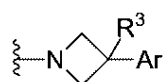


(X I V)

(式中、

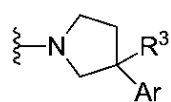
L - A r は、

【化 9 0 0】



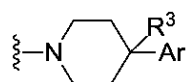
、

【化 9 0 1】



または

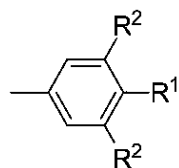
【化 9 0 2】



であり；

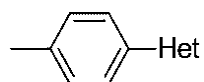
A r は、

【化 9 0 3】



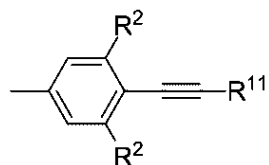
、

【化 9 0 4】



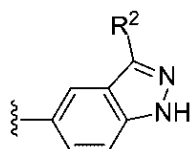
、

【化 9 0 5】



、

【化 9 0 6】



10

20

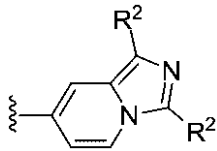
30

40

50

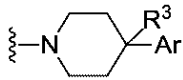
または

【化 9 0 7】



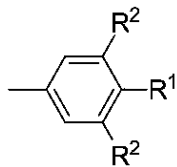
であり、ただし、L - A r が

【化 9 0 8】



であるとき、A r は

【化 9 0 9】



ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O-（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、-O-（4 ～ 6 員複素環）または-O-（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

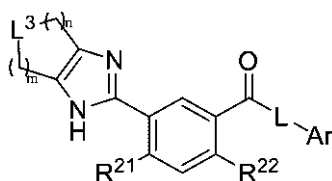
R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、-（C₁ ～ C₄ アルキル）-O H、-（C₁ ～ C₄ アルキル）_t-N（R²⁴¹）₂、-（C₁ ～ C₄ アルキル）_t-O_t-（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、-（C₁ ～ C₄ アルキル）_t-O_t-（4 ～ 6 員複素環）または -（C₁ ～ C₄ アルキル）_t-O-（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（X V）：

【化 9 1 0】



（X V）

（式中、

L³ は、-C H₂ -、-C H R⁵⁰ -、-O -、-N R⁵⁰ -、-N C（O）R⁵⁰ - または -N C（O）O R⁵⁰ - であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

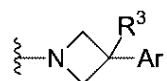
20

30

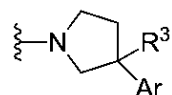
40

50

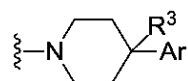
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 9 1 1】



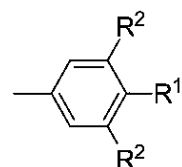
、
 【化 9 1 2】



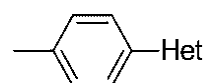
または
 【化 9 1 3】



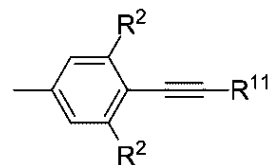
であり；
 A r は、
 【化 9 1 4】



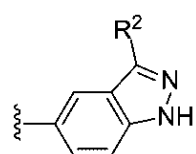
、
 【化 9 1 5】



、
 【化 9 1 6】



、
 【化 9 1 7】



または

10

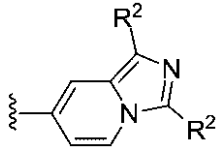
20

30

40

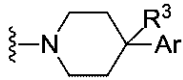
50

【化 9 1 8】



であり、ただし、L-Arが

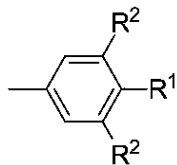
【化 9 1 9】



10

であるとき、Arは

【化 9 2 0】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

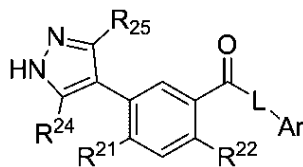
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式(XVI)：

【化 9 2 1】



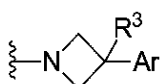
(XVI)

(式中、

40

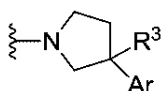
L-Arは、

【化 9 2 2】



、

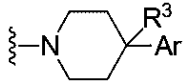
【化 9 2 3】



50

または

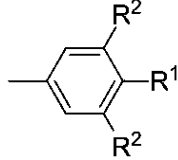
【化 9 2 4】



であり；

Ar は、

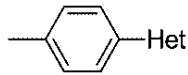
【化 9 2 5】



10

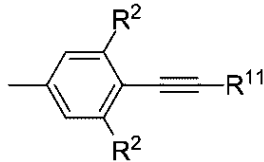
、

【化 9 2 6】



、

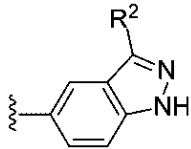
【化 9 2 7】



20

、

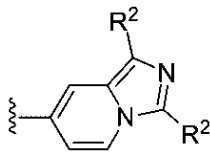
【化 9 2 8】



30

または

【化 9 2 9】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

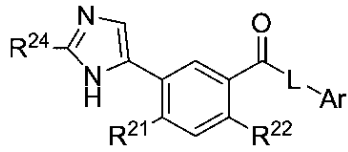
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化930】



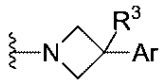
10

(XVII)

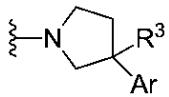
(式中、

$L-Ar$ は、

【化931】



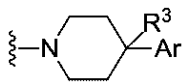
、
【化932】



20

または

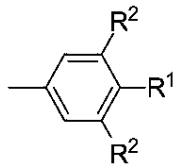
【化933】



であり；

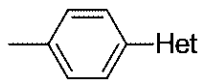
Ar は、

【化934】



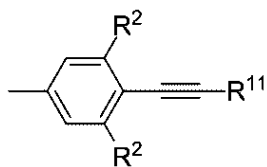
30

、
【化935】



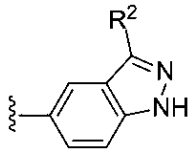
40

、
【化936】



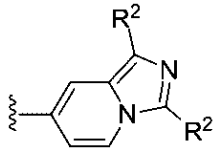
50

【化 9 3 7】



または

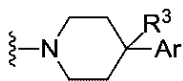
【化 9 3 8】



10

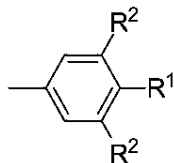
であり、ただし、L - A r が

【化 9 3 9】



であるとき、A r は

【化 9 4 0】



20

ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R^{1 1} は、H または -C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

R^{2 4} は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R^{2 4 1})₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル) - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

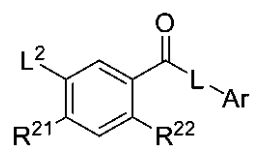
R^{2 4 1} は、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j) 式 (X V I I I)：

50

【化 9 4 1】

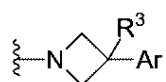


(X V I I I)

(式中、

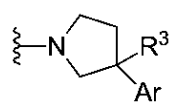
L - A r は、

【化 9 4 2】



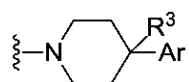
、

【化 9 4 3】



または

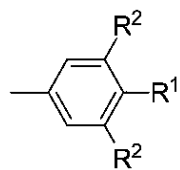
【化 9 4 4】



であり；

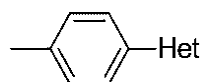
A r は、

【化 9 4 5】



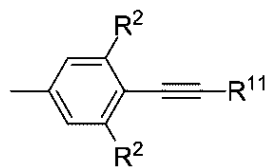
、

【化 9 4 6】



、

【化 9 4 7】



、

10

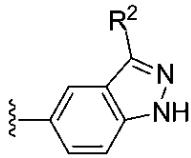
20

30

40

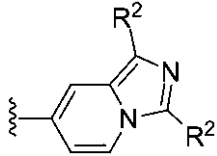
50

【化 9 4 8】



または

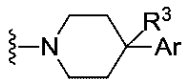
【化 9 4 9】



10

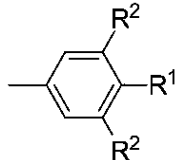
であり、ただし、L-Arが

【化 9 5 0】



であるとき、Arは

【化 9 5 1】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

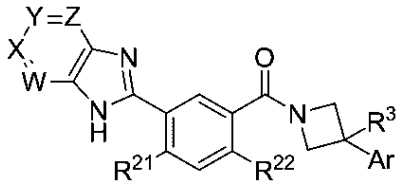
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 9 5 2】



(XIX)

(式中、

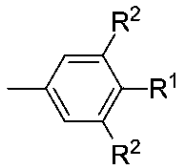
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

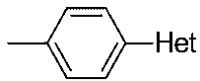
Arは、

【化 9 5 3】



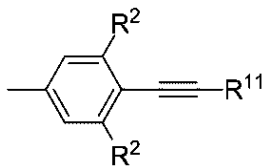
、

【化 9 5 4】



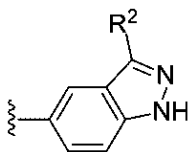
、

【化 9 5 5】



、

【化 9 5 6】



または

10

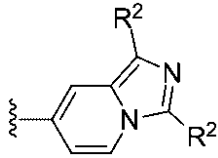
20

30

40

50

【化 9 5 7】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

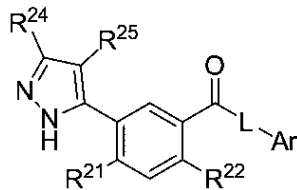
R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 9 5 8】

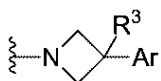


（X X）

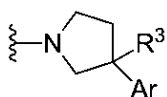
（式中、

L-Ar は、

【化 9 5 9】

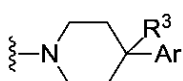


【化 9 6 0】



または

【化 9 6 1】



であり；

A r は、

10

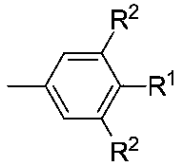
20

30

40

50

【化 9 6 2】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

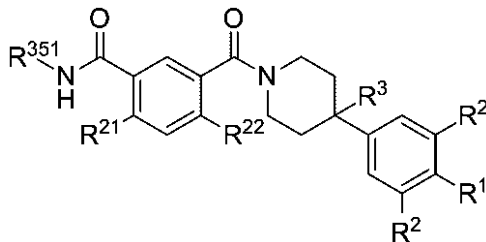
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 9 6 3】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0114】

様々な態様において、本開示は、線維症遺伝子発現を低下させる方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

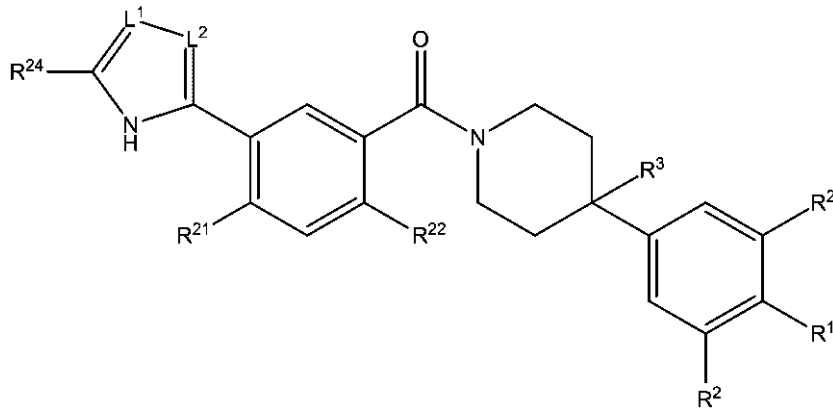
20

30

40

50

【化 9 6 4】



10

(IX)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-OH、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t-(C₃～C₅シクロアルキル)、または-(C₁～C₄アルキル)_t-O-(C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

30

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、CR²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

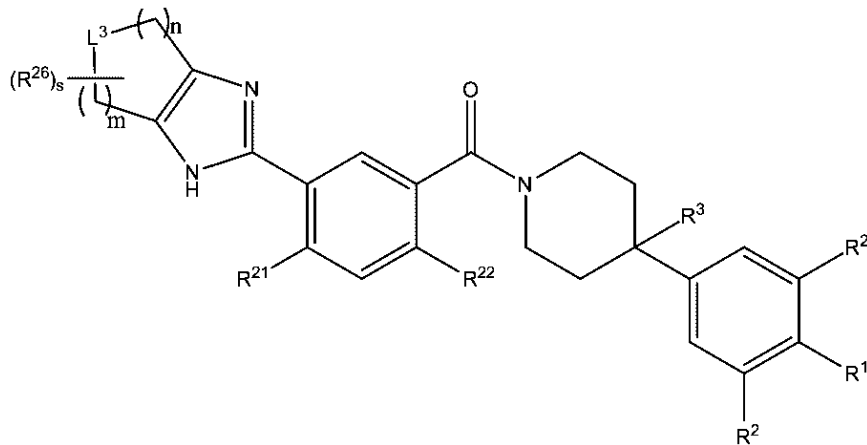
R²³は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b)式(X)：

40

50

【化 9 6 5】



10

(X)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

L³は、C(R⁶⁰)₂、OまたはNR⁵⁰であり；

各R⁶⁰は、独立して、H、-OH、-CN、-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または-C(O)-N(R⁶⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各R⁵⁰は、独立して、H、-C(O)-O_t- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t- (C₃～C₅環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する-C₃～C₅環式アルキル、-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R²²は、H、ハロゲン、C₁～C₂アルキルであり；

各R²⁶は、独立して、-OH、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t- (C₁～C₄アルキル)、または-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

sは、0、1または2であり；

各R⁶⁰¹及びR⁵⁰¹は、独立して、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

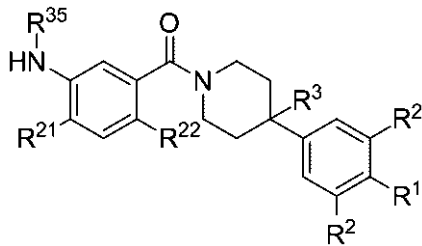
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化966】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

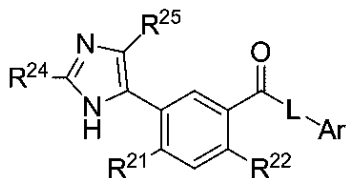
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化967】

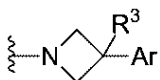


(XI-I)

(式中、

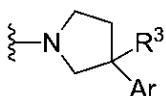
$L-Ar$ は、

【化968】



、

【化969】

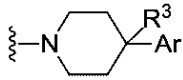


40

50

または

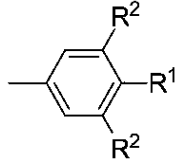
【化 9 7 0】



であり；

Ar は、

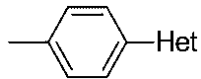
【化 9 7 1】



10

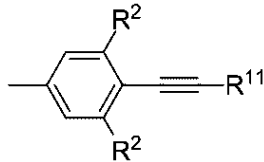
、

【化 9 7 2】



、

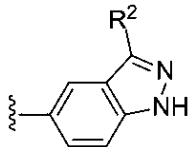
【化 9 7 3】



20

、

【化 9 7 4】



30

または

【化 9 7 5】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

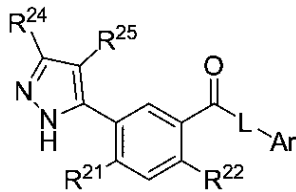
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 976】

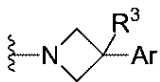


(XIII)

(式中、

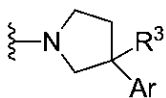
$L-Ar$ は、

【化 977】



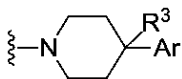
、

【化 978】



または

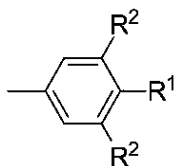
【化 979】



であり；

Ar は、

【化 980】



、

10

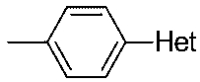
20

30

40

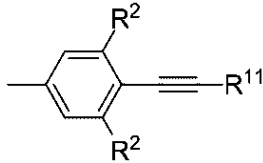
50

【化 9 8 1】



、

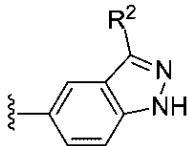
【化 9 8 2】



10

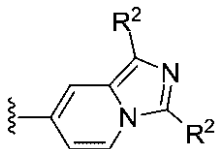
、

【化 9 8 3】



または

【化 9 8 4】



20

であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

各tは、独立して、0または1であり；

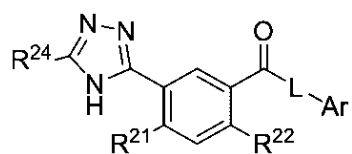
各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 9 8 5】



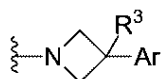
(XIV)

(式中、

L - A r は、

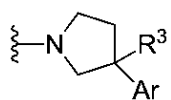
【化 9 8 6】

10



、

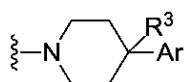
【化 9 8 7】



または

20

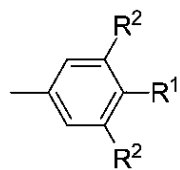
【化 9 8 8】



であり；

A r は、

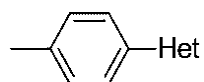
【化 9 8 9】



30

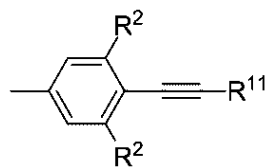
、

【化 9 9 0】



、

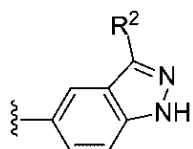
【化 9 9 1】



40

、

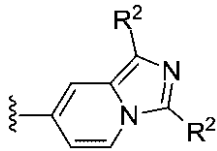
【化 9 9 2】



50

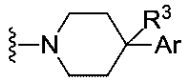
または

【化 9 9 3】



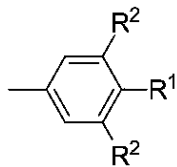
であり、ただし、L - A r が

【化 9 9 4】



であるとき、A r は

【化 9 9 5】



ではなく；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

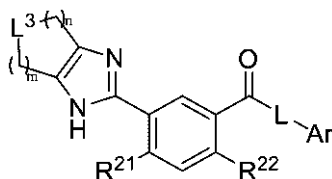
R²⁴ は、H、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_t - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_t - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (X V)：

【化 9 9 6】



(X V)

(式中、

L³ は、-C H₂ -、-C H R⁵⁰ -、-O -、-N R⁵⁰ -、-N C (O) R⁵⁰ - または -N C (O) O R⁵⁰ - であり、この場合、R⁵⁰ は、C₁ ～ C₆ アルキル、C₃ ～ C₅

10

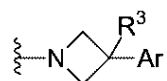
20

30

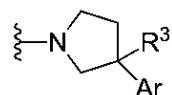
40

50

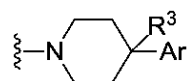
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 9 9 7】



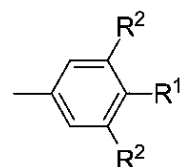
、
 【化 9 9 8】



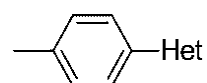
または
 【化 9 9 9】



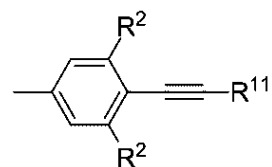
であり；
 A r は、
 【化 1 0 0 0】



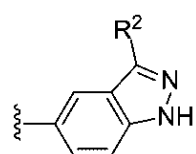
、
 【化 1 0 0 1】



、
 【化 1 0 0 2】



、
 【化 1 0 0 3】



または

10

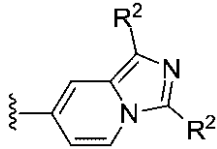
20

30

40

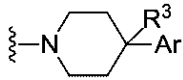
50

【化1004】



であり、ただし、L-Arが

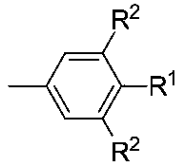
【化1005】



10

であるとき、Arは

【化1006】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

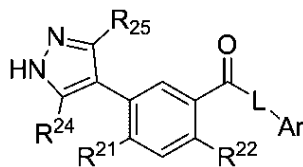
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式(XVI)：

【化1007】



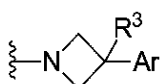
(XVI)

(式中、

40

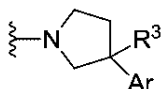
L-Arは、

【化1008】



、

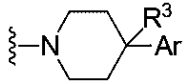
【化1009】



50

または

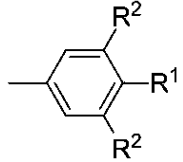
【化1010】



であり；

Arは、

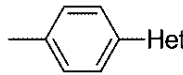
【化1011】



10

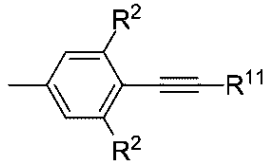
、

【化1012】



、

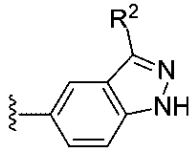
【化1013】



20

、

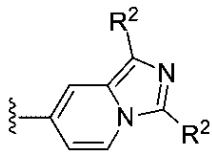
【化1014】



30

または

【化1015】



であり；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

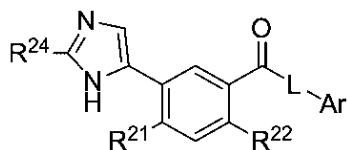
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化1016】



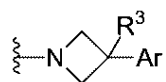
10

(XVII)

(式中、

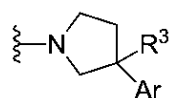
$L-Ar$ は、

【化1017】



、

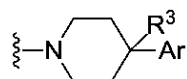
【化1018】



20

または

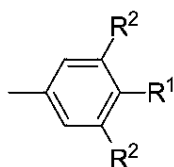
【化1019】



であり；

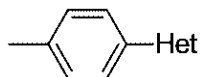
Ar は、

【化1020】



、

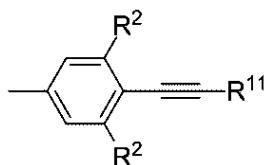
【化1021】



40

、

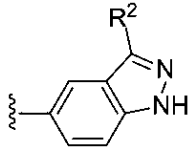
【化1022】



、

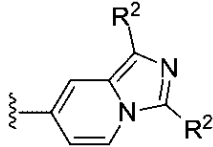
50

【化1023】



または

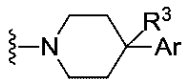
【化1024】



10

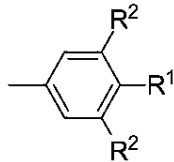
であり、ただし、L-Arが

【化1025】



であるとき、Arは

【化1026】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)ₜ-Oᵤ-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)ₜ-Oᵤ-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

40

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

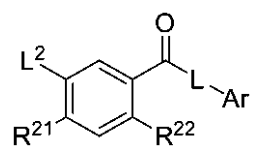
R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j)式(XVII I)：

50

【化 1 0 2 7】

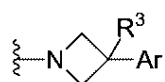


(XVII I)

(式中、

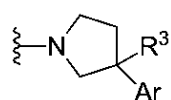
L - A r は、

【化 1 0 2 8】



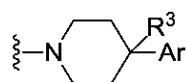
、

【化 1 0 2 9】



または

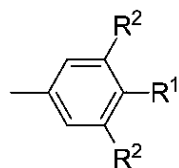
【化 1 0 3 0】



であり；

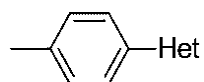
A r は、

【化 1 0 3 1】



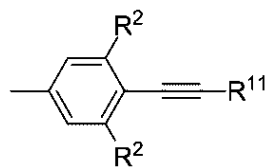
、

【化 1 0 3 2】



、

【化 1 0 3 3】



、

10

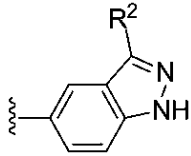
20

30

40

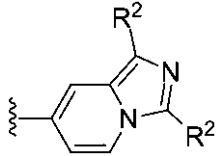
50

【化1034】



または

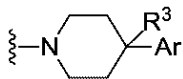
【化1035】



10

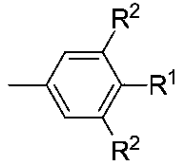
であり、ただし、L-Arが

【化1036】



であるとき、Arは

【化1037】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

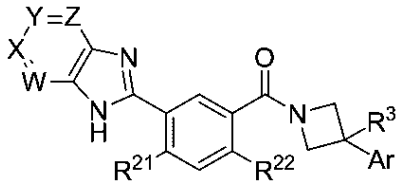
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化1038】



(XIX)

(式中、

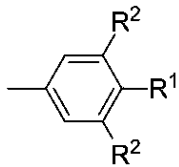
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

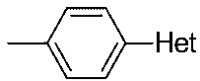
Arは、

【化1039】



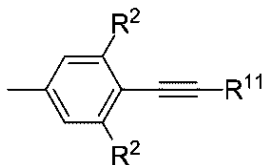
、

【化1040】



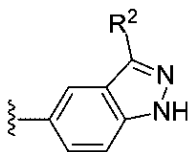
、

【化1041】



、

【化1042】



または

10

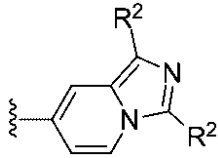
20

30

40

50

【化1043】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

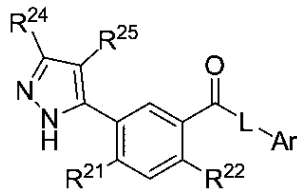
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（XX）：

【化1044】

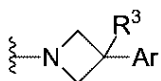


（XX）

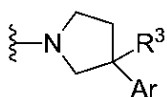
（式中、

L-Arは、

【化1045】

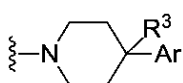


【化1046】



または

【化1047】



であり；

A r は、

10

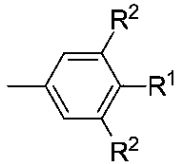
20

30

40

50

【化1048】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

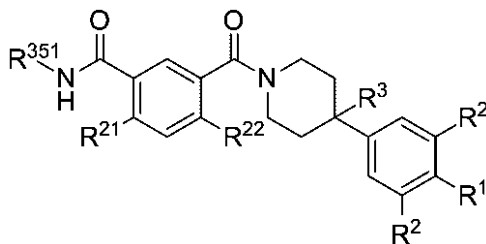
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化1049】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0115】

様々な態様において、本開示は、皮膚線維症を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

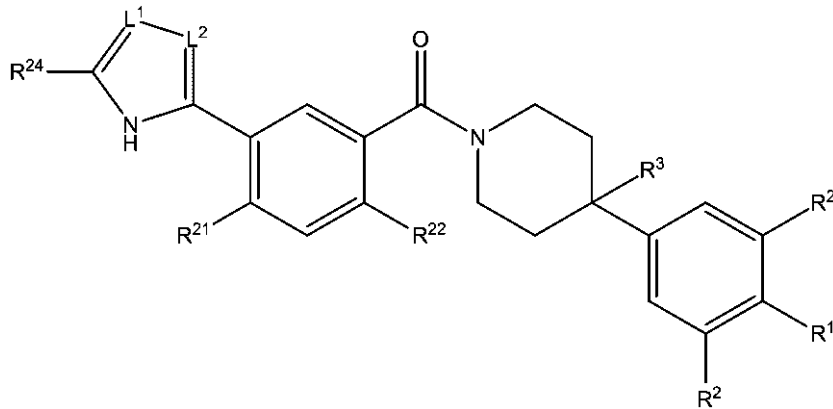
20

30

40

50

【化1050】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0 または 1 であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} または N であり；

L^2 は、CH または N であり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも 1 つは、N であり；

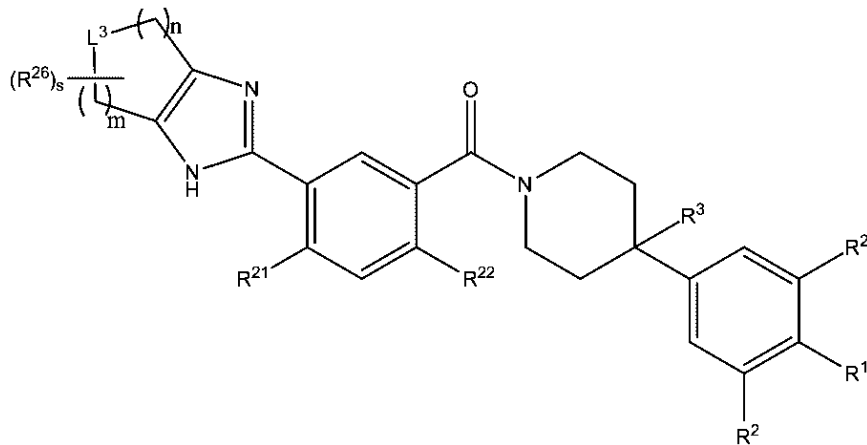
R^{23} は、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式 (X)：

40

50

【化 1 0 5 1】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2 または 3 であり；

m は、1 または 2 であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1 または 2 であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

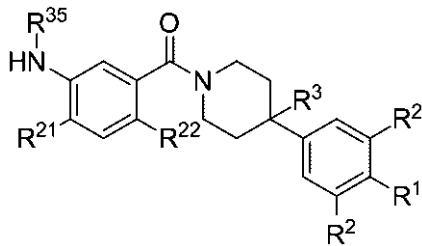
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式(VI-J)

【化1052】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

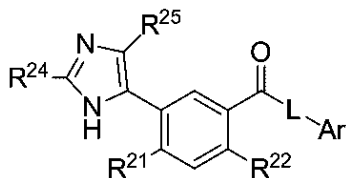
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式(XII)：

【化1053】

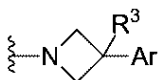


(XII)

(式中、

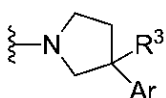
$L-Ar$ は、

【化1054】



、

【化1055】

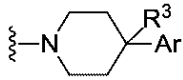


40

50

または

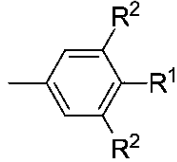
【化 1 0 5 6】



であり；

Ar は、

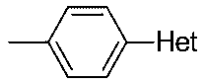
【化 1 0 5 7】



10

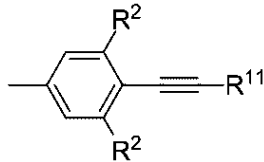
、

【化 1 0 5 8】



、

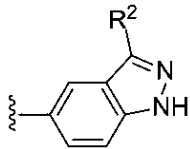
【化 1 0 5 9】



20

、

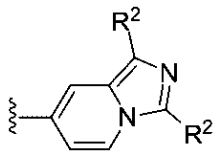
【化 1 0 6 0】



30

または

【化 1 0 6 1】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

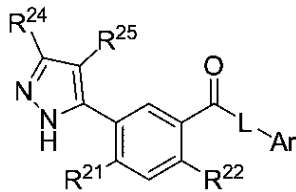
ただし、 u が 1 であるとき、 t は 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化1062】

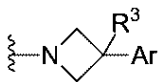


(XIII)

(式中、

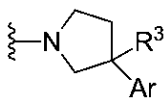
$L-Ar$ は、

【化1063】



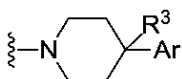
、

【化1064】



または

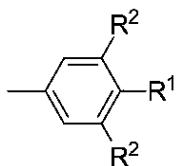
【化1065】



であり；

Ar は、

【化1066】



、

10

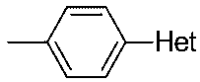
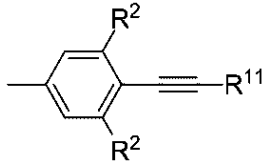
20

30

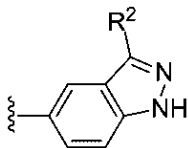
40

50

【化 1 0 6 7】

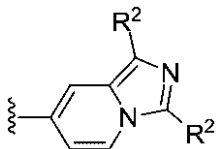
、
【化 1 0 6 8】

10

、
【化 1 0 6 9】

または

【化 1 0 7 0】



20

であり；

Het は、5～6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、－CN、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、－O－（C₃～C₅ シクロアルキル）、－O－（4～6 員複素環）または－O－（C₁～C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも－CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または－CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、－CN、－（C₁～C₄ アルキル）－CN、C₁～C₄ アルキル、－（C₁～C₄ アルキル）－OH、－（C₁～C₄ アルキル）－N（R²⁴¹）₂、－（C₁～C₄ アルキル）_t－O_u－（C₃～C₅ シクロアルキル）、－（C₁～C₄ アルキル）_t－O_u－（4～6 員複素環）または－（C₁～C₄ アルキル）_t－O－（C₁～C₄ アルキル）であり、この場合、

40

各 t は、独立して、0 または 1 であり；

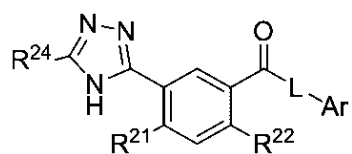
各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁～C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 1 0 7 1】



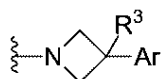
(XIV)

(式中、

L-Arは、

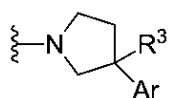
【化 1 0 7 2】

10



、

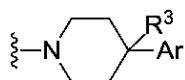
【化 1 0 7 3】



または

20

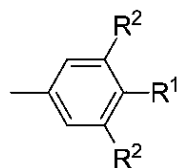
【化 1 0 7 4】



であり；

Arは、

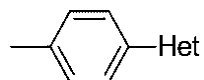
【化 1 0 7 5】



30

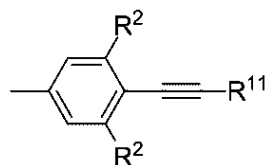
、

【化 1 0 7 6】



、

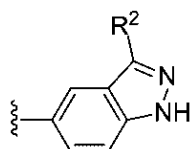
【化 1 0 7 7】



40

、

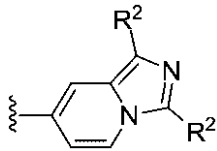
【化 1 0 7 8】



50

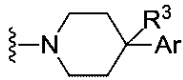
または

【化1079】



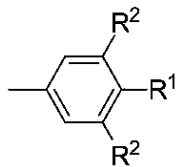
であり、ただし、L-Arが

【化1080】



であるとき、Arは

【化1081】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

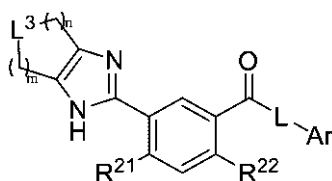
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）_t-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化1082】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC(O)R⁵⁰-または-NC(O)OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

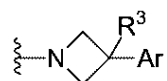
20

30

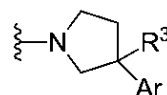
40

50

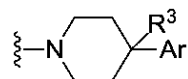
シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；
 n は、1、2 または 3 であり；
 m は、1 または 2 であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；
 L - A r は、
 【化 1 0 8 3】



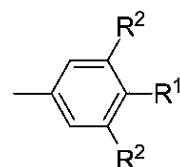
、
 【化 1 0 8 4】



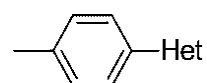
または
 【化 1 0 8 5】



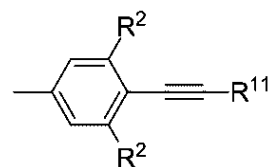
であり；
 A r は、
 【化 1 0 8 6】



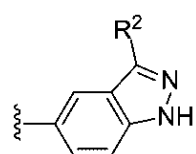
、
 【化 1 0 8 7】



、
 【化 1 0 8 8】



、
 【化 1 0 8 9】



または

10

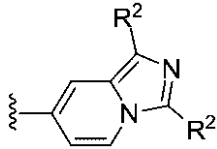
20

30

40

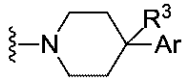
50

【化1090】



であり、ただし、L-Arが

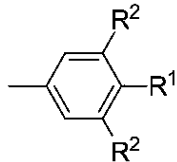
【化1091】



10

であるとき、Arは

【化1092】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

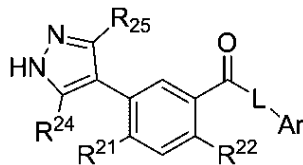
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

30

(h) 式(XVI)：

【化1093】



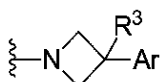
(XVI)

(式中、

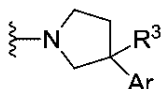
40

L-Arは、

【化1094】



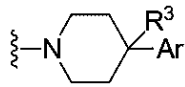
【化1095】



50

または

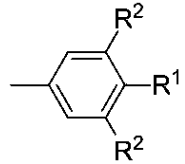
【化1096】



であり；

Arは、

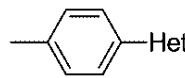
【化1097】



10

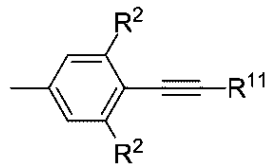
、

【化1098】



、

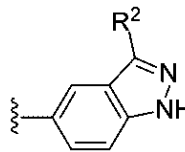
【化1099】



20

、

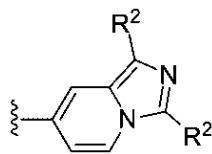
【化1100】



30

または

【化1101】



であり；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

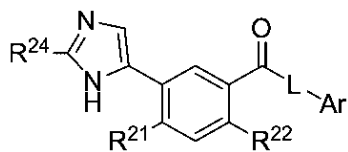
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化1102】



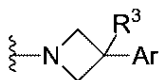
10

(XVII)

(式中、

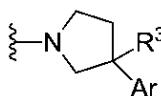
$L-Ar$ は、

【化1103】



、

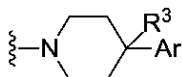
【化1104】



20

または

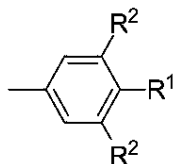
【化1105】



であり；

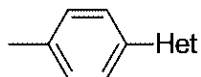
Ar は、

【化1106】



、

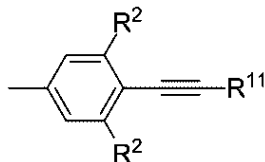
【化1107】



40

、

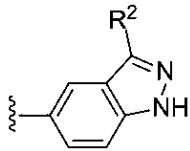
【化1108】



、

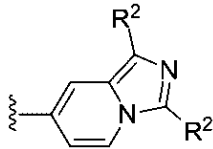
50

【化1109】



または

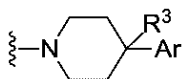
【化1110】



10

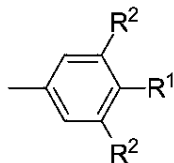
であり、ただし、L-Arが

【化1111】



であるとき、Arは

【化1112】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_u-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

40

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

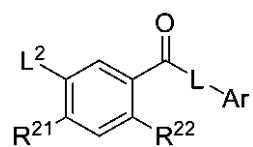
R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j)式(XVII I)：

50

【化 1 1 1 3】

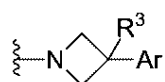


(XVII)

(式中、

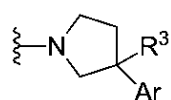
L-Arは、

【化 1 1 1 4】



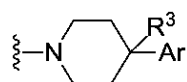
、

【化 1 1 1 5】



または

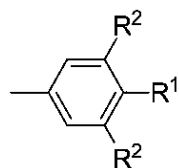
【化 1 1 1 6】



であり；

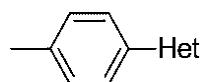
Arは、

【化 1 1 1 7】



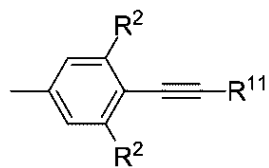
、

【化 1 1 1 8】



、

【化 1 1 1 9】



、

10

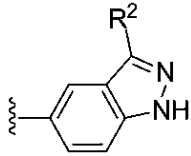
20

30

40

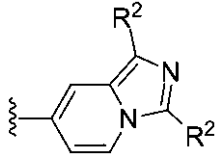
50

【化 1 1 2 0】



または

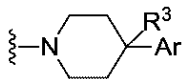
【化 1 1 2 1】



10

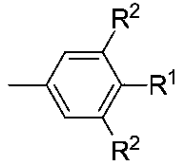
であり、ただし、L-Arが

【化 1 1 2 2】



であるとき、Arは

【化 1 1 2 3】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

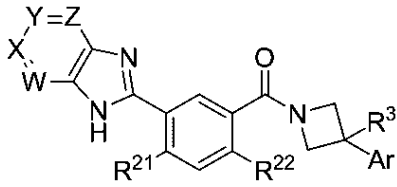
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式(XIX)：

50

【化 1 1 2 4】



(XIX)

(式中、

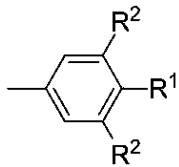
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

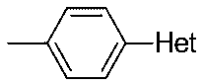
Arは、

【化 1 1 2 5】



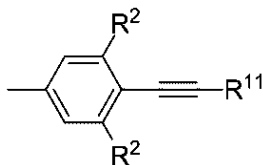
、

【化 1 1 2 6】



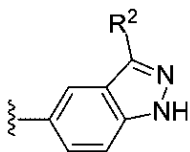
、

【化 1 1 2 7】



、

【化 1 1 2 8】



または

10

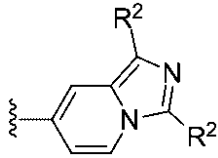
20

30

40

50

【化 1 1 2 9】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

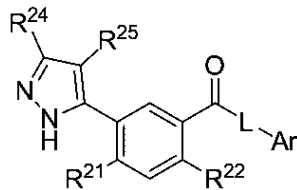
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（I）式（X X）：

【化 1 1 3 0】

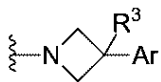


（X X）

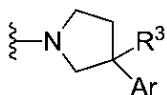
（式中、

L-Arは、

【化 1 1 3 1】

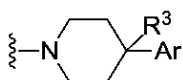


【化 1 1 3 2】



または

【化 1 1 3 3】



であり；

A r は、

10

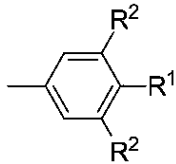
20

30

40

50

【化 1 1 3 4】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

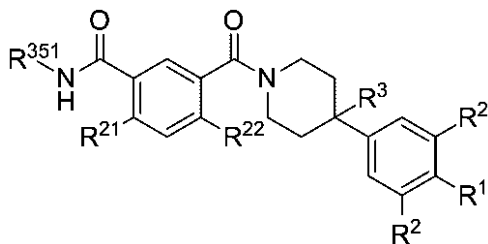
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 1 1 3 5】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩、の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0 1 1 6】

様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表1に記載するような化合物を、非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFH) または NA FH の症

【 0 1 1 7 】

10

20

【 0 1 1 9 】

【 0 1 2 0 】

30

【 0 1 2 1 】

40

【 0 1 2 2 】

【 0 1 2 3 】

様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、インターロイキン 1 ベータ (IL1 β) レベルが上昇している疾患または状態を処置するための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、インターロイキン 1 ベータ (IL1 β) レベルが上昇している疾患または状態を処置するために使用することができる。

【0124】

様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、T ヘルパー細胞 (T_h) レベルが上昇している疾患または状態を処置するための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、T ヘルパー細胞 (T_h) レベルが上昇している疾患または状態を処置するために使用することができる。

10

【0125】

様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、制御性 T 細胞 (T_{reg}) が減少または抑制されている疾患または状態を処置するための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、制御性 T 細胞 (T_{reg}) が減少または抑制されている疾患または状態に使用することができる。

20

【0126】

様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、確立された非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置または逆転させるための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置または逆転させるために使用することができる。

30

【0127】

様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、線維症遺伝子発現を低下させるための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、線維症遺伝子発現を低下させるために使用することができる。

40

【0128】

様々な態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、皮膚線維症を処置するための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI) を有する化合物または表 1 に記載するような化合物を、皮膚線維症を処置するために使用することができる。

50

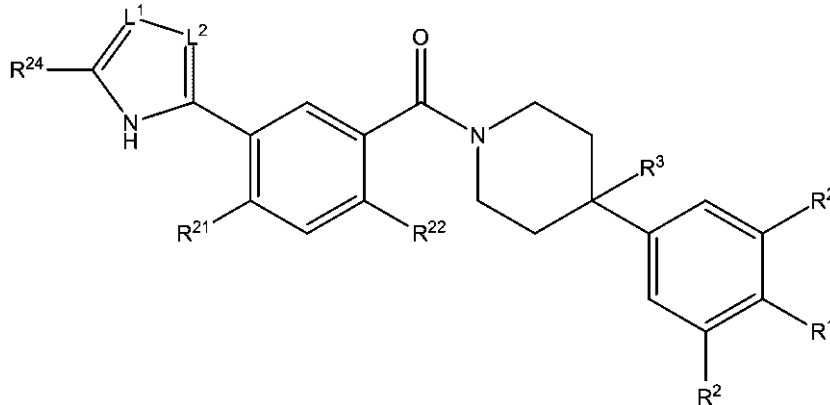
特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

脂肪性肝疾患を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、前記対象に、

(a) 式 (IX)

【化 2 0 6 5】



10

(IX)

(式中、

20

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃~C₅シクロアルキル)、-O- (C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁~C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃~C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁~C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁~C₄アルキル)_t-OH、-(C₁~C₄アルキル)_t-O_t-(C₃~C₅シクロアルキル)、または-(C₁~C₄アルキル)_t-O-(C₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、tは、0または1であり；

C₃~C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、CR²³またはNであり；

L²は、CHまたはNであり；

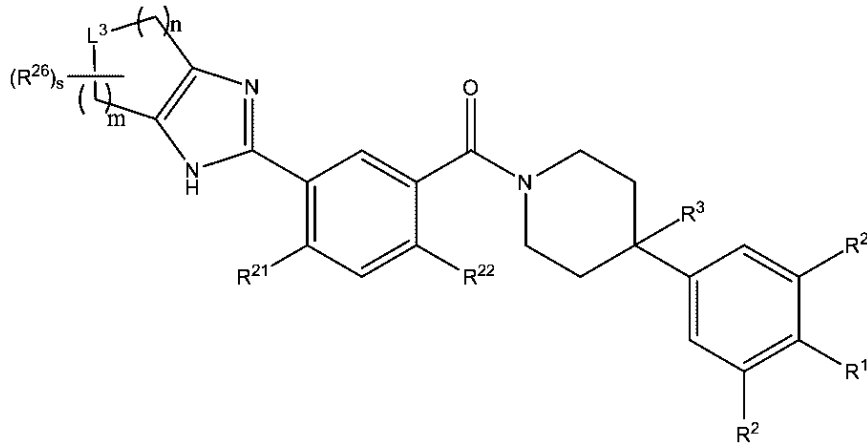
L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

40

R²³は、HまたはC₁~C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式 (X)：

【化 2 0 6 6】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

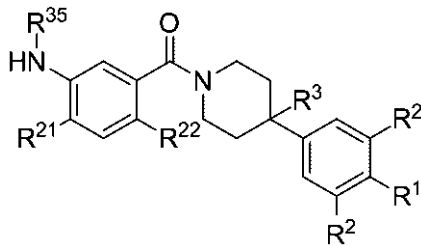
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式(VI-J)

【化2067】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

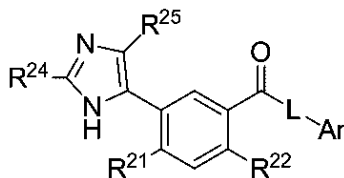
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式(XII)：

【化2068】

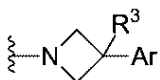


(XII)

(式中、

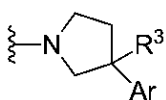
$L-Ar$ は、

【化2069】



40

【化2070】



50

または

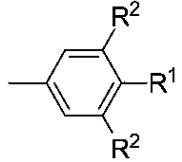
【化 2 0 7 1】



であり；

Ar は、

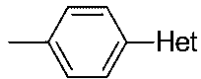
【化 2 0 7 2】



10

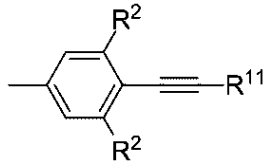
、

【化 2 0 7 3】



、

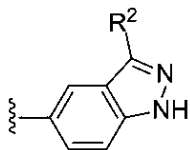
【化 2 0 7 4】



20

、

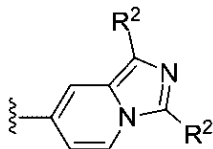
【化 2 0 7 5】



30

または

【化 2 0 7 6】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

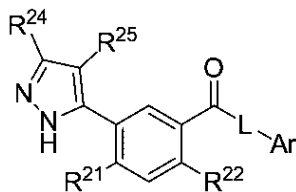
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化2077】

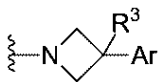


(XIII)

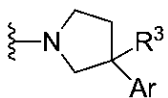
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2078】



【化2079】



または

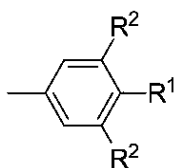
【化2080】



であり；

Ar は、

【化2081】



10

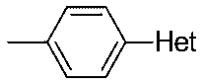
20

30

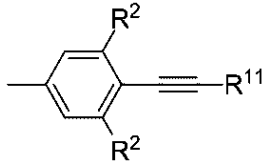
40

50

【化 2 0 8 2】

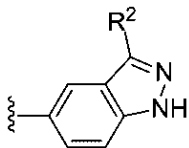


【化 2 0 8 3】



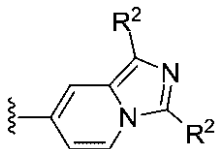
10

【化 2 0 8 4】



または

【化 2 0 8 5】



20

であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）、₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

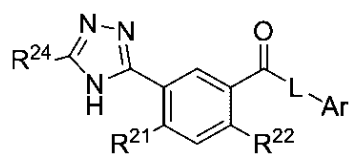
各tは、独立して、0または1であり；各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（XIV）：

50

【化 2 0 8 6】



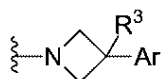
(XIV)

(式中、

L-Arは、

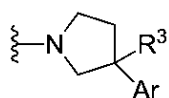
【化 2 0 8 7】

10



—

【化 2 0 8 8】



または

20

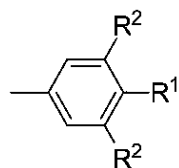
【化 2 0 8 9】



であり；

Arは、

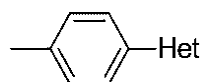
【化 2 0 9 0】



30

—

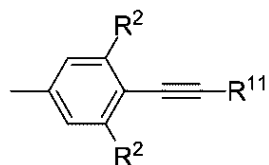
【化 2 0 9 1】



—

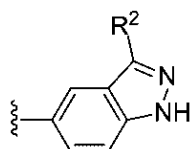
【化 2 0 9 2】

40



—

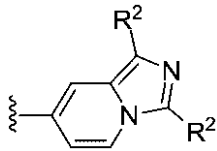
【化 2 0 9 3】



50

または

【化2094】



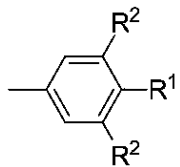
であり、ただし、L-Arが

【化2095】



であるとき、Arは

【化2096】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

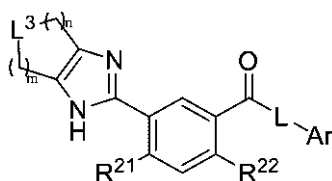
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）-O-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化2097】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰-または-NC（O）OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

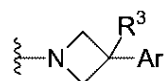
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

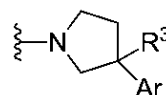
L-Arは、

【化2098】



—

【化2099】



10

または

【化2100】

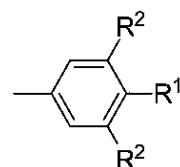


であり；

20

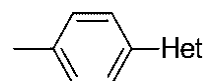
Arは、

【化2101】



—

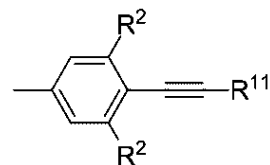
【化2102】



30

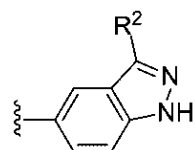
—

【化2103】



—

【化2104】

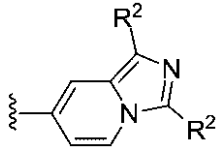


40

または

50

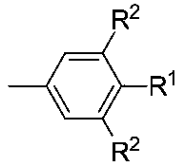
【化 2 1 0 5】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 2 1 0 6】

であるとき、 Ar は

【化 2 1 0 7】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

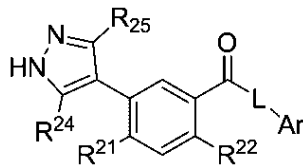
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2 1 0 8】

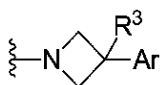


(XVI)

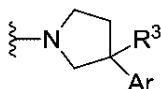
(式中、

 $L-Ar$ は、

【化 2 1 0 9】



【化 2 1 1 0】



10

20

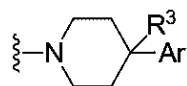
30

40

50

または

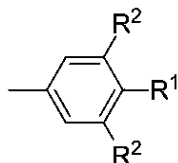
【化 2 1 1 1】



であり；

Ar は、

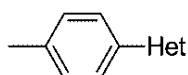
【化 2 1 1 2】



10

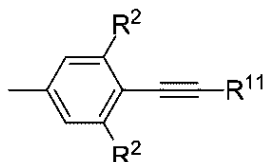
、

【化 2 1 1 3】



、

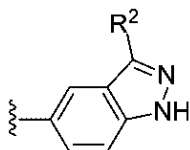
【化 2 1 1 4】



20

、

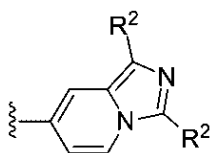
【化 2 1 1 5】



30

または

【化 2 1 1 6】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

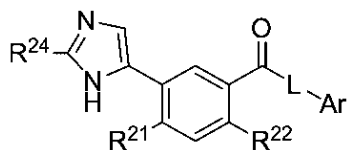
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 1 1 7】



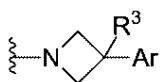
10

(XVII)

(式中、

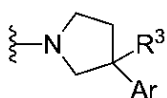
$L-Ar$ は、

【化 2 1 1 8】



—

【化 2 1 1 9】



20

または

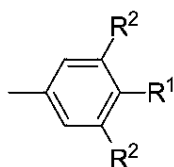
【化 2 1 2 0】



であり；

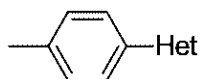
Ar は、

【化 2 1 2 1】



—

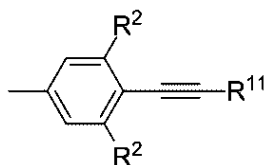
【化 2 1 2 2】



40

—

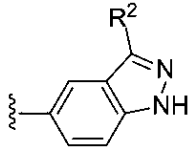
【化 2 1 2 3】



—

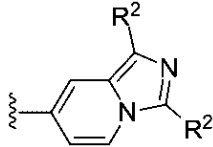
50

【化 2 1 2 4】



または

【化 2 1 2 5】



10

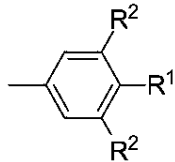
であり、ただし、L-Arが

【化 2 1 2 6】



であるとき、Arは

【化 2 1 2 7】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)-t-O-u-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)-t-O-u-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

40

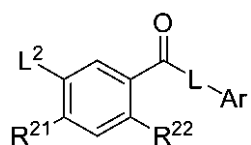
tは、0または1であり；uは、0または1であり；ただし、uが1であるとき、tは1であり；R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j)式(XVII I)：

50

【化 2 1 2 8】

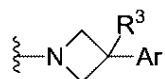


(X V I I I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

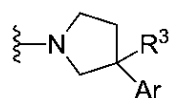
【化 2 1 2 9】



10

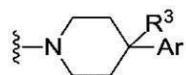
—

【化 2 1 3 0】



または

【化 2 1 3 1】

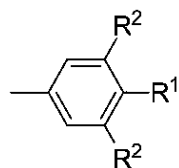


20

であり；

 Ar は、

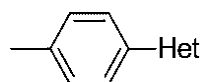
【化 2 1 3 2】



30

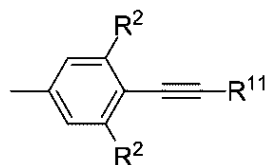
—

【化 2 1 3 3】



—

【化 2 1 3 4】

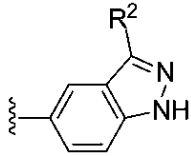


40

—

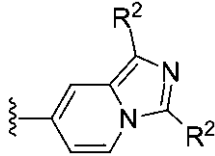
50

【化 2 1 3 5】



または

【化 2 1 3 6】



10

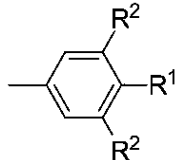
であり、ただし、L-Arが

【化 2 1 3 7】



であるとき、Arは

【化 2 1 3 8】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

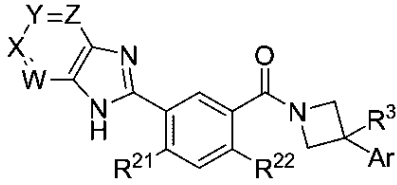
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k)式(XIX)：

50

【化 2 1 3 9】



(X I X)

(式中、

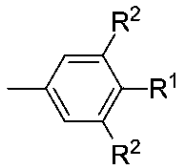
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

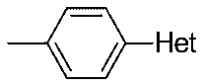
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

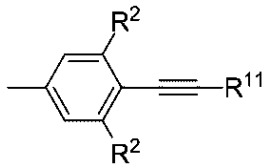
【化 2 1 4 0】



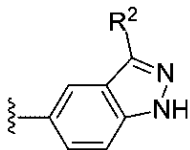
【化 2 1 4 1】



【化 2 1 4 2】



【化 2 1 4 3】



または

10

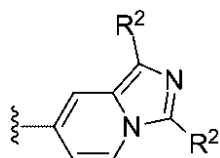
20

30

40

50

【化 2 1 4 4】



であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、-O-(C₃~C₅シクロアルキル)、-O-(4~6員複素環)、-O-(C₁~C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R²は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

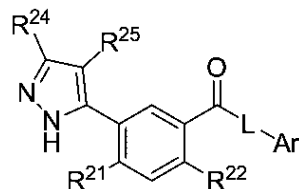
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

$R^{2.1}$ は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2,2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(1) 式 (X X) :

【化 2 1 4 5】

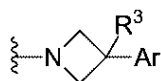


(X X)

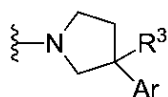
(式中、

$L - A r$ は、

【化 2 1 4 6】

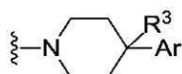


【化 2 1 4 7】



または

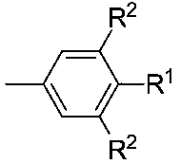
【化 2 1 4 8】



であり；

A r は、

【化 2 1 4 9】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

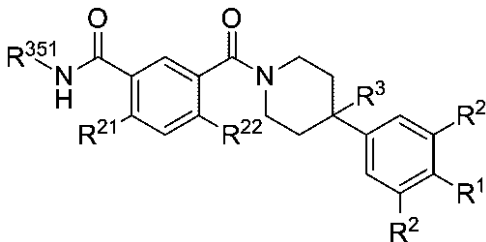
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 1 5 0】



(XI)

式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 2)

前記脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 及び非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

10

20

30

40

50

前記脂肪性肝疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）である、項目1または2に記載の方法。

（項目4）

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式（IX）、（X）、（XII）、（XIV）、（XV）または（XX）を有する、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

（項目5）

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式（IX）を有する、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

（項目6）

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式（X）を有する、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

（項目7）

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式（XII）を有する、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

（項目8）

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式（XIV）を有する、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

（項目9）

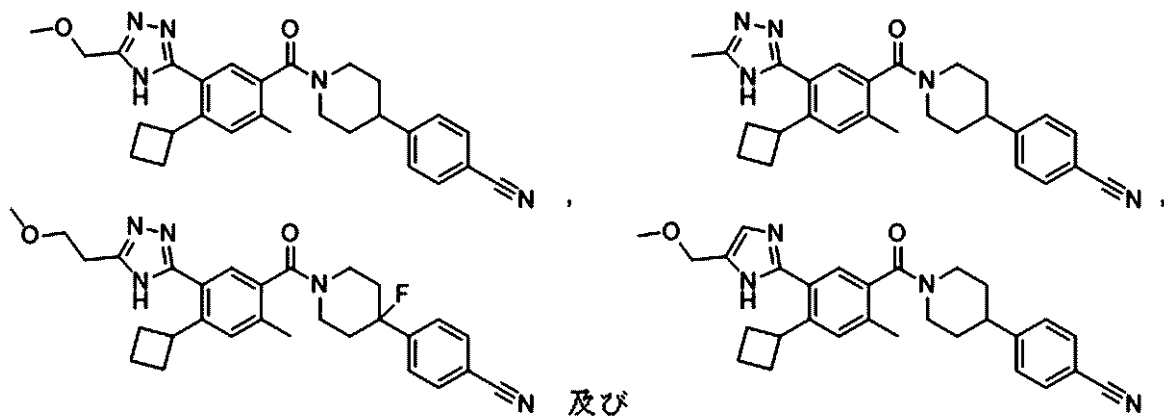
前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式（XV）を有する、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

（項目10）

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式（XX）を有する、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

（項目11）

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、
【化2151】



から選択される、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

（項目12）

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、

10

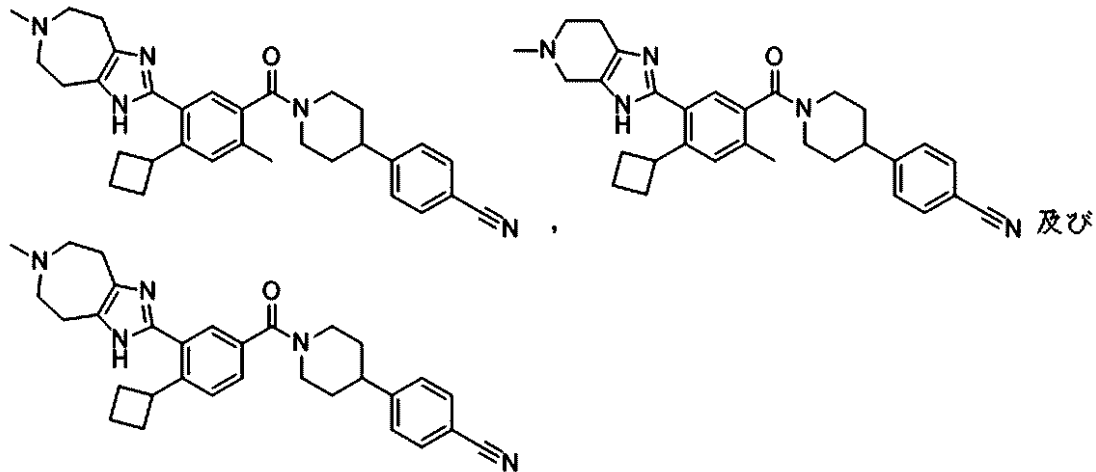
20

30

40

50

【化 2 1 5 2】



10

から選択される、項目 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

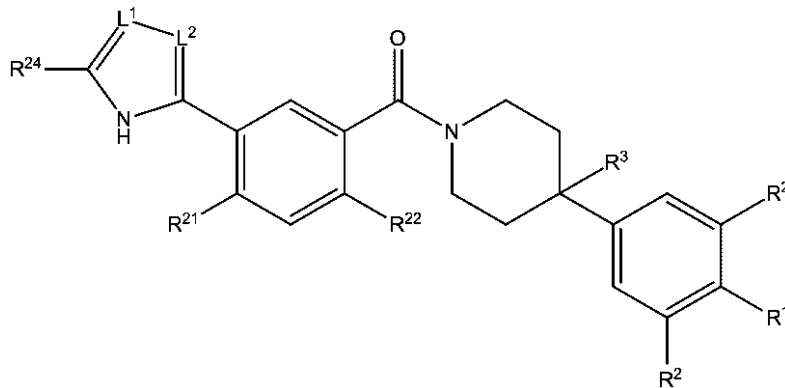
(項目 1 3)

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

20

【化 2 1 5 3】



30

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

40

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-H$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0 または 1 であり；

50

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L¹は、C R^{2 3}またはNであり；

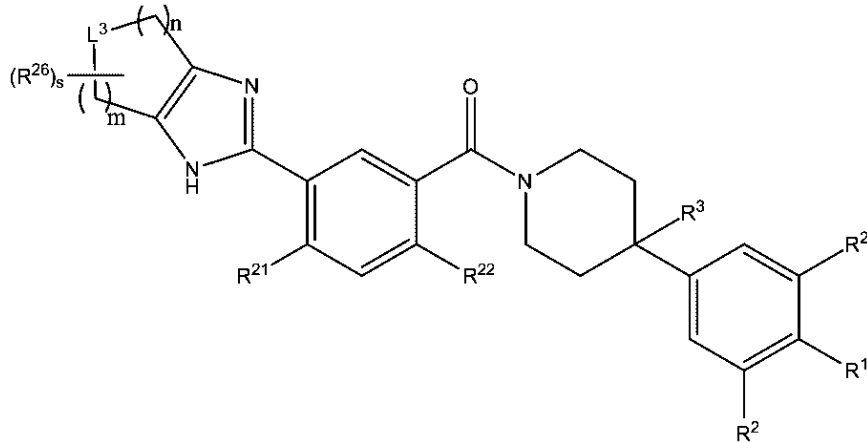
L²は、CHまたはNであり；

L¹またはL²のうちの少なくとも1つは、Nであり；

R^{2 3}は、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式 (X)：

【化 2 1 5 4】



(X)

(式中、

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R³は、H、-OHまたはハロゲンであり；

L³は、C (R^{6 0})₂、OまたはNR^{5 0}であり；

各R^{6 0}は、独立して、H、-OH、-CN、-O_t- (C₃～C₅シクロアルキル)、-O- (C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または-C (O) - N (R^{6 0 1})₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

各R^{5 0}は、独立して、H、-C (O) - O_t- (C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル)、-C (O) - O_t- (C₃～C₅環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する-C₃～C₅環式アルキル、-C (O) - N (R^{5 0 1})₂、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{2 2}は、H、ハロゲン、C₁～C₂アルキルであり；

各R^{2 6}は、独立して、-OH、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル

10

20

30

40

50

ル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ 、 $-C(O)-O_t-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、 t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

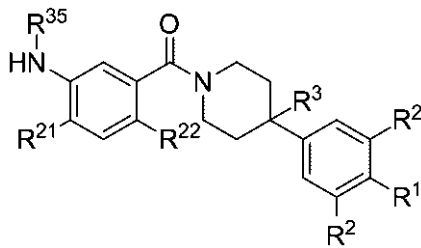
s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化2155】



(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖または分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

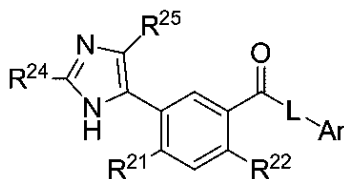
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2 R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(d) 式 (XI-I)：

【化2156】



(XI-I)

(式中、

$L-Ar$ は、

10

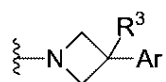
20

30

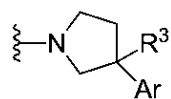
40

50

【化 2 1 5 7】

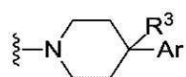


【化 2 1 5 8】



または

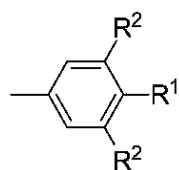
【化 2 1 5 9】



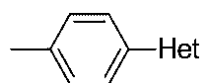
であり；

Ar は、

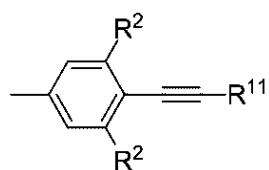
【化 2 1 6 0】



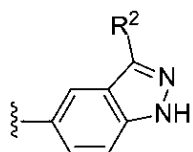
【化 2 1 6 1】



【化 2 1 6 2】

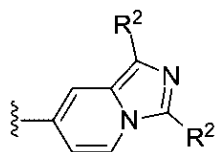


【化 2 1 6 3】



または

【化 2 1 6 4】



であり；

He tは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₆シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

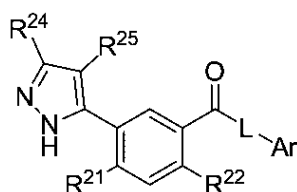
ただし、uが1であるとき、tは1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁵は、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₂アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（e）式（XIII）：

【化2165】

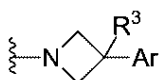


（XIII）

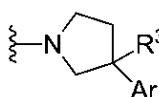
（式中、

L-Arは、

【化2166】



【化2167】



または

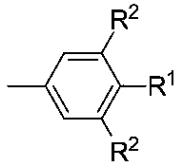
【化2168】



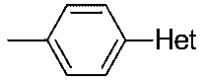
であり；

Arは、

【化 2 1 6 9】

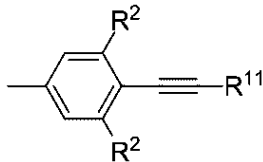


【化 2 1 7 0】

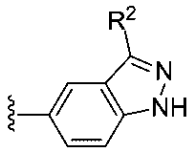


10

【化 2 1 7 1】



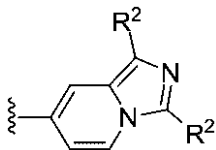
【化 2 1 7 2】



20

または

【化 2 1 7 3】



30

であり；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；R¹は、H、－CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－O－（C₃～C₅シクロアルキル）、－O－（4～6員複素環）または－O－（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも－CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；

40

R¹¹は、Hまたは－CH₃であり；R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、－CN、－（C₁～C₄アルキル）－CN、C₁～C₄アルキル、－（C₁～C₄アルキル）－OH、－（C₁～C₄アルキル）－N（R²⁴¹）、₂、－（C₁～C₄アルキル）_t－O_u－（C₃～C₅シクロアルキル）、－（C₁～C₄アルキル）_t－O_u－（4～6員複素環）または－（C₁～C₄アルキル）_t－O－（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、各tは、独立して、0または1であり；

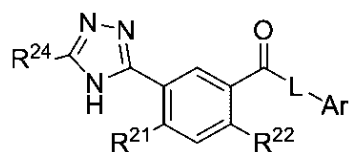
50

各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_{1\sim 2}$ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

【化 2 1 7 4】



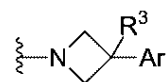
10

(XIV)

(式中、

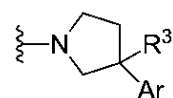
$L-Ar$ は、

【化 2 1 7 5】



—

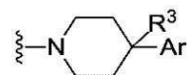
【化 2 1 7 6】



20

または

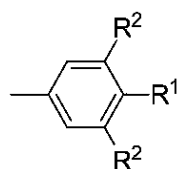
【化 2 1 7 7】



であり；

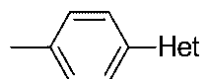
Ar は、

【化 2 1 7 8】



—

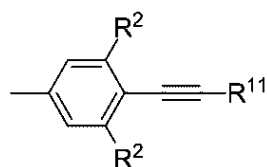
【化 2 1 7 9】



40

—

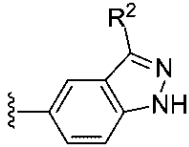
【化 2 1 8 0】



—

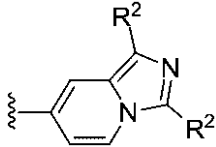
50

【化 2 1 8 1】



または

【化 2 1 8 2】



10

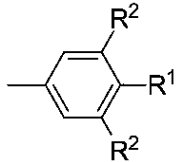
であり、ただし、L-Arが

【化 2 1 8 3】



であるとき、Arは

【化 2 1 8 4】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）_t-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

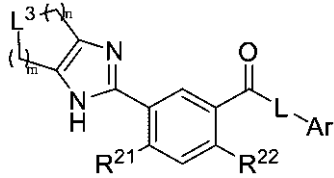
各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

50

【化 2 1 8 5】



(X V)

(式中、

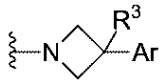
L^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^{50}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、 $-NC(O)R^{50}-$ または $-NC(O)OR^{50}-$ であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

n は、1、2 または 3 であり；

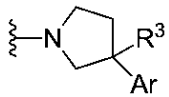
m は、1 または 2 であり、ただし、 $n+m \geq 3$ であり；

$L-Ar$ は、

【化 2 1 8 6】



【化 2 1 8 7】



または

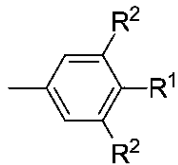
【化 2 1 8 8】



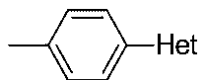
であり；

Ar は、

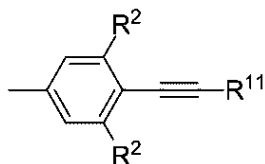
【化 2 1 8 9】



【化 2 1 9 0】



【化 2 1 9 1】



10

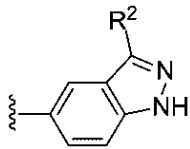
20

30

40

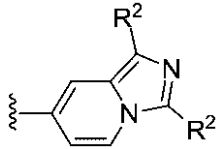
50

【化 2 1 9 2】



または

【化 2 1 9 3】



10

であり、ただし、L-Arが

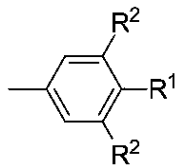
【化 2 1 9 4】



であるとき、Arは

20

【化 2 1 9 5】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

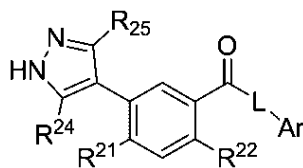
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

40

【化 2 1 9 6】



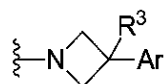
(XVI)

(式中、

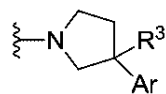
L-Arは、

50

【化 2 1 9 7】

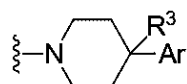


【化 2 1 9 8】



または

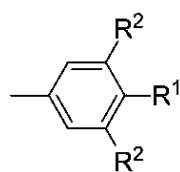
【化 2 1 9 9】



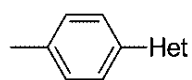
であり；

Ar は、

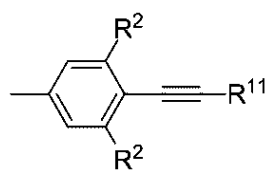
【化 2 2 0 0】



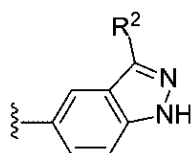
【化 2 2 0 1】



【化 2 2 0 2】

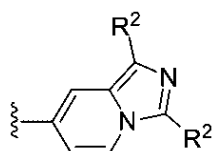


【化 2 2 0 3】



または

【化 2 2 0 4】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは $-CH_3$ であり；

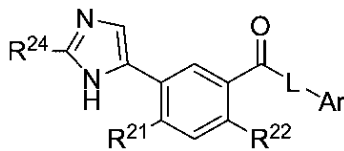
R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化2205】

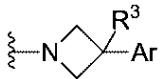


(XVII)

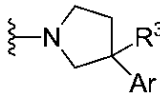
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2206】



【化2207】



または

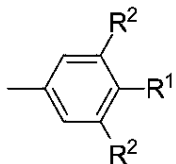
【化2208】



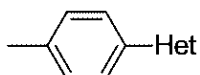
であり；

Ar は、

【化2209】



【化2210】



10

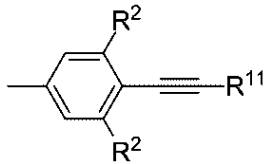
20

30

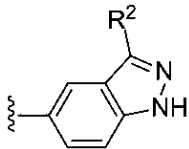
40

50

【化 2 2 1 1】



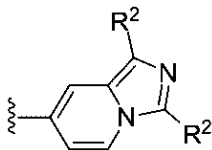
【化 2 2 1 2】



10

または

【化 2 2 1 3】



20

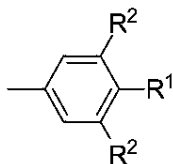
であり、ただし、L-Arが

【化 2 2 1 4】



であるとき、Arは

【化 2 2 1 5】



30

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、H、-CN、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、-O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、-O- (4～6員複素環) または -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

40

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは-CH₃であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -OH、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -N (R^{241})₂、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル)_t-O_u- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル)_t-O_u- (4～6員複素環) または - ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、

tは、0または1であり；

50

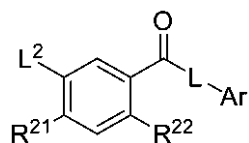
u は、0 または 1 であり；

ただし、u が 1 であるとき、t は 1 であり；

R²⁴¹ は、H または C₁ ~ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；
または

(j) 式 (XVII I)：

【化 2 2 1 6】



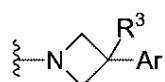
10

(XVII I)

(式中、

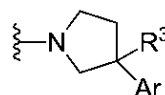
L - Ar は、

【化 2 2 1 7】



—

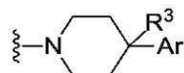
【化 2 2 1 8】



20

または

【化 2 2 1 9】

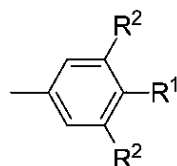


であり；

30

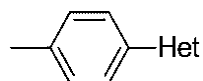
Ar は、

【化 2 2 2 0】



—

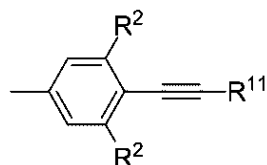
【化 2 2 2 1】



40

—

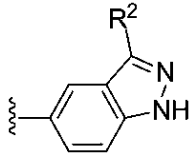
【化 2 2 2 2】



—

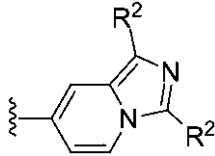
50

【化 2 2 2 3】



または

【化 2 2 2 4】



10

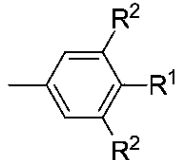
であり、ただし、L-Arが

【化 2 2 2 5】



であるとき、Arは

【化 2 2 2 6】



20

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

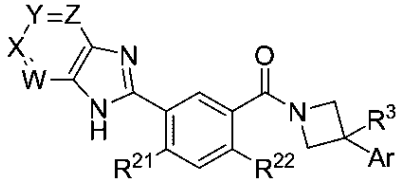
40

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

50

【化 2 2 2 7】



(X I X)

(式中、

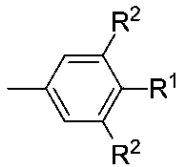
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

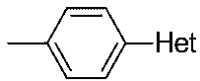
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

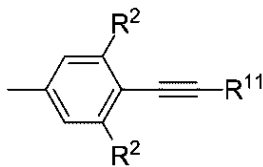
【化 2 2 2 8】



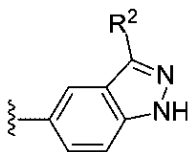
【化 2 2 2 9】



【化 2 2 3 0】



【化 2 2 3 1】



または

10

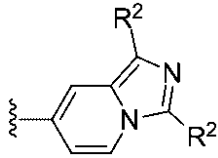
20

30

40

50

【化 2 2 3 2】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

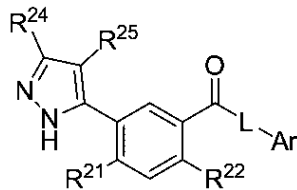
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（L）式（XX）：

20

【化 2 2 3 3】



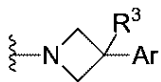
（XX）

（式中、

L-Arは、

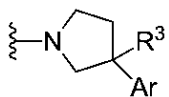
30

【化 2 2 3 4】



—

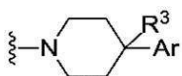
【化 2 2 3 5】



40

または

【化 2 2 3 6】

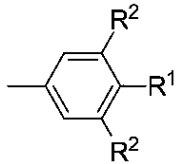


であり；

Arは、

50

【化 2 2 3 7】



であり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($4 \sim 6$ 員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、 H または F であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは $4 \sim 6$ 員複素環であり；

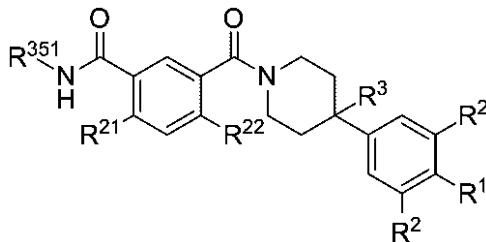
R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($4 \sim 6$ 員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 2 3 8】



(XI)

(式中、

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、 H 、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 1 4)

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

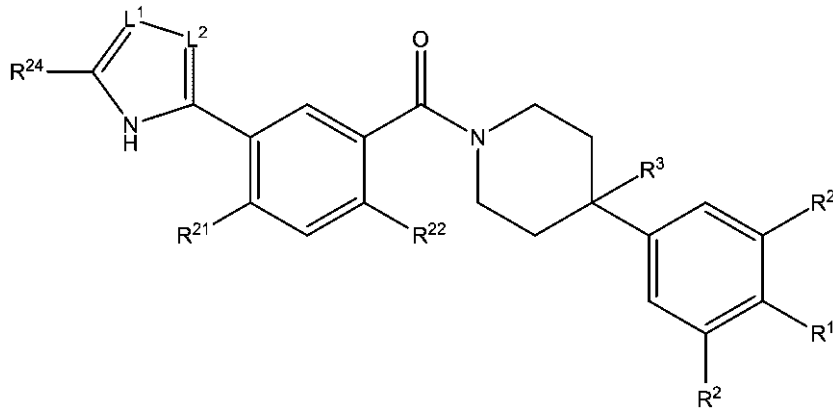
20

30

40

50

【化 2 2 3 9】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

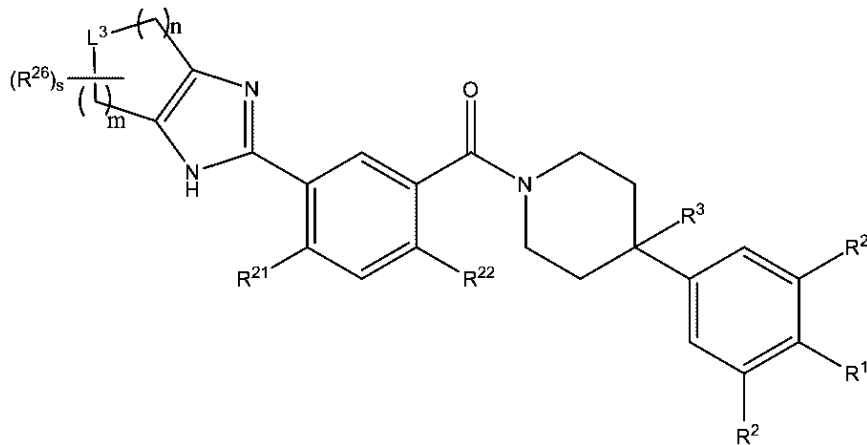
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 2 4 0】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

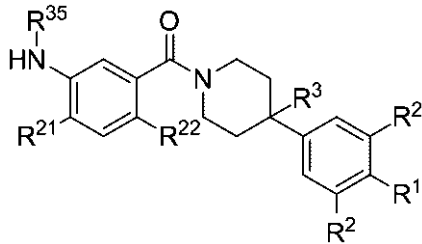
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式(VI-J)

【化2241】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

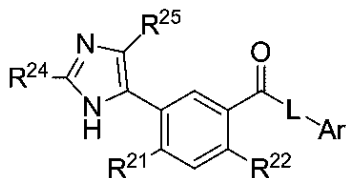
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式(XII)：

【化2242】

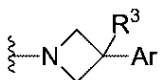


(XII)

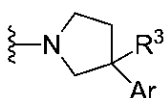
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2243】



【化2244】



40

50

または

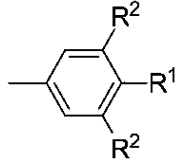
【化 2 2 4 5】



であり；

Ar は、

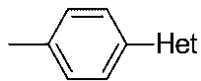
【化 2 2 4 6】



10

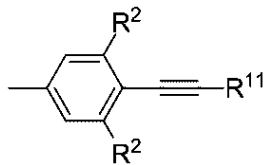
、

【化 2 2 4 7】



、

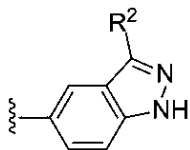
【化 2 2 4 8】



20

、

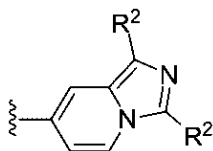
【化 2 2 4 9】



30

または

【化 2 2 5 0】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

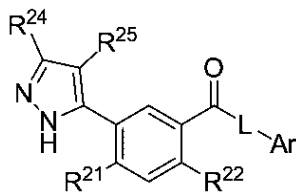
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化2251】

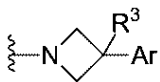


(XIII)

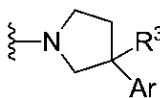
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2252】



【化2253】



または

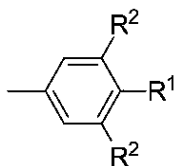
【化2254】



であり；

Ar は、

【化2255】



10

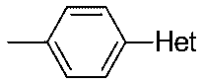
20

30

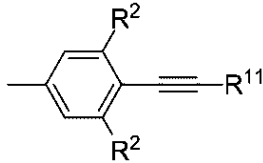
40

50

【化 2 2 5 6】

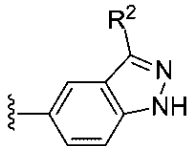


【化 2 2 5 7】



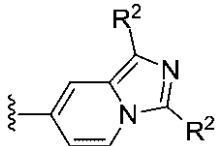
10

【化 2 2 5 8】



または

【化 2 2 5 9】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、-C N、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - C N、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

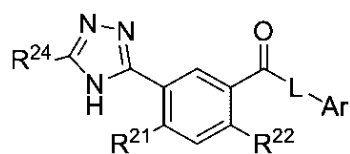
各 t は、独立して、0 または 1 であり；各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (X I V)：

50

【化 2 2 6 0】



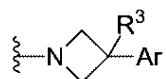
(XIV)

(式中、

L-Arは、

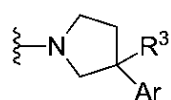
【化 2 2 6 1】

10



—

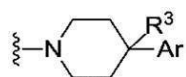
【化 2 2 6 2】



または

20

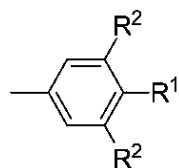
【化 2 2 6 3】



であり；

Arは、

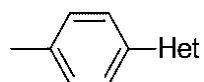
【化 2 2 6 4】



30

—

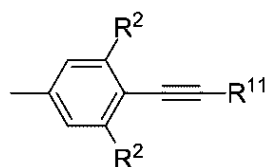
【化 2 2 6 5】



—

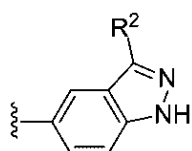
【化 2 2 6 6】

40



—

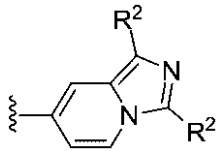
【化 2 2 6 7】



50

または

【化 2 2 6 8】



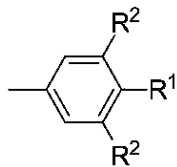
であり、ただし、L-Arが

【化 2 2 6 9】



であるとき、Arは

【化 2 2 7 0】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

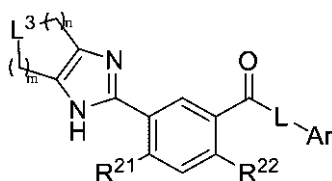
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）_t-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_t-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化 2 2 7 1】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰-または-NC（O）OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

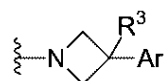
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

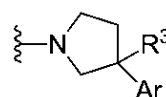
L-Arは、

【化2272】



—

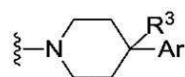
【化2273】



10

または

【化2274】

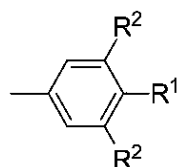


であり；

20

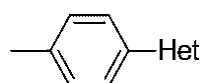
Arは、

【化2275】



—

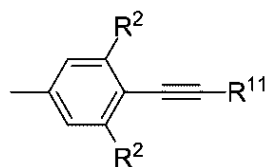
【化2276】



30

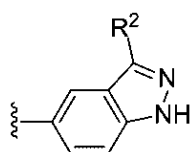
—

【化2277】



—

【化2278】

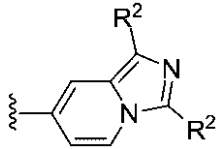


40

または

50

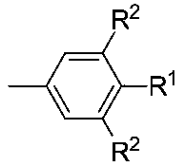
【化 2 2 7 9】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 2 2 8 0】

であるとき、 Ar は

【化 2 2 8 1】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

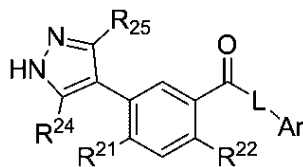
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2 2 8 2】

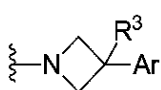


(XVI)

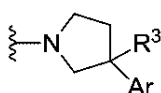
(式中、

 $L-Ar$ は、

【化 2 2 8 3】



【化 2 2 8 4】



10

20

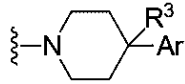
30

40

50

または

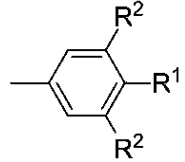
【化 2 2 8 5】



であり；

Ar は、

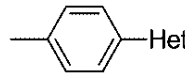
【化 2 2 8 6】



10

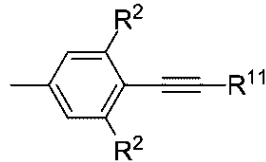
、

【化 2 2 8 7】



、

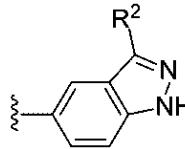
【化 2 2 8 8】



20

、

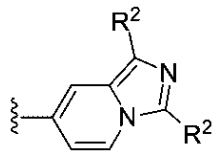
【化 2 2 8 9】



30

または

【化 2 2 9 0】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

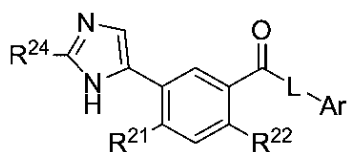
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 2 9 1】



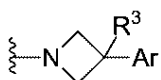
10

(XVII)

(式中、

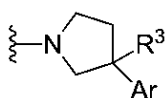
$L-Ar$ は、

【化 2 2 9 2】



—

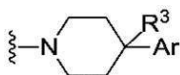
【化 2 2 9 3】



20

または

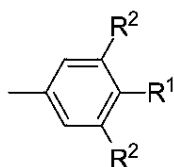
【化 2 2 9 4】



であり；

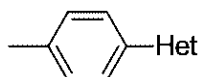
Ar は、

【化 2 2 9 5】



—

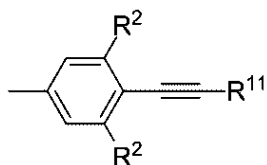
【化 2 2 9 6】



40

—

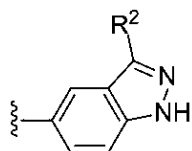
【化 2 2 9 7】



—

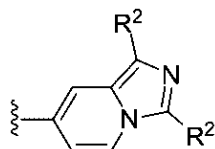
50

【化 2 2 9 8】



または

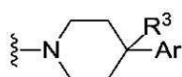
【化 2 2 9 9】



10

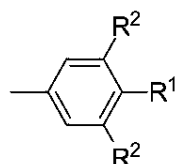
であり、ただし、L-Arが

【化 2 3 0 0】



であるとき、Arは

【化 2 3 0 1】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

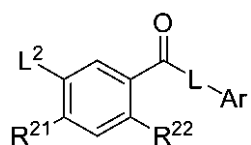
R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVIIII）：

50

【化 2 3 0 2】

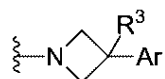


(XVII I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

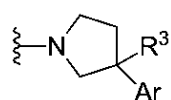
【化 2 3 0 3】



10

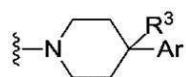
—

【化 2 3 0 4】



または

【化 2 3 0 5】

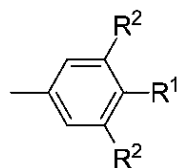


20

であり；

 Ar は、

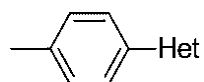
【化 2 3 0 6】



30

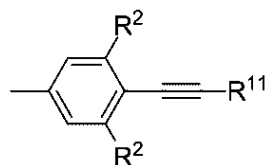
—

【化 2 3 0 7】



—

【化 2 3 0 8】

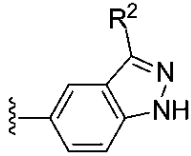


40

—

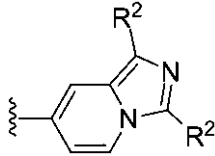
50

【化 2 3 0 9】



または

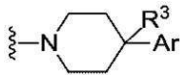
【化 2 3 1 0】



10

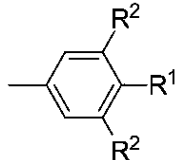
であり、ただし、L-Arが

【化 2 3 1 1】



であるとき、Arは

【化 2 3 1 2】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

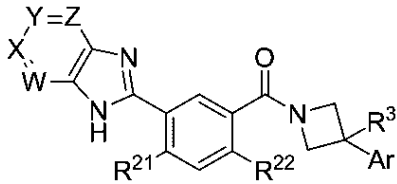
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k)式(XIX)：

50

【化 2 3 1 3】



(X I X)

(式中、

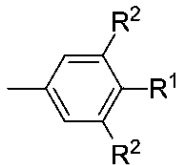
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

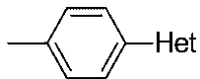
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

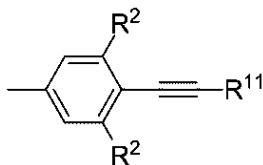
【化 2 3 1 4】



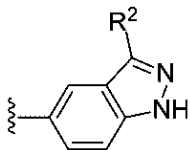
【化 2 3 1 5】



【化 2 3 1 6】



【化 2 3 1 7】



または

10

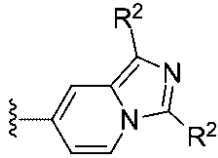
20

30

40

50

【化 2 3 1 8】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でも ハロゲン でも ない とき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

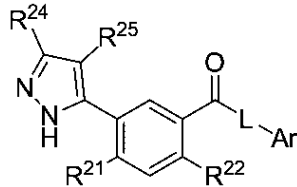
R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(L) 式 (XX)：

20

【化 2 3 1 9】



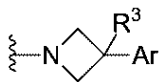
(XX)

(式中、

L-Ar は、

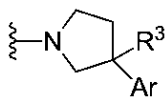
30

【化 2 3 2 0】



、

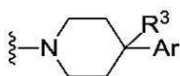
【化 2 3 2 1】



40

または

【化 2 3 2 2】

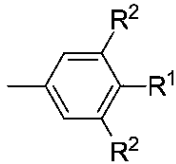


であり；

Ar は、

50

【化 2 3 2 3】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

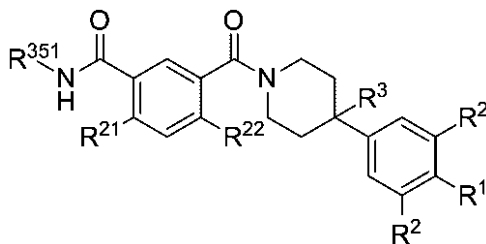
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 3 2 4】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 15)

メタボリックシンドロームを処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

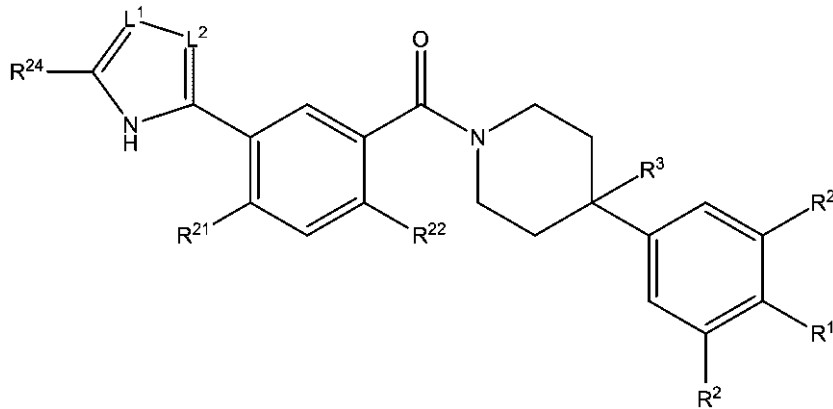
20

30

40

50

【化 2 3 2 5】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

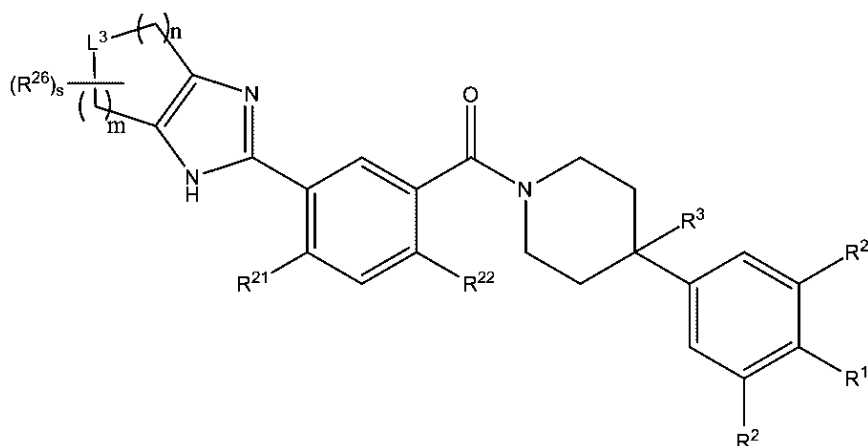
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 3 2 6】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

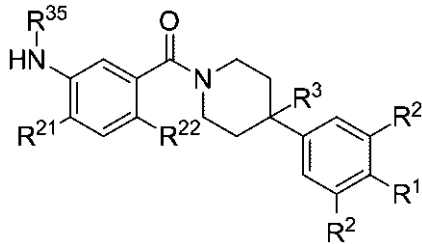
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化2327】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

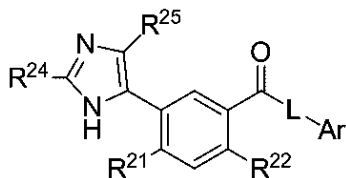
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XII)：

【化2328】

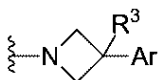


(XII)

(式中、

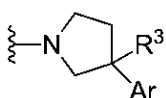
$L-Ar$ は、

【化2329】



40

【化2330】



50

または

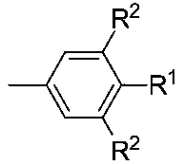
【化 2 3 3 1】



であり；

Ar は、

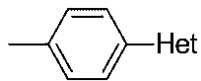
【化 2 3 3 2】



10

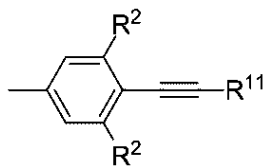
、

【化 2 3 3 3】



、

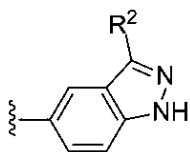
【化 2 3 3 4】



20

、

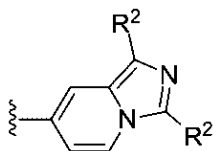
【化 2 3 3 5】



30

または

【化 2 3 3 6】



であり；

Het は、5～6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、-O-（C₃～C₅ シクロアルキル）、-O-（4～6 員複素環）または -O-（C₁～C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄ アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄ アルキル、C₃～C₅ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

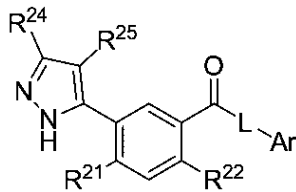
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化2337】

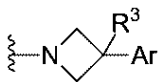


(XIII)

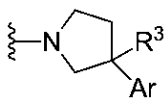
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2338】



【化2339】



または

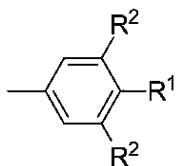
【化2340】



であり；

Ar は、

【化2341】



10

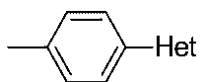
20

30

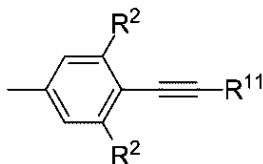
40

50

【化 2 3 4 2】

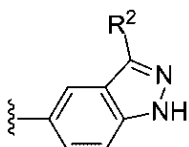


【化 2 3 4 3】



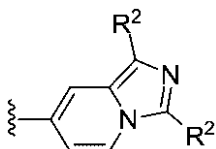
10

【化 2 3 4 4】



または

【化 2 3 4 5】



20

であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

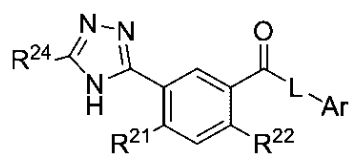
各tは、独立して、0または1であり；各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（XIV）：

50

【化 2 3 4 6】



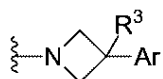
(XIV)

(式中、

L-Arは、

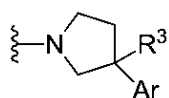
【化 2 3 4 7】

10



—

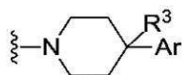
【化 2 3 4 8】



または

20

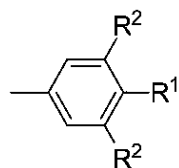
【化 2 3 4 9】



であり；

Arは、

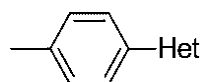
【化 2 3 5 0】



30

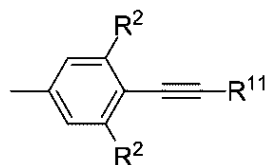
—

【化 2 3 5 1】



—

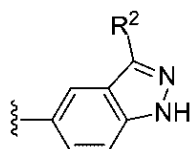
【化 2 3 5 2】



40

—

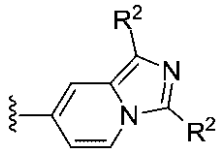
【化 2 3 5 3】



50

または

【化 2 3 5 4】



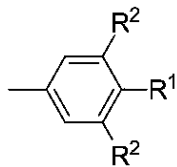
であり、ただし、L-Arが

【化 2 3 5 5】



であるとき、Arは

【化 2 3 5 6】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

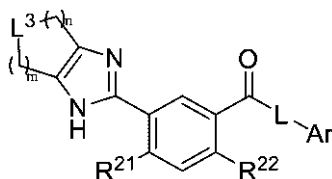
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）-O-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化 2 3 5 7】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰-または-NC（O）OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

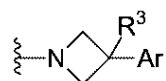
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

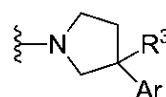
L-Arは、

【化2358】



—

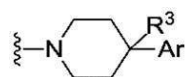
【化2359】



10

または

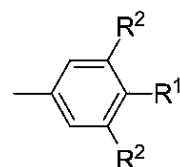
【化2360】



であり；

Arは、

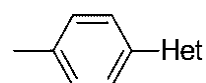
【化2361】



20

—

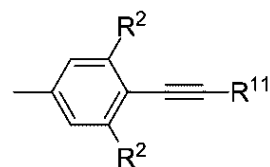
【化2362】



30

—

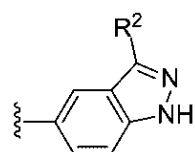
【化2363】



40

—

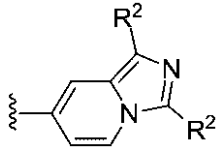
【化2364】



または

50

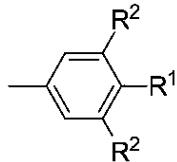
【化 2 3 6 5】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 2 3 6 6】

であるとき、 Ar は

【化 2 3 6 7】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

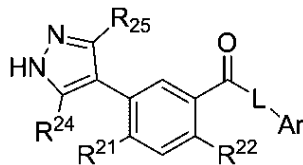
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2 3 6 8】

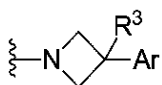


(XVI)

(式中、

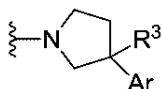
 $L-Ar$ は、

【化 2 3 6 9】



—

【化 2 3 7 0】



10

20

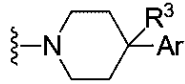
30

40

50

または

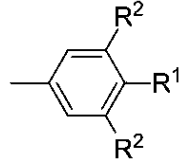
【化 2 3 7 1】



であり；

Ar は、

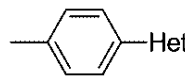
【化 2 3 7 2】



10

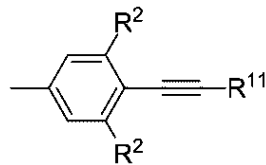
、

【化 2 3 7 3】



、

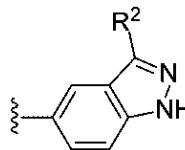
【化 2 3 7 4】



20

、

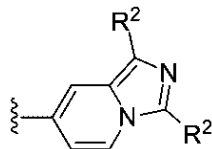
【化 2 3 7 5】



30

または

【化 2 3 7 6】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

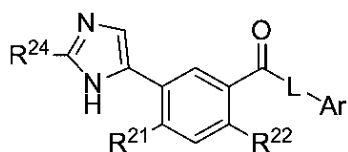
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 3 7 7】



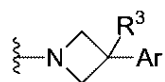
10

(XVII)

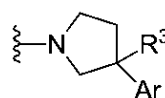
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 3 7 8】



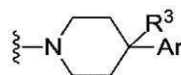
【化 2 3 7 9】



20

または

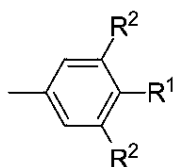
【化 2 3 8 0】



であり；

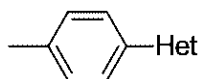
Ar は、

【化 2 3 8 1】



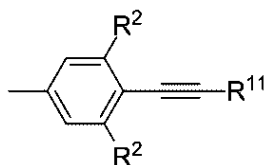
30

【化 2 3 8 2】



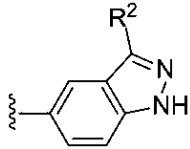
40

【化 2 3 8 3】



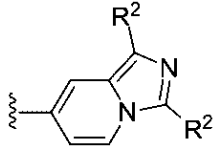
50

【化 2 3 8 4】



または

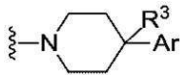
【化 2 3 8 5】



10

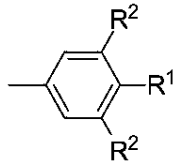
であり、ただし、L-Arが

【化 2 3 8 6】



であるとき、Arは

【化 2 3 8 7】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

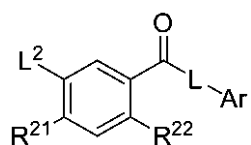
R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVII I）：

50

【化 2 3 8 8】

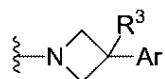


(X V I I I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

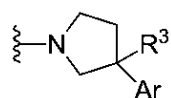
【化 2 3 8 9】



10

—

【化 2 3 9 0】



または

【化 2 3 9 1】

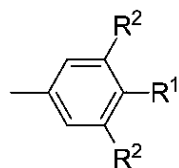


20

であり；

 Ar は、

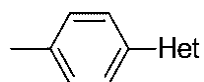
【化 2 3 9 2】



30

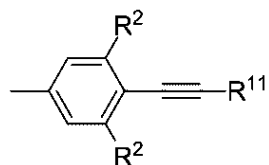
—

【化 2 3 9 3】



—

【化 2 3 9 4】

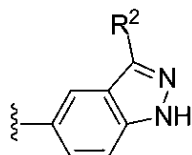


40

—

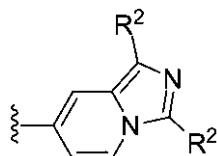
50

【化 2 3 9 5】



または

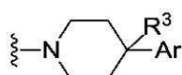
【化 2 3 9 6】



10

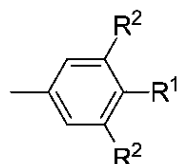
であり、ただし、L-Arが

【化 2 3 9 7】



であるとき、Arは

【化 2 3 9 8】



20

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(4 \sim 6$ 員複素環)、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

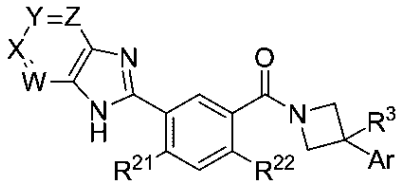
40

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

50

【化 2 3 9 9】



(XIX)

(式中、

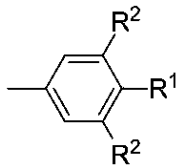
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

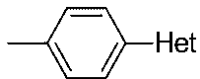
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

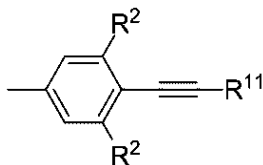
【化 2 4 0 0】



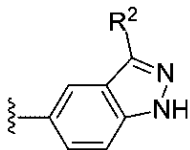
【化 2 4 0 1】



【化 2 4 0 2】



【化 2 4 0 3】



または

10

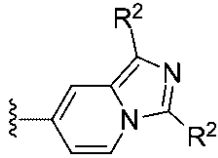
20

30

40

50

【化 2 4 0 4】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でも ハロゲン でも ない とき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

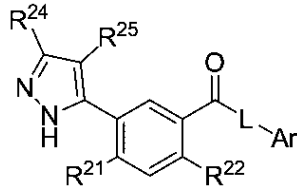
R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(L) 式 (X X) :

20

【化 2 4 0 5】



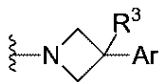
(X X)

(式中、

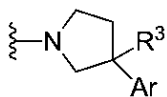
L - A r は、

30

【化 2 4 0 6】



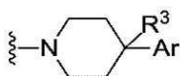
【化 2 4 0 7】



40

または

【化 2 4 0 8】

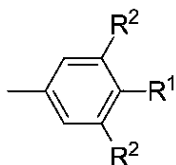


であり；

A r は、

50

【化2409】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

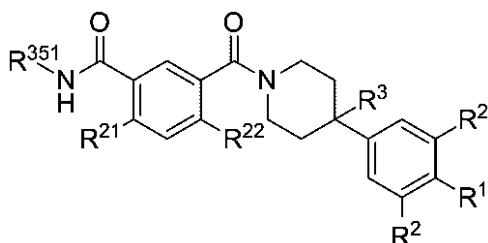
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化2410】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目16)

肝硬変を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

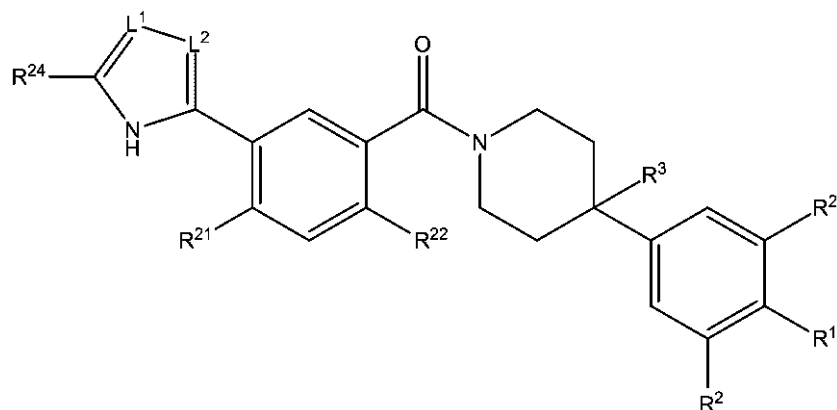
20

30

40

50

【化 2 4 1 1】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

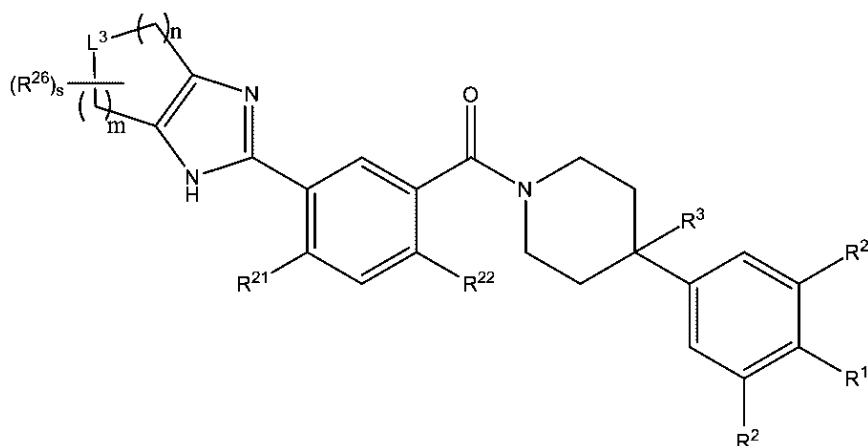
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 4 1 2】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

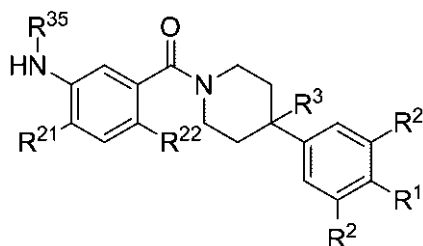
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式(VI-J)

【化2413】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

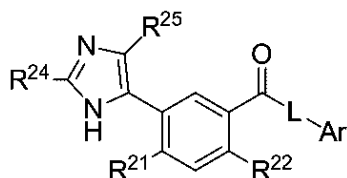
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式(XII)：

【化2414】

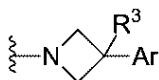


(XII)

(式中、

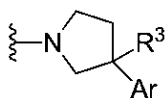
$L-Ar$ は、

【化2415】



40

【化2416】



50

または

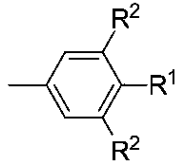
【化 2 4 1 7】



であり；

Ar は、

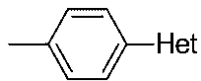
【化 2 4 1 8】



10

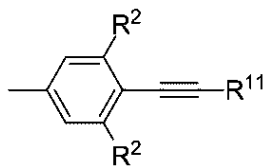
、

【化 2 4 1 9】



、

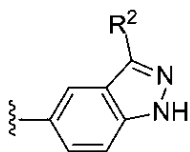
【化 2 4 2 0】



20

、

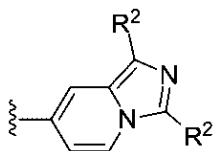
【化 2 4 2 1】



30

または

【化 2 4 2 2】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

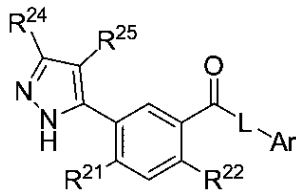
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 2 4 2 3】

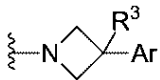


(XIII)

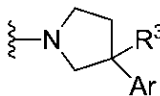
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 4 2 4】



【化 2 4 2 5】



または

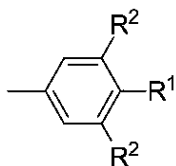
【化 2 4 2 6】



であり；

Ar は、

【化 2 4 2 7】



—

10

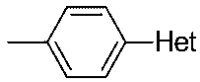
20

30

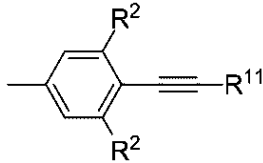
40

50

【化 2 4 2 8】

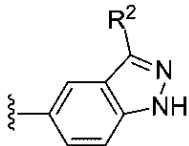


【化 2 4 2 9】



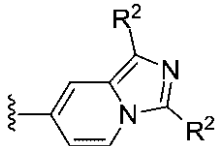
10

【化 2 4 3 0】



または

【化 2 4 3 1】



20

であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-（C₁～C₄アルキル）-CN、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）、₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、_t-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）_t-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

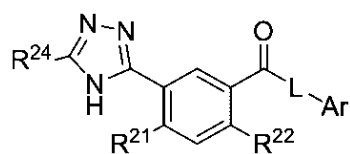
各tは、独立して、0または1であり；各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（XIV）：

50

【化 2 4 3 2】



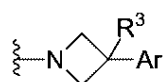
(XIV)

(式中、

L-Arは、

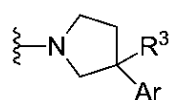
【化 2 4 3 3】

10



—

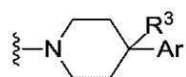
【化 2 4 3 4】



または

20

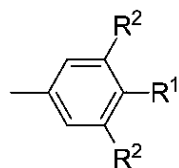
【化 2 4 3 5】



であり；

Arは、

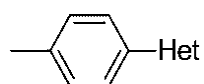
【化 2 4 3 6】



30

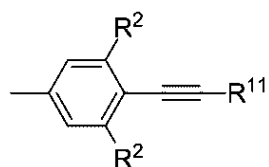
—

【化 2 4 3 7】



—

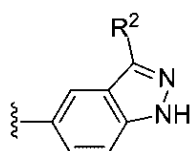
【化 2 4 3 8】



40

—

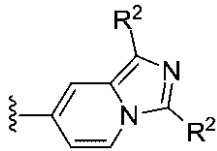
【化 2 4 3 9】



50

または

【化 2 4 4 0】



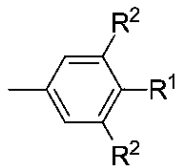
であり、ただし、L-Arが

【化 2 4 4 1】



であるとき、Arは

【化 2 4 4 2】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、H、-CN、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、-O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、-O- (4～6員複素環) または -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは-CH₃であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

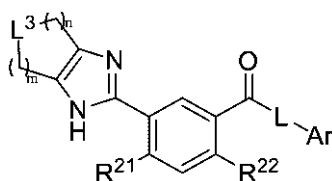
R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -OH、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -N (R^{241})₂、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- (4～6員複素環) または - ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各 R^{241} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式 (XV)：

【化 2 4 4 3】



(XV)

(式中、

L^3 は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC(O)R⁵⁰-または-NC(O)OR⁵⁰-であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$

10

20

30

40

50

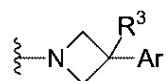
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

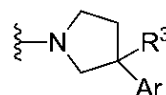
L-Arは、

【化2444】



—

【化2445】



10

または

【化2446】

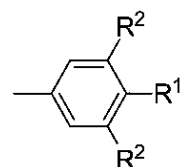


であり；

20

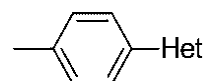
Arは、

【化2447】



—

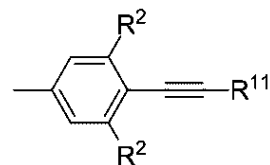
【化2448】



30

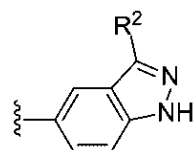
—

【化2449】



—

【化2450】

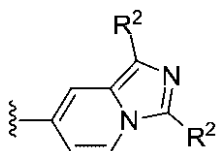


40

または

50

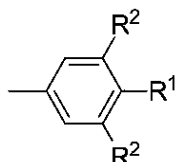
【化 2 4 5 1】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 2 4 5 2】

であるとき、 Ar は

【化 2 4 5 3】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

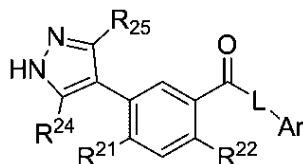
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2 4 5 4】

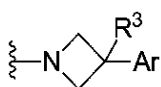


(XVI)

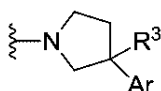
(式中、

 $L-Ar$ は、

【化 2 4 5 5】



【化 2 4 5 6】



10

20

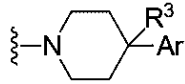
30

40

50

または

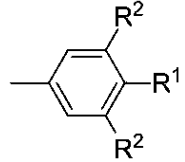
【化 2 4 5 7】



であり；

Ar は、

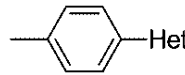
【化 2 4 5 8】



10

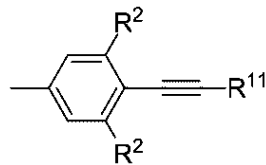
、

【化 2 4 5 9】



、

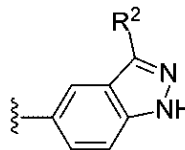
【化 2 4 6 0】



20

、

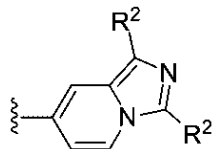
【化 2 4 6 1】



30

または

【化 2 4 6 2】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

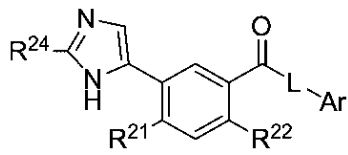
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 4 6 3】



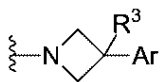
10

(XVII)

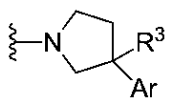
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 4 6 4】



【化 2 4 6 5】



20

または

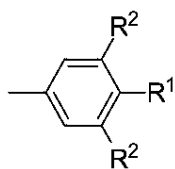
【化 2 4 6 6】



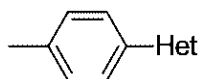
であり；

Ar は、

【化 2 4 6 7】

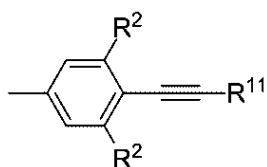


【化 2 4 6 8】



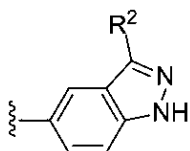
40

【化 2 4 6 9】



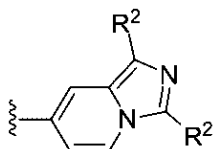
50

【化 2 4 7 0】



または

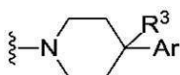
【化 2 4 7 1】



10

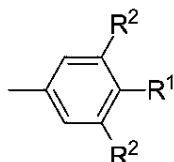
であり、ただし、L-Arが

【化 2 4 7 2】



であるとき、Arは

【化 2 4 7 3】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

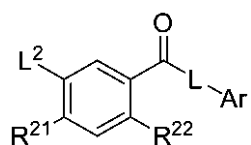
tは、0または1であり；uは、0または1であり；ただし、uが1であるとき、tは1であり；R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVII I）：

50

【化 2 4 7 4】



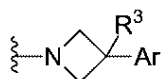
(X V I I I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

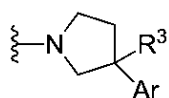
【化 2 4 7 5】

10



—

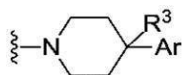
【化 2 4 7 6】



または

20

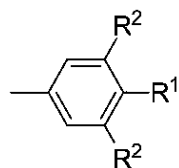
【化 2 4 7 7】



であり；

 Ar は、

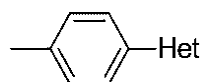
【化 2 4 7 8】



30

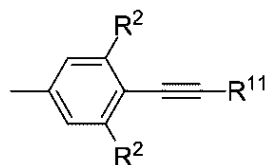
—

【化 2 4 7 9】



—

【化 2 4 8 0】

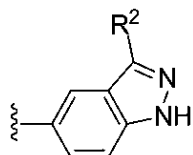


40

—

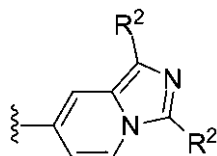
50

【化 2 4 8 1】



または

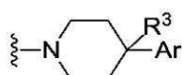
【化 2 4 8 2】



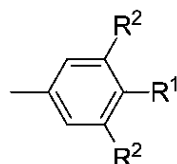
10

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 2 4 8 3】

であるとき、 Ar は

【化 2 4 8 4】



20

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、 H または F であり；

R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

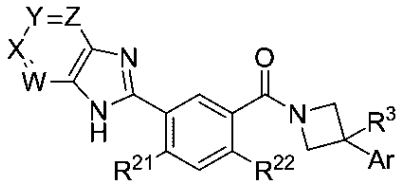
40

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

50

【化 2 4 8 5】



(XIX)

(式中、

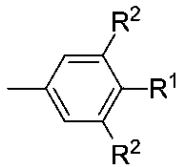
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

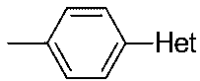
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

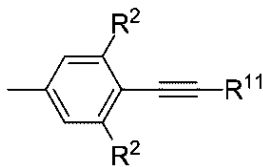
【化 2 4 8 6】



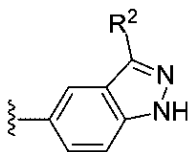
【化 2 4 8 7】



【化 2 4 8 8】



【化 2 4 8 9】



または

10

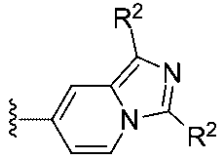
20

30

40

50

【化 2 4 9 0】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

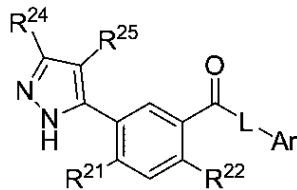
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（L）式（XX）：

20

【化 2 4 9 1】



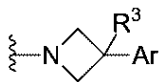
（XX）

（式中、

L-Arは、

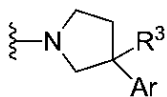
30

【化 2 4 9 2】



—

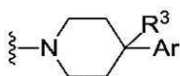
【化 2 4 9 3】



40

または

【化 2 4 9 4】

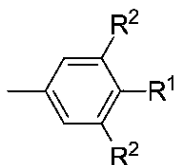


であり；

A r は、

50

【化 2 4 9 5】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

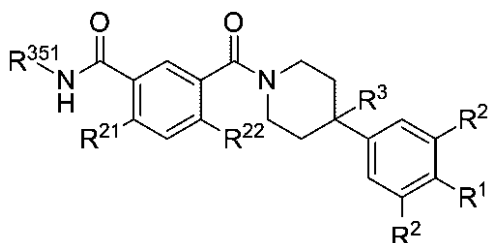
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 4 9 6】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 17)

肝線維症を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

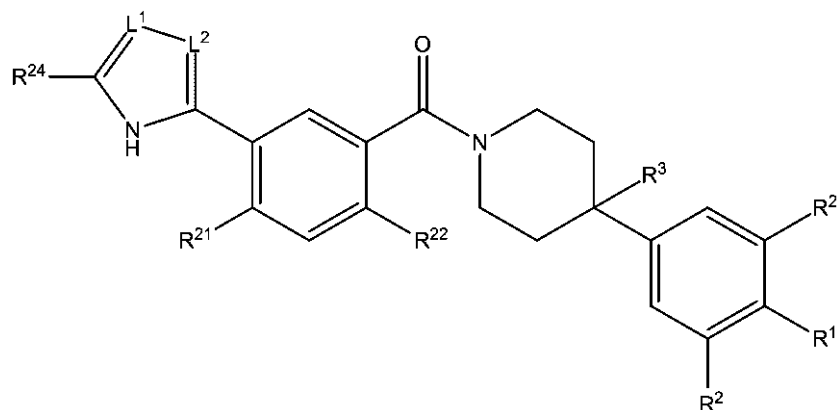
20

30

40

50

【化 2 4 9 7】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

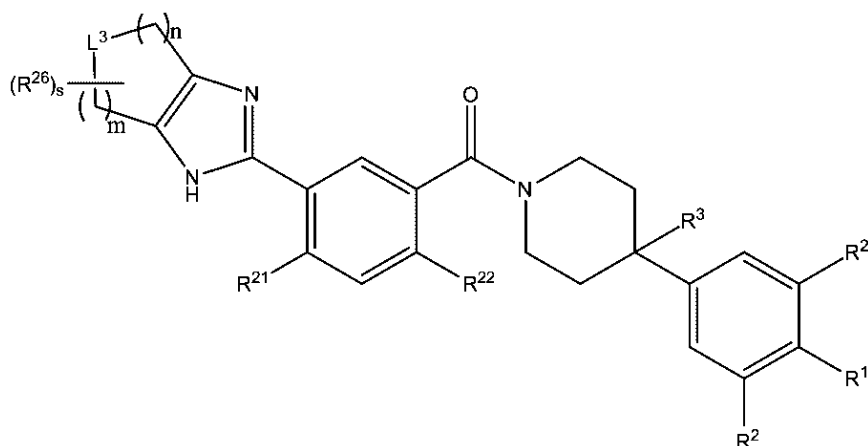
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 4 9 8】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

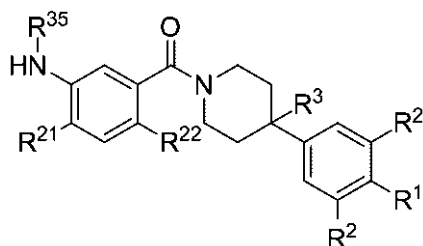
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化2499】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

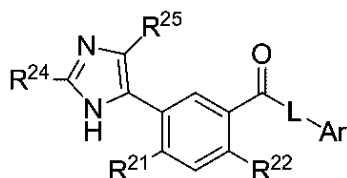
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化2500】

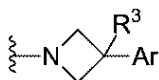


(XI-I)

(式中、

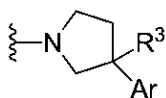
$L-Ar$ は、

【化2501】



40

【化2502】



50

または

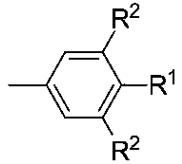
【化 2 5 0 3】



であり；

Ar は、

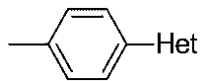
【化 2 5 0 4】



10

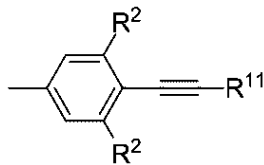
、

【化 2 5 0 5】



、

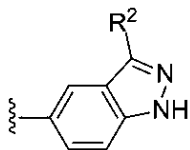
【化 2 5 0 6】



20

、

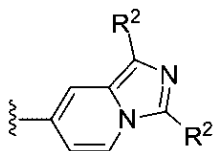
【化 2 5 0 7】



30

または

【化 2 5 0 8】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

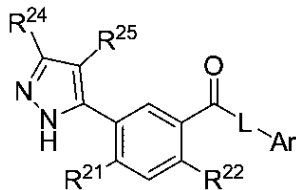
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化2509】

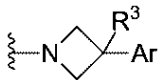


(XIII)

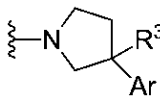
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2510】



【化2511】



または

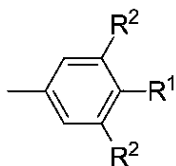
【化2512】



であり；

Ar は、

【化2513】



—

10

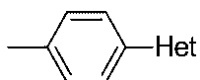
20

30

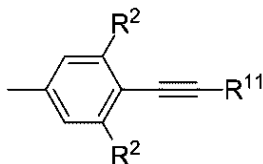
40

50

【化 2 5 1 4】

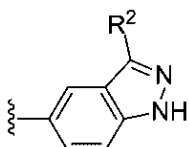


【化 2 5 1 5】



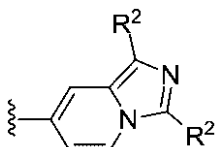
10

【化 2 5 1 6】



または

【化 2 5 1 7】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、-CN、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - CN、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

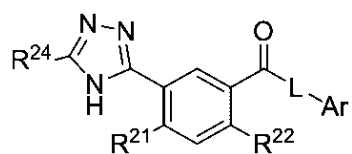
各 t は、独立して、0 または 1 であり；各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 2 5 1 8】



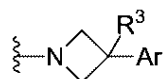
(XIV)

(式中、

L-Arは、

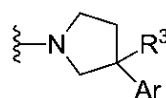
【化 2 5 1 9】

10



—

【化 2 5 2 0】



または

20

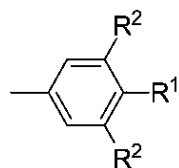
【化 2 5 2 1】



であり；

Arは、

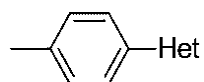
【化 2 5 2 2】



30

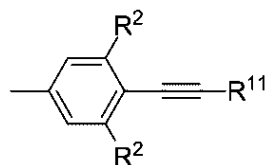
—

【化 2 5 2 3】



—

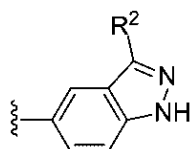
【化 2 5 2 4】



40

—

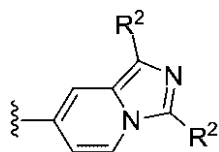
【化 2 5 2 5】



50

または

【化 2 5 2 6】



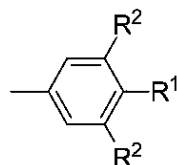
であり、ただし、L-Arが

【化 2 5 2 7】



であるとき、Arは

【化 2 5 2 8】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

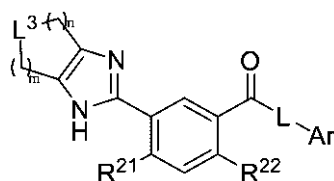
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）-O-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化 2 5 2 9】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC(O)R⁵⁰-または-NC(O)OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

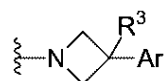
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

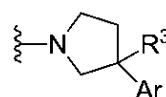
L-Arは、

【化2530】



—

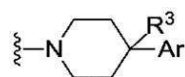
【化2531】



10

または

【化2532】

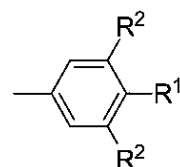


であり；

20

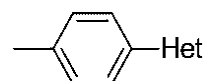
Arは、

【化2533】



—

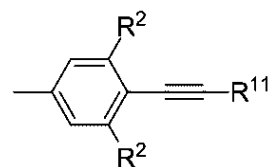
【化2534】



30

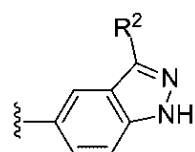
—

【化2535】



—

【化2536】

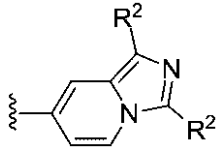


40

または

50

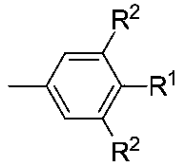
【化 2 5 3 7】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 2 5 3 8】

であるとき、 Ar は

【化 2 5 3 9】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

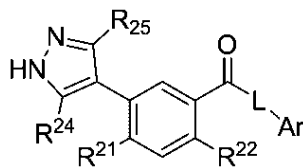
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2 5 4 0】

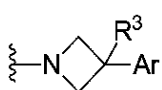


(XVI)

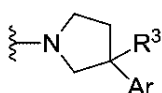
(式中、

 $L-Ar$ は、

【化 2 5 4 1】



【化 2 5 4 2】



10

20

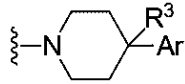
30

40

50

または

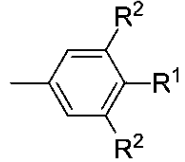
【化 2 5 4 3】



であり；

Ar は、

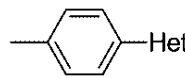
【化 2 5 4 4】



10

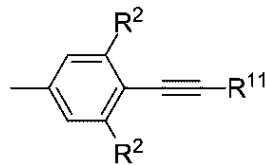
、

【化 2 5 4 5】



、

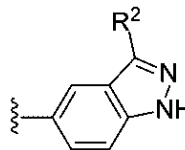
【化 2 5 4 6】



20

、

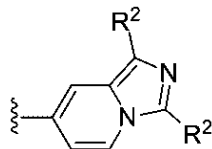
【化 2 5 4 7】



30

または

【化 2 5 4 8】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

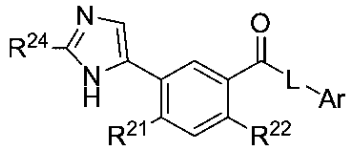
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 5 4 9】



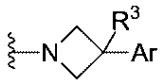
10

(XVII)

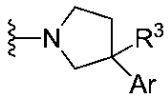
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 5 5 0】



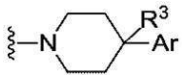
【化 2 5 5 1】



20

または

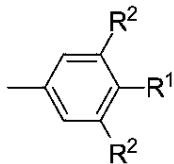
【化 2 5 5 2】



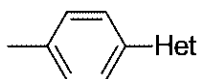
であり；

Ar は、

【化 2 5 5 3】

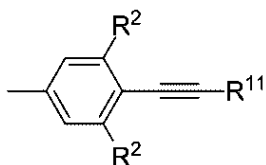


【化 2 5 5 4】



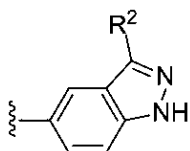
40

【化 2 5 5 5】



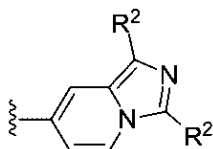
50

【化 2 5 5 6】



または

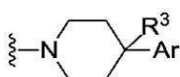
【化 2 5 5 7】



10

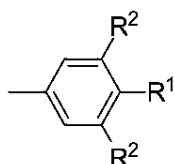
であり、ただし、L-Arが

【化 2 5 5 8】



であるとき、Arは

【化 2 5 5 9】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

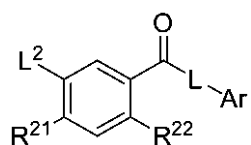
tは、0または1であり；uは、0または1であり；ただし、uが1であるとき、tは1であり；R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVII I）：

50

【化 2 5 6 0】



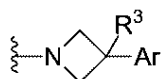
(XVII I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

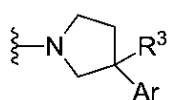
【化 2 5 6 1】

10



—

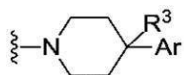
【化 2 5 6 2】



または

20

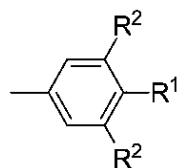
【化 2 5 6 3】



であり；

 Ar は、

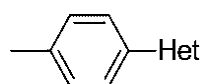
【化 2 5 6 4】



30

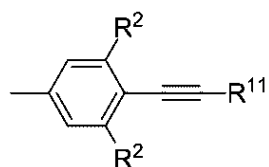
—

【化 2 5 6 5】



—

【化 2 5 6 6】

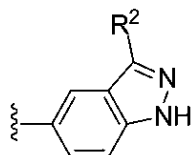


40

—

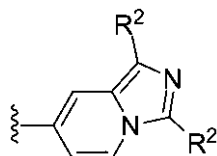
50

【化 2 5 6 7】



または

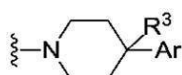
【化 2 5 6 8】



10

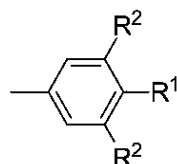
であり、ただし、L-Arが

【化 2 5 6 9】



であるとき、Arは

【化 2 5 7 0】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

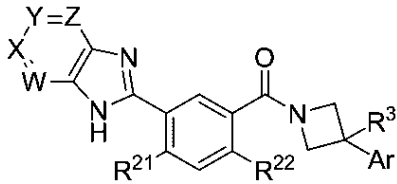
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k)式(XIX)：

50

【化 2 5 7 1】



(XIX)

(式中、

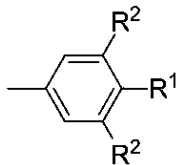
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

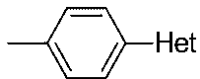
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

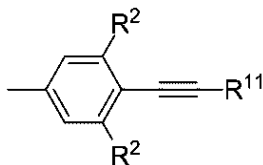
【化 2 5 7 2】



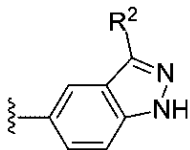
【化 2 5 7 3】



【化 2 5 7 4】



【化 2 5 7 5】



または

10

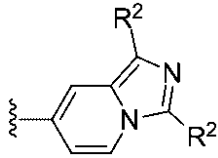
20

30

40

50

【化 2 5 7 6】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でも ハロゲン でも ない とき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

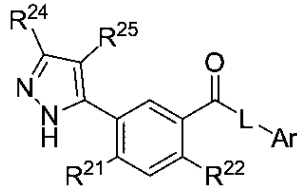
R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(L) 式 (XX)：

20

【化 2 5 7 7】



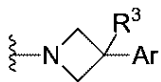
(XX)

(式中、

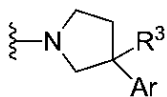
L-Ar は、

30

【化 2 5 7 8】



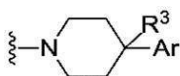
【化 2 5 7 9】



40

または

【化 2 5 8 0】

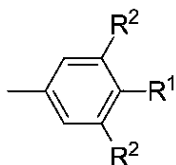


であり；

Ar は、

50

【化 2 5 8 1】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

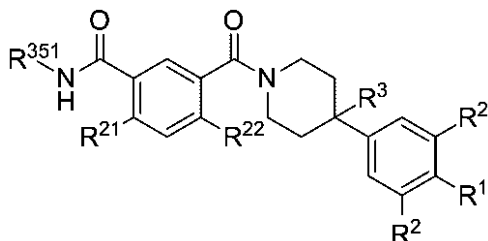
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 5 8 2】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 18)

肝臓癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

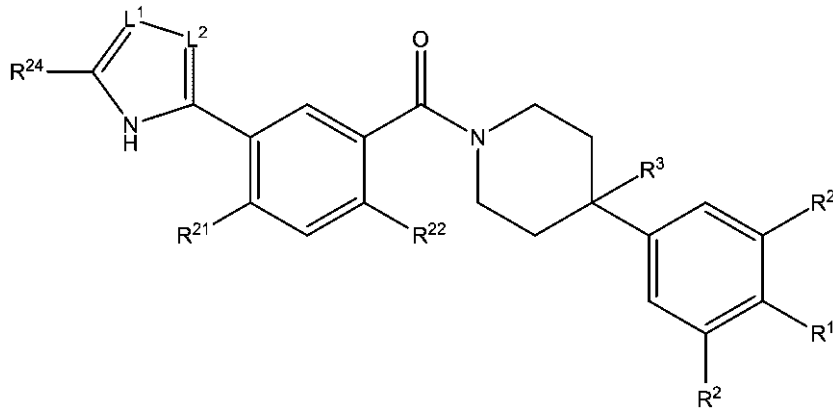
20

30

40

50

【化 2 5 8 3】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

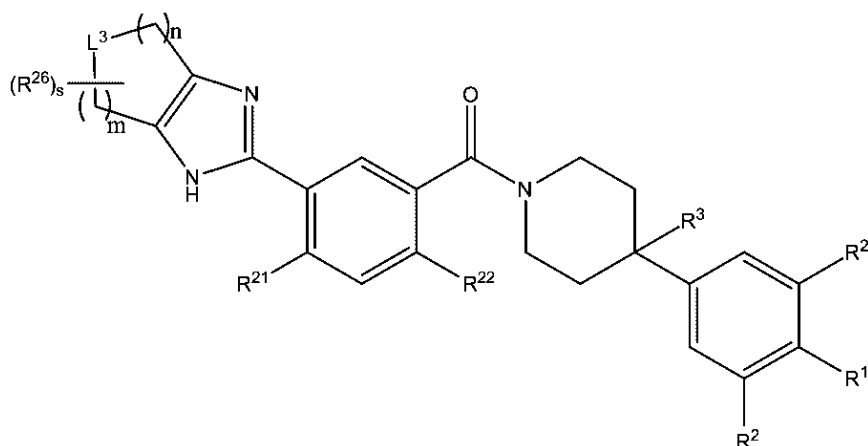
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 5 8 4】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-(C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-(C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_t-O_t-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキル) $_t-O-(C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-(C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

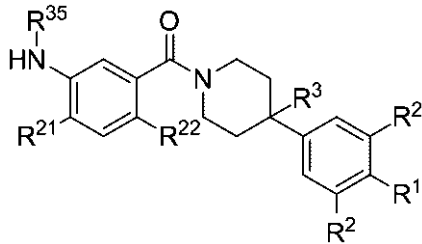
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式(VI-J)

【化2585】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

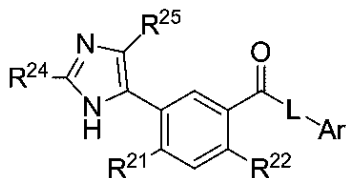
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式(XII)：

【化2586】

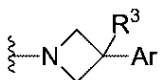


(XII)

(式中、

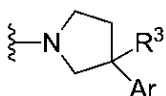
$L-Ar$ は、

【化2587】



、

【化2588】



40

50

または

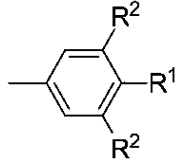
【化 2 5 8 9】



であり；

Ar は、

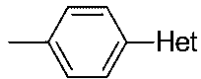
【化 2 5 9 0】



10

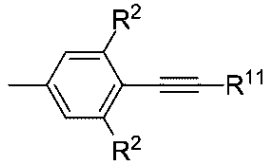
、

【化 2 5 9 1】



、

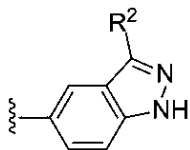
【化 2 5 9 2】



20

、

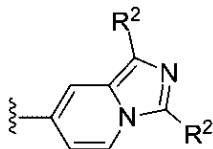
【化 2 5 9 3】



30

または

【化 2 5 9 4】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

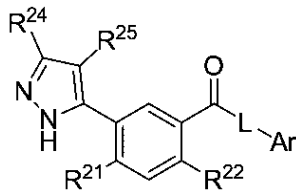
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化2595】

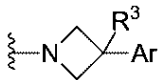


(XIII)

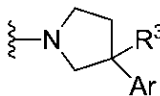
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2596】



【化2597】



または

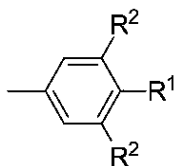
【化2598】



であり；

Ar は、

【化2599】



—

10

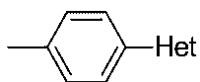
20

30

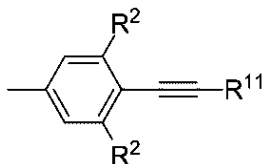
40

50

【化 2 6 0 0】

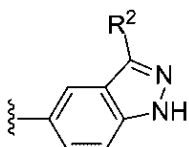


【化 2 6 0 1】



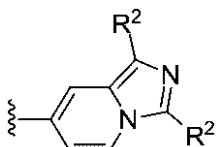
10

【化 2 6 0 2】



または

【化 2 6 0 3】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、－C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、－O－（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、－O－（4 ～ 6 員複素環）または－O－（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも－C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または－C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、－C N、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－C N、C₁ ～ C₄ アルキル、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－O H、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－N（R²⁴¹）、₂、－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O_u－（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、_t、_t－O_u－（4 ～ 6 員複素環）または－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O－（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、

40

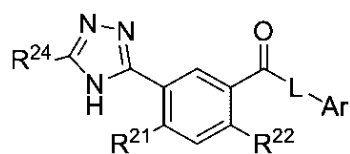
各 t は、独立して、0 または 1 であり；各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（X I V）：

50

【化 2 6 0 4】

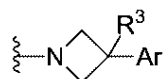


(XIV)

(式中、

L-Arは、

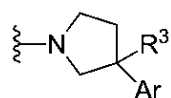
【化 2 6 0 5】



10

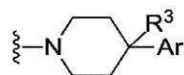
—

【化 2 6 0 6】



または

【化 2 6 0 7】

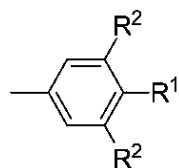


20

であり；

Arは、

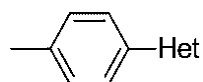
【化 2 6 0 8】



30

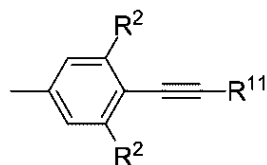
—

【化 2 6 0 9】



—

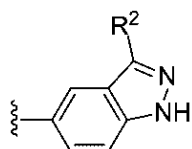
【化 2 6 1 0】



40

—

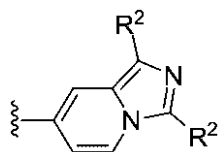
【化 2 6 1 1】



50

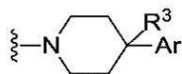
または

【化2612】



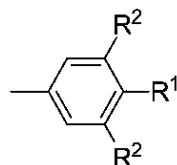
であり、ただし、L-Arが

【化2613】



であるとき、Arは

【化2614】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

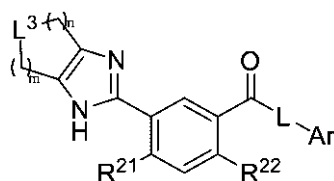
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）-O-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化2615】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰-または-NC（O）OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

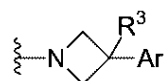
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

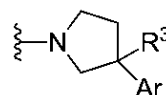
L-Arは、

【化2616】



—

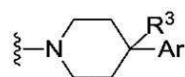
【化2617】



10

または

【化2618】

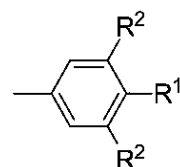


であり；

20

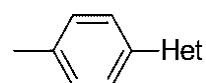
Arは、

【化2619】



—

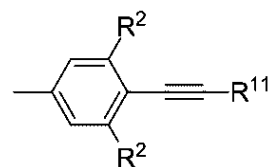
【化2620】



30

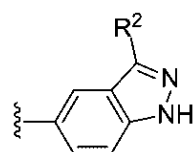
—

【化2621】



—

【化2622】

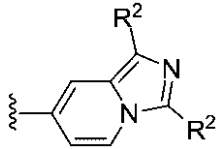


40

または

50

【化 2 6 2 3】



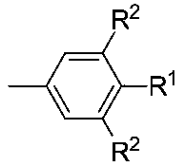
であり、ただし、L-Arが

【化 2 6 2 4】



であるとき、Arは

【化 2 6 2 5】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

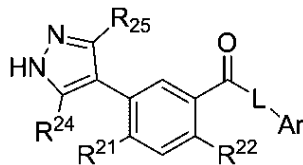
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2 6 2 6】

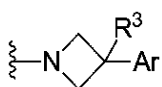


(XVI)

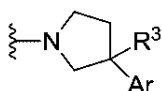
(式中、

L-Arは、

【化 2 6 2 7】



【化 2 6 2 8】



10

20

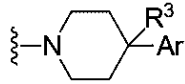
30

40

50

または

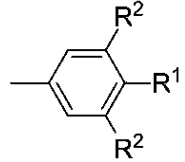
【化 2 6 2 9】



であり；

Ar は、

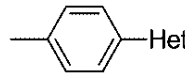
【化 2 6 3 0】



10

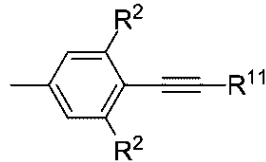
、

【化 2 6 3 1】



、

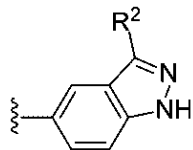
【化 2 6 3 2】



20

、

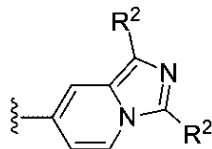
【化 2 6 3 3】



30

または

【化 2 6 3 4】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

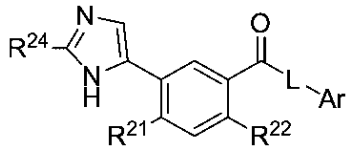
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 6 3 5】



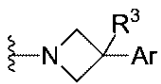
10

(XVII)

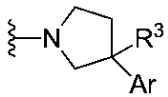
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 6 3 6】



【化 2 6 3 7】



20

または

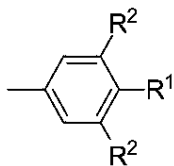
【化 2 6 3 8】



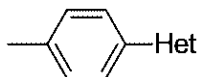
であり；

Ar は、

【化 2 6 3 9】

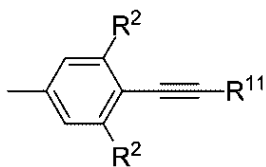


【化 2 6 4 0】



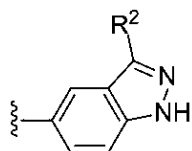
40

【化 2 6 4 1】



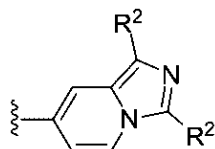
50

【化 2 6 4 2】



または

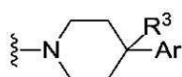
【化 2 6 4 3】



10

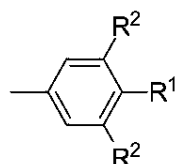
であり、ただし、L-Arが

【化 2 6 4 4】



であるとき、Arは

【化 2 6 4 5】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_u-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_u-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

40

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

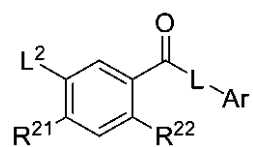
ただし、uが1であるとき、tは1であり；

R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；
または

(j) 式 (XVII I)：

50

【化 2 6 4 6】

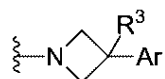


(XVII I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

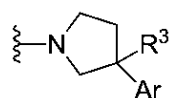
【化 2 6 4 7】



10

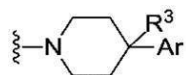
—

【化 2 6 4 8】



または

【化 2 6 4 9】

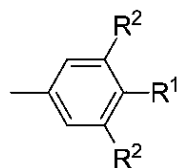


20

であり；

 Ar は、

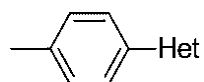
【化 2 6 5 0】



30

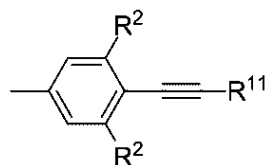
—

【化 2 6 5 1】



—

【化 2 6 5 2】

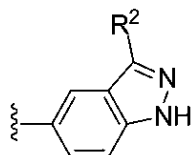


40

—

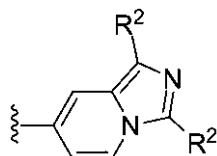
50

【化 2 6 5 3】



または

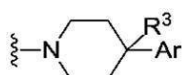
【化 2 6 5 4】



10

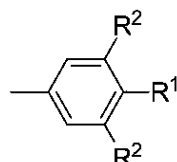
であり、ただし、L-Arが

【化 2 6 5 5】



であるとき、Arは

【化 2 6 5 6】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

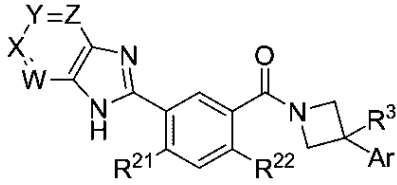
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k)式(XIX)：

50

【化 2 6 5 7】



(XIX)

(式中、

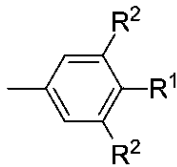
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

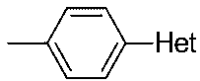
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

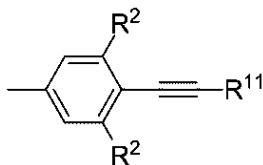
【化 2 6 5 8】



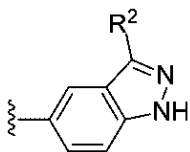
【化 2 6 5 9】



【化 2 6 6 0】



【化 2 6 6 1】



または

10

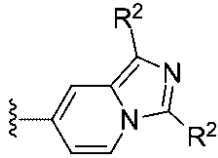
20

30

40

50

【化 2 6 6 2】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でも ハロゲン でも ない とき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

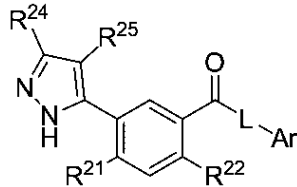
R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(L) 式 (XX)：

20

【化 2 6 6 3】



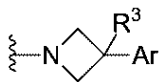
(XX)

(式中、

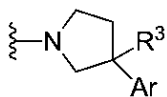
L-Ar は、

30

【化 2 6 6 4】



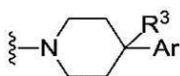
【化 2 6 6 5】



40

または

【化 2 6 6 6】

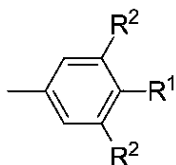


であり；

Ar は、

50

【化 2 6 6 7】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

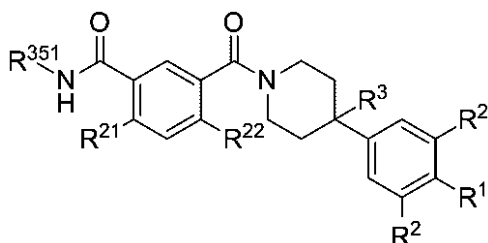
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 6 6 8】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 19)

インターロイキン1ベータ (IL1 β) レベルが上昇している疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

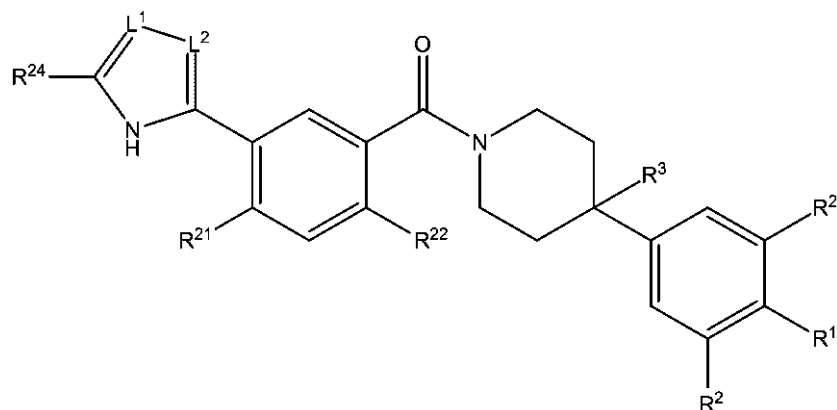
20

30

40

50

【化 2 6 6 9】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

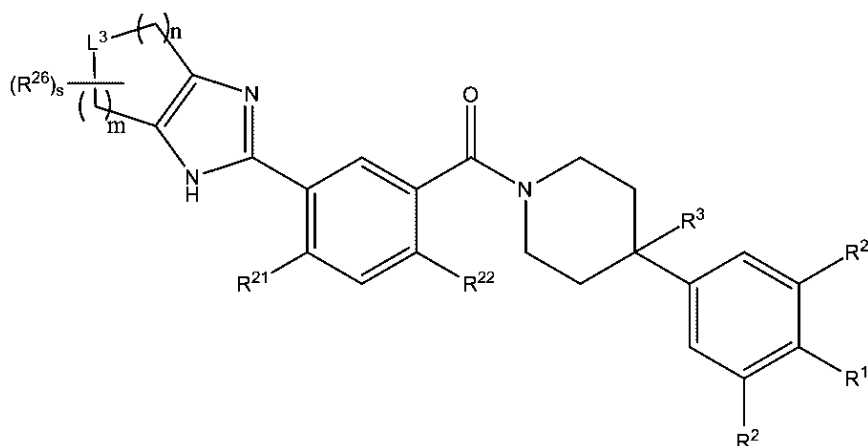
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 6 7 0】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

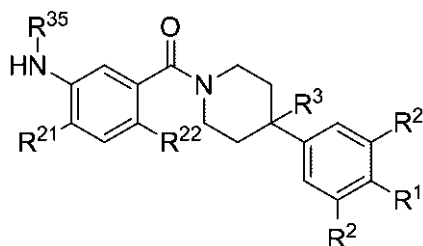
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式(VI-J)

【化2671】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

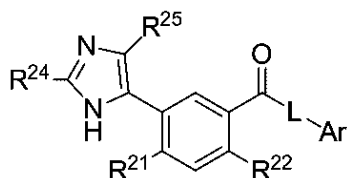
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式(XII)：

【化2672】

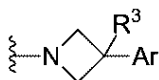


(XII)

(式中、

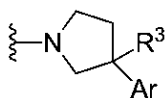
$L-Ar$ は、

【化2673】



40

【化2674】



50

または

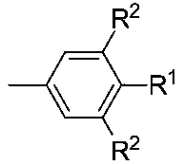
【化 2 6 7 5】



であり；

Ar は、

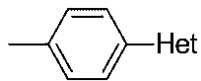
【化 2 6 7 6】



10

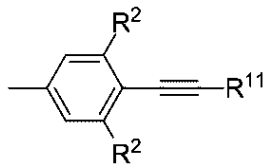
、

【化 2 6 7 7】



、

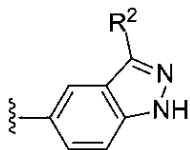
【化 2 6 7 8】



20

、

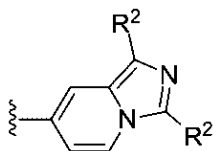
【化 2 6 7 9】



30

または

【化 2 6 8 0】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

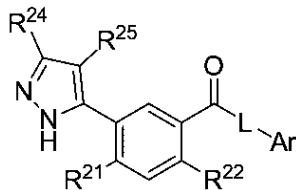
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 2 6 8 1】

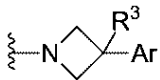


(XIII)

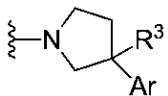
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 6 8 2】



【化 2 6 8 3】



または

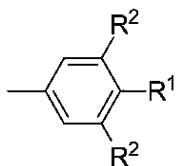
【化 2 6 8 4】



であり；

Ar は、

【化 2 6 8 5】



10

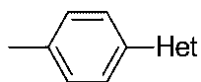
20

30

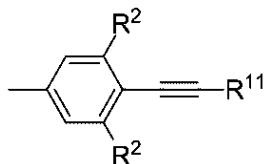
40

50

【化 2 6 8 6】

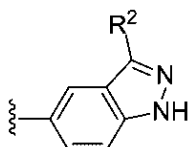


【化 2 6 8 7】



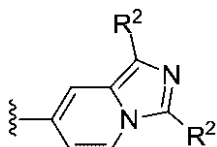
10

【化 2 6 8 8】



または

【化 2 6 8 9】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、-CN、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - CN、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - OH、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

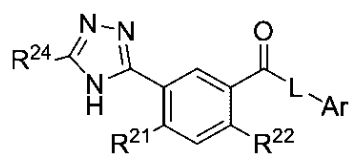
各 t は、独立して、0 または 1 であり；各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (XIV)：

50

【化 2 6 9 0】



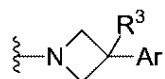
(XIV)

(式中、

L-Arは、

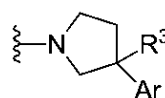
【化 2 6 9 1】

10



—

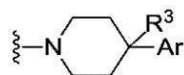
【化 2 6 9 2】



または

20

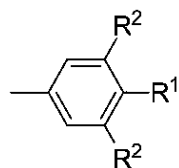
【化 2 6 9 3】



であり；

Arは、

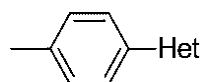
【化 2 6 9 4】



30

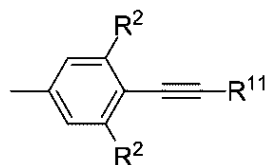
—

【化 2 6 9 5】



—

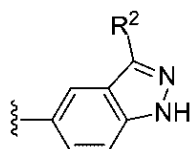
【化 2 6 9 6】



40

—

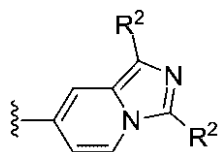
【化 2 6 9 7】



50

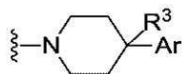
または

【化2698】



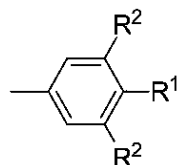
であり、ただし、L-Arが

【化2699】



であるとき、Arは

【化2700】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、H、-CN、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、-O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、-O- (4～6員複素環) または -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは-CH₃であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

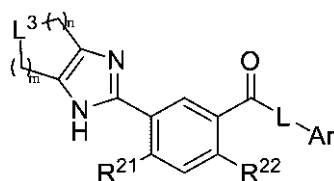
R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -OH、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -N (R^{241})₂、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- (4～6員複素環) または - ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各 R^{241} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式(XV)：

【化2701】



(XV)

(式中、

L^3 は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC(O)R⁵⁰-または-NC(O)OR⁵⁰-であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$

10

20

30

40

50

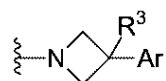
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

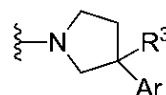
L-Arは、

【化2702】



—

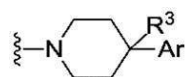
【化2703】



10

または

【化2704】

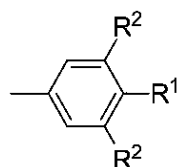


であり；

20

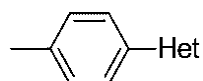
Arは、

【化2705】



—

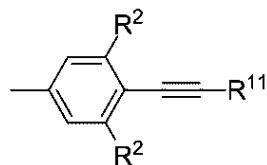
【化2706】



30

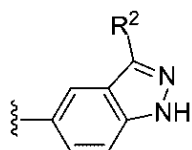
—

【化2707】



—

【化2708】

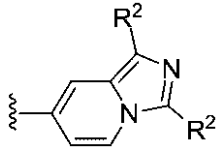


40

または

50

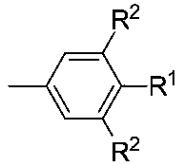
【化2709】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化2710】

であるとき、 Ar は

【化2711】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

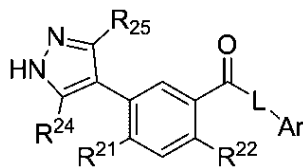
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式(XVI)：

【化2712】

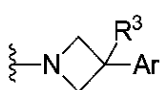


(XVI)

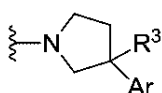
(式中、

 $L-Ar$ は、

【化2713】



【化2714】



10

20

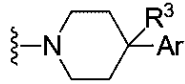
30

40

50

または

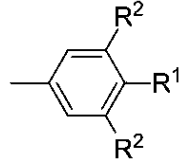
【化 2 7 1 5】



であり；

Ar は、

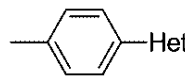
【化 2 7 1 6】



10

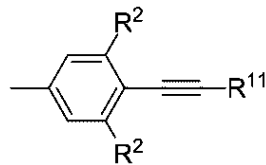
、

【化 2 7 1 7】



、

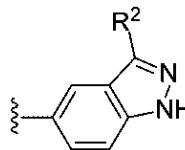
【化 2 7 1 8】



20

、

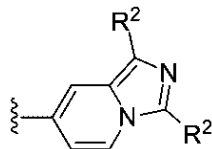
【化 2 7 1 9】



30

または

【化 2 7 2 0】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

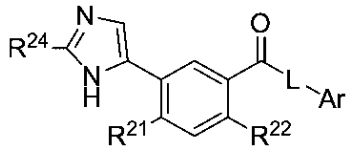
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 7 2 1】



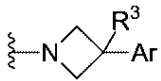
10

(XVII)

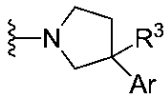
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 7 2 2】



—
【化 2 7 2 3】



20

または

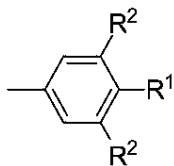
【化 2 7 2 4】



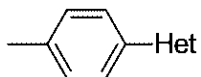
であり；

Ar は、

【化 2 7 2 5】

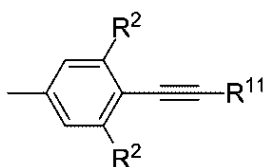


—
【化 2 7 2 6】



40

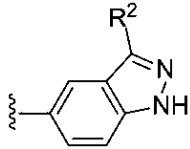
—
【化 2 7 2 7】



—

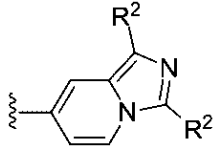
50

【化 2 7 2 8】



または

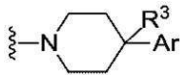
【化 2 7 2 9】



10

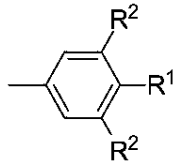
であり、ただし、L-Arが

【化 2 7 3 0】



であるとき、Arは

【化 2 7 3 1】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

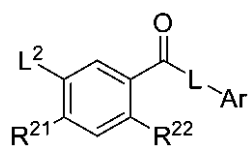
R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j) 式 (XVII I)：

50

【化 2 7 3 2】

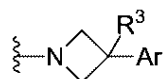


(XVIIII)

(式中、

 $L-Ar$ は、

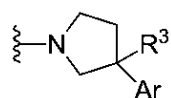
【化 2 7 3 3】



10

—

【化 2 7 3 4】



または

【化 2 7 3 5】

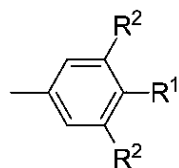


20

であり；

 Ar は、

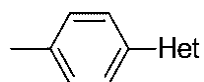
【化 2 7 3 6】



30

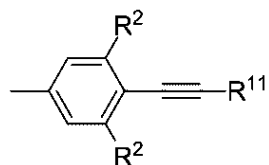
—

【化 2 7 3 7】



—

【化 2 7 3 8】

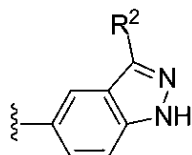


40

—

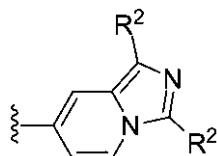
50

【化 2 7 3 9】



または

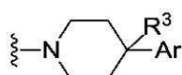
【化 2 7 4 0】



10

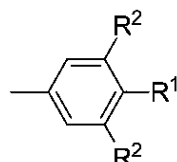
であり、ただし、L-Arが

【化 2 7 4 1】



であるとき、Arは

【化 2 7 4 2】



20

ではなく；

L²は、-NHR^{3 5}または-C(O)NHR^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R^{1 1}は、Hまたは-CH₃であり；

R^{2 1}は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{2 2}は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

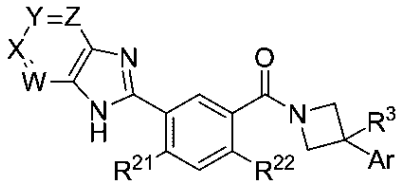
40

R^{3 5}は、-C(O)R^{3 5 1}、-C(O)NHR^{3 5 1}、C(O)OR^{3 5 1}またはS(O)₂R^{3 5 1}であり、この場合、R^{3 5 1}は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k)式(XIX)：

50

【化 2 7 4 3】



(XIX)

(式中、

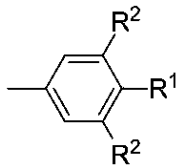
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

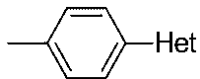
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

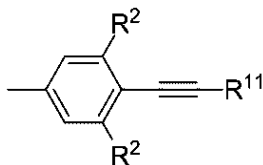
【化 2 7 4 4】



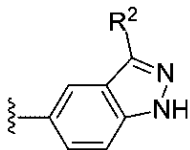
【化 2 7 4 5】



【化 2 7 4 6】



【化 2 7 4 7】



または

10

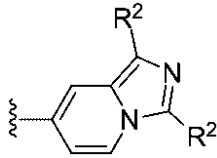
20

30

40

50

【化 2 7 4 8】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

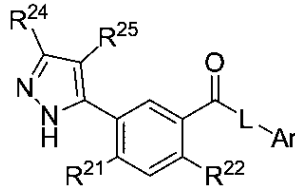
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

（L）式（XX）；

20

【化 2 7 4 9】



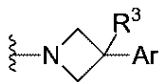
（XX）

（式中、

L-Arは、

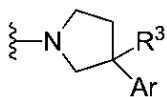
30

【化 2 7 5 0】



—

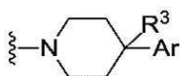
【化 2 7 5 1】



40

または

【化 2 7 5 2】

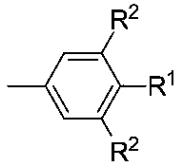


であり；

Arは、

50

【化 2 7 5 3】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

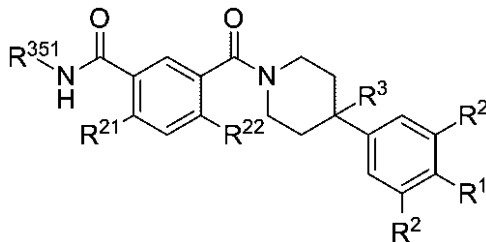
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 7 5 4】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 20)

ヘルパーT細胞 (T_H) レベルが上昇している疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

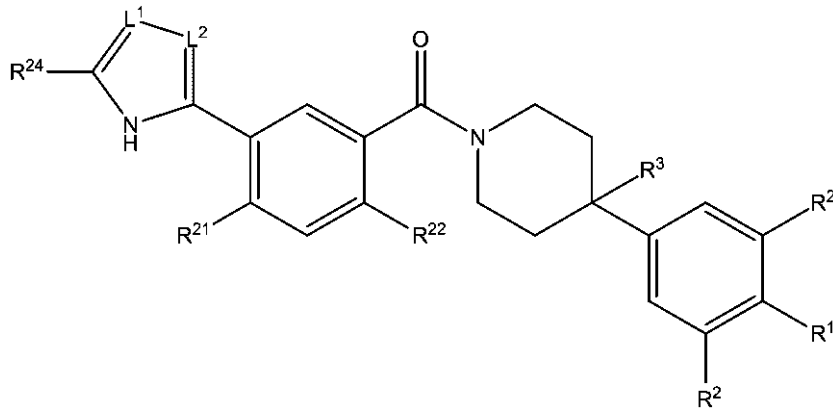
20

30

40

50

【化 2 7 5 5】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

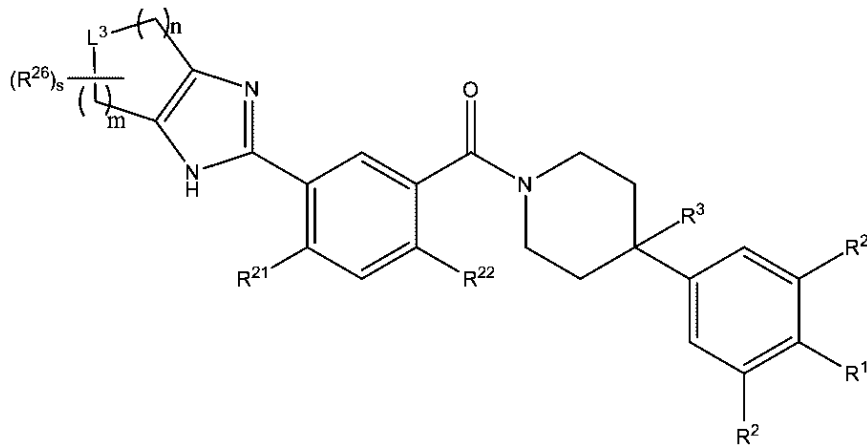
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 7 5 6】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

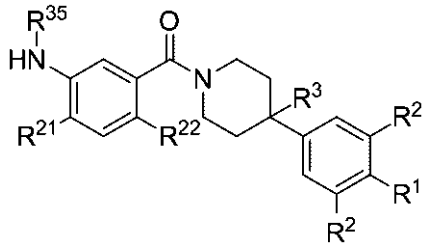
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化2757】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

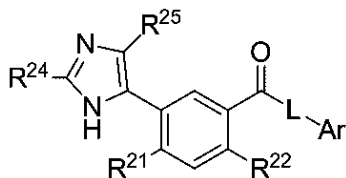
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化2758】

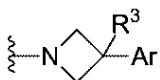


(XI-I)

(式中、

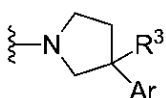
$L-Ar$ は、

【化2759】



40

【化2760】



50

または

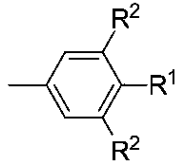
【化 2 7 6 1】



であり；

Ar は、

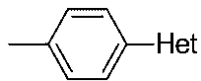
【化 2 7 6 2】



10

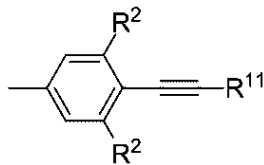
、

【化 2 7 6 3】



、

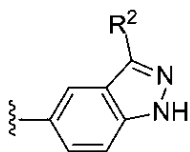
【化 2 7 6 4】



20

、

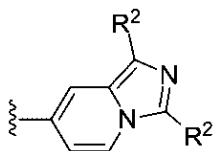
【化 2 7 6 5】



30

または

【化 2 7 6 6】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

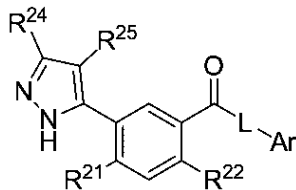
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 2 7 6 7】

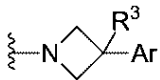


(XIII)

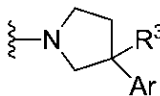
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 7 6 8】



【化 2 7 6 9】



または

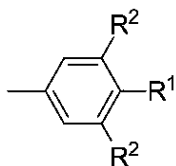
【化 2 7 7 0】



であり；

Ar は、

【化 2 7 7 1】



—

10

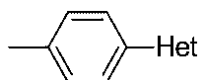
20

30

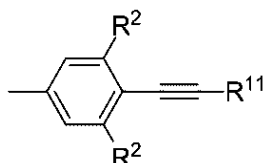
40

50

【化 2 7 7 2】

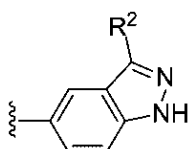


【化 2 7 7 3】



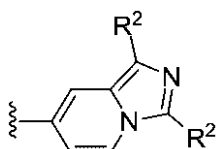
10

【化 2 7 7 4】



または

【化 2 7 7 5】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、－C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、－O－（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、－O－（4 ～ 6 員複素環）または－O－（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも－C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または－C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、－C N、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－C N、C₁ ～ C₄ アルキル、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－O H、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－N（R²⁴¹）、₂、－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O_u－（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、_t、－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O_u－（4 ～ 6 員複素環）または－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O－（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、

40

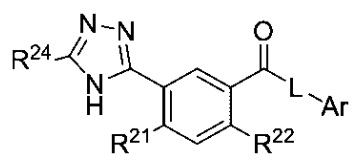
各 t は、独立して、0 または 1 であり；各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（X I V）：

50

【化 2 7 7 6】



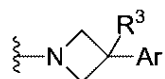
(XIV)

(式中、

L-Arは、

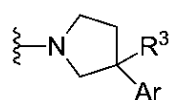
【化 2 7 7 7】

10



—

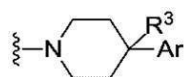
【化 2 7 7 8】



または

20

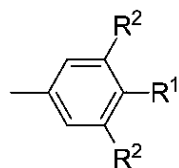
【化 2 7 7 9】



であり；

Arは、

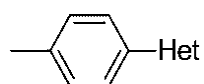
【化 2 7 8 0】



30

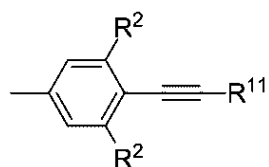
—

【化 2 7 8 1】



—

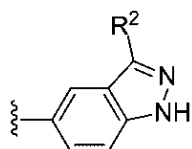
【化 2 7 8 2】



40

—

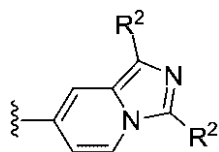
【化 2 7 8 3】



50

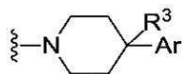
または

【化 2 7 8 4】



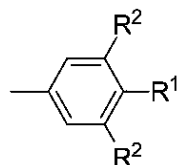
であり、ただし、L-Arが

【化 2 7 8 5】



であるとき、Arは

【化 2 7 8 6】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

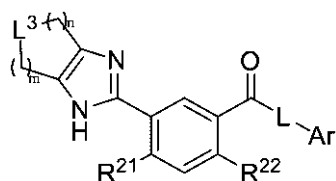
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）-O-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化 2 7 8 7】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰-または-NC（O）OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

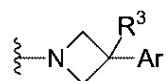
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

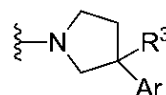
L-Arは、

【化2788】



—

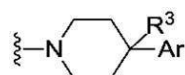
【化2789】



10

または

【化2790】

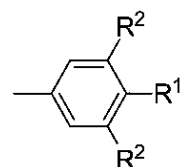


であり；

20

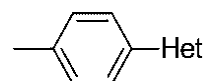
Arは、

【化2791】



—

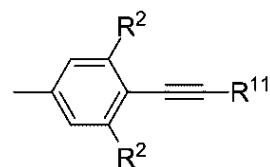
【化2792】



30

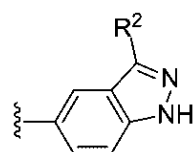
—

【化2793】



—

【化2794】

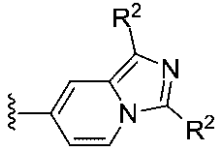


40

または

50

【化 2 7 9 5】



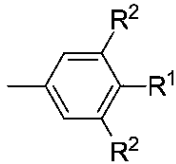
であり、ただし、L-Arが

【化 2 7 9 6】



であるとき、Arは

【化 2 7 9 7】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

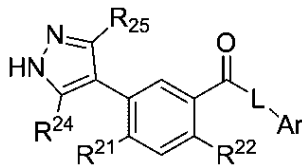
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2 7 9 8】

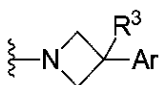


(XVI)

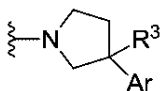
(式中、

L-Arは、

【化 2 7 9 9】



【化 2 8 0 0】



10

20

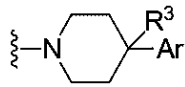
30

40

50

または

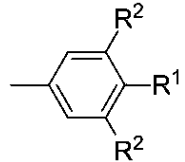
【化 2 8 0 1】



であり；

Ar は、

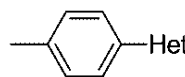
【化 2 8 0 2】



10

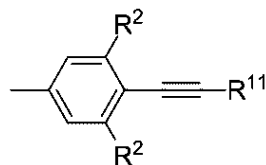
、

【化 2 8 0 3】



、

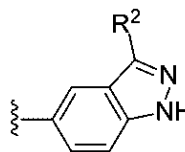
【化 2 8 0 4】



20

、

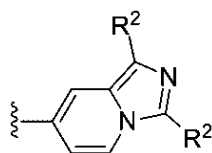
【化 2 8 0 5】



30

または

【化 2 8 0 6】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

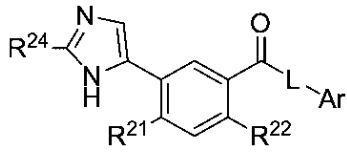
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化2807】



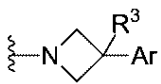
10

(XVII)

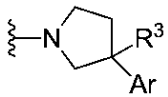
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2808】



【化2809】



20

または

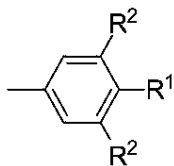
【化2810】



であり；

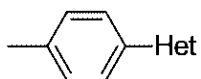
Ar は、

【化2811】



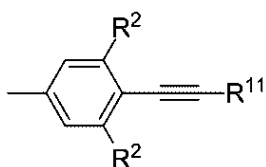
30

【化2812】



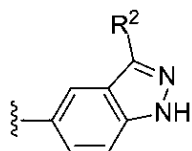
40

【化2813】



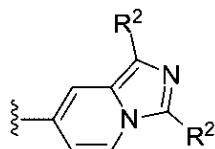
50

【化 2 8 1 4】



または

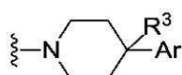
【化 2 8 1 5】



10

であり、ただし、L-Arが

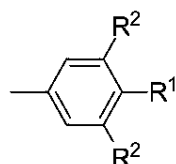
【化 2 8 1 6】



であるとき、Arは

【化 2 8 1 7】

20



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

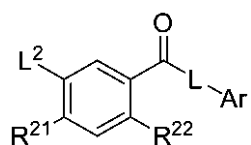
tは、0または1であり；uは、0または1であり；ただし、uが1であるとき、tは1であり；R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVII I）：

50

【化 2 8 1 8】



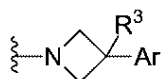
(X V I I I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

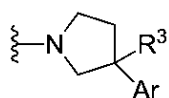
【化 2 8 1 9】

10



—

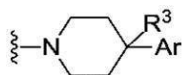
【化 2 8 2 0】



または

20

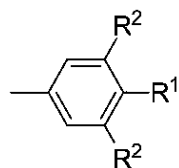
【化 2 8 2 1】



であり；

 Ar は、

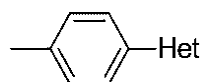
【化 2 8 2 2】



30

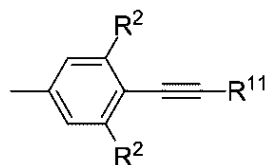
—

【化 2 8 2 3】



—

【化 2 8 2 4】

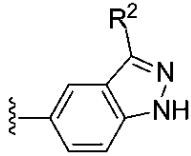


40

—

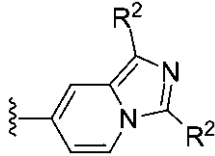
50

【化 2 8 2 5】



または

【化 2 8 2 6】



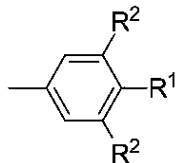
10

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 2 8 2 7】

であるとき、 Ar は

【化 2 8 2 8】



20

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(4 \sim 6$ 員複素環)、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

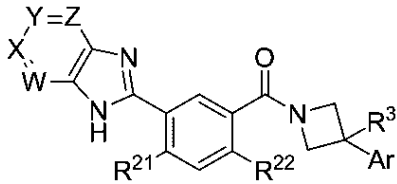
40

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

50

【化 2 8 2 9】



(XIX)

(式中、

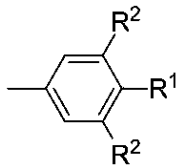
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

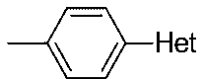
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

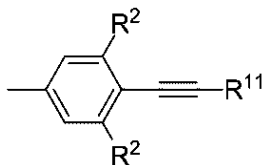
【化 2 8 3 0】



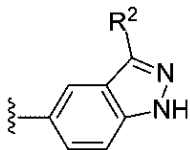
【化 2 8 3 1】



【化 2 8 3 2】



【化 2 8 3 3】



または

10

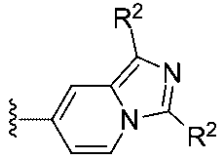
20

30

40

50

【化 2 8 3 4】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でも ハロゲン でも ない とき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

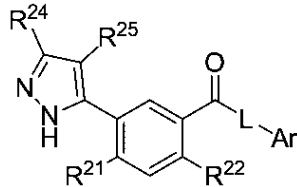
R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(L) 式 (XX)：

20

【化 2 8 3 5】



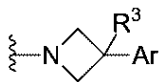
(XX)

式中、

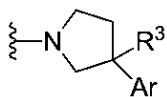
L-Ar は、

30

【化 2 8 3 6】



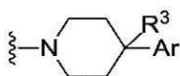
【化 2 8 3 7】



40

または

【化 2 8 3 8】

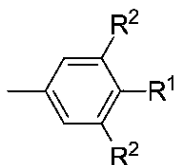


であり；

Ar は、

50

【化 2 8 3 9】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

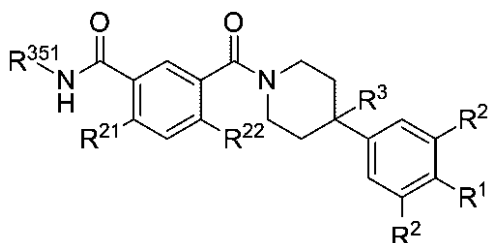
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 8 4 0】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 21)

制御性T細胞 (T_{reg}) が減少または抑制されている疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

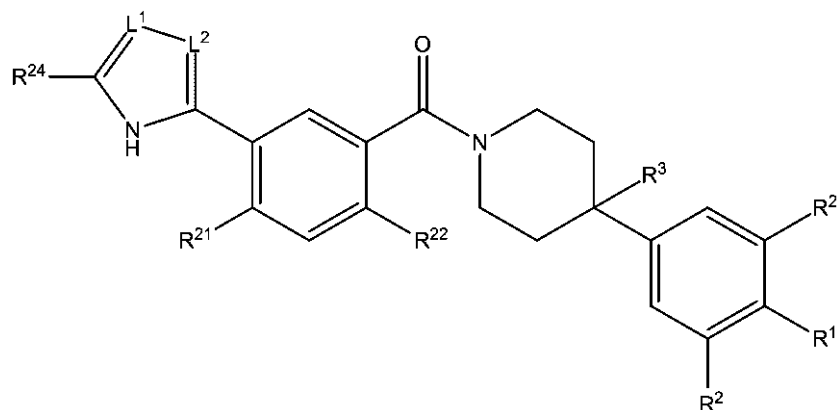
20

30

40

50

【化 2 8 4 1】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

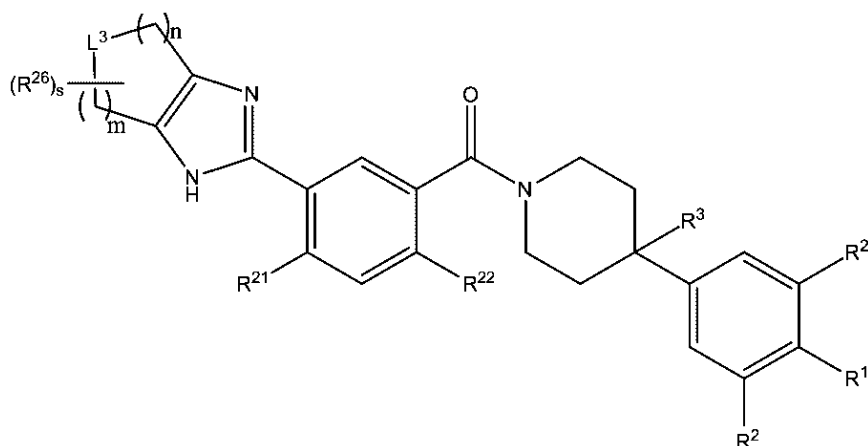
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 8 4 2】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

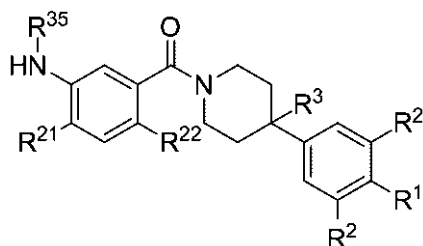
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式(VI-J)

【化2843】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

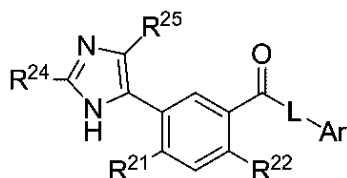
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式(XII)：

【化2844】

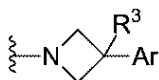


(XII)

(式中、

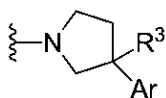
$L-Ar$ は、

【化2845】



40

【化2846】



50

または

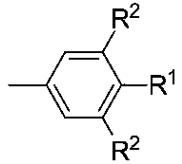
【化 2 8 4 7】



であり；

Ar は、

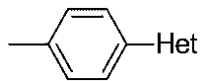
【化 2 8 4 8】



10

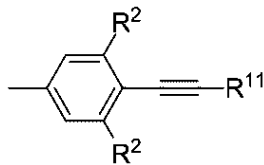
、

【化 2 8 4 9】



、

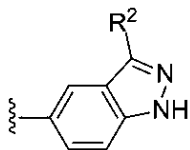
【化 2 8 5 0】



20

、

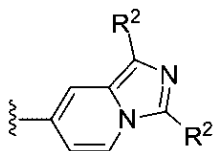
【化 2 8 5 1】



30

または

【化 2 8 5 2】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

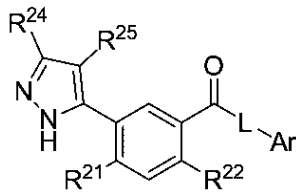
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化 2 8 5 3】

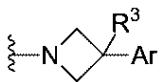


(XIII)

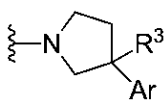
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 8 5 4】



【化 2 8 5 5】



または

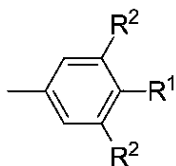
【化 2 8 5 6】



であり；

Ar は、

【化 2 8 5 7】



10

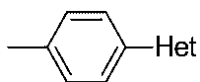
20

30

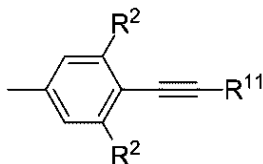
40

50

【化 2 8 5 8】

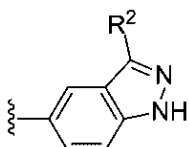


【化 2 8 5 9】



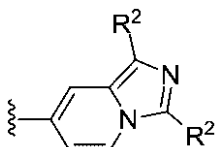
10

【化 2 8 6 0】



または

【化 2 8 6 1】



20

であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、－CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、－O－（C₃～C₅シクロアルキル）、－O－（4～6員複素環）または－O－（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも－CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは－CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

各R²⁴及びR²⁵は、独立して、H、ハロゲン、－CN、－（C₁～C₄アルキル）－CN、C₁～C₄アルキル、－（C₁～C₄アルキル）－OH、－（C₁～C₄アルキル）－N（R²⁴¹）、₂、－（C₁～C₄アルキル）_t－O_u－（C₃～C₅シクロアルキル）、_t－（C₁～C₄アルキル）_t－O_u－（4～6員複素環）または－（C₁～C₄アルキル）_t－O－（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

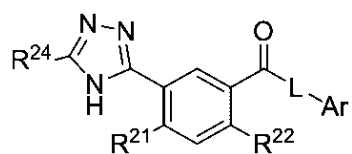
各tは、独立して、0または1であり；各uは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（XIV）：

50

【化 2 8 6 2】



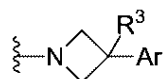
(XIV)

(式中、

L-Arは、

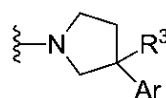
【化 2 8 6 3】

10



—

【化 2 8 6 4】



または

20

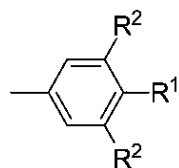
【化 2 8 6 5】



であり；

Arは、

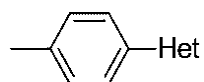
【化 2 8 6 6】



30

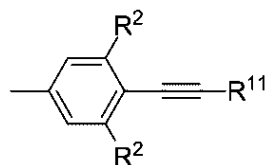
—

【化 2 8 6 7】



—

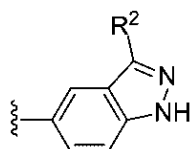
【化 2 8 6 8】



40

—

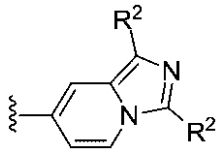
【化 2 8 6 9】



50

または

【化2870】



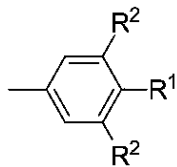
であり、ただし、L-Arが

【化2871】



であるとき、Arは

【化2872】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

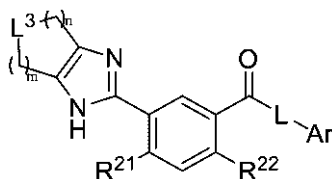
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）-O-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化2873】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰-または-NC（O）OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

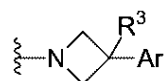
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

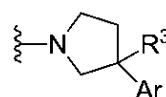
L-Arは、

【化2874】



—

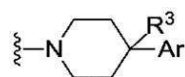
【化2875】



10

または

【化2876】

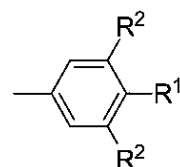


であり；

20

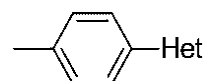
Arは、

【化2877】



—

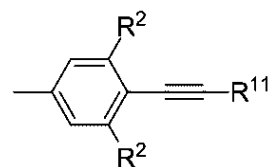
【化2878】



30

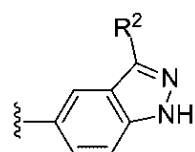
—

【化2879】



—

【化2880】

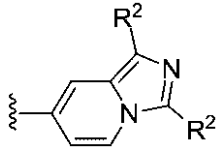


40

または

50

【化 2 8 8 1】



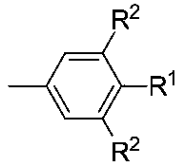
であり、ただし、L-Arが

【化 2 8 8 2】



であるとき、Arは

【化 2 8 8 3】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

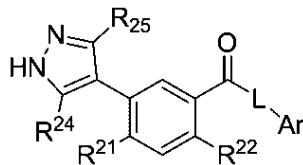
各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式(XVI)：

【化 2 8 8 4】

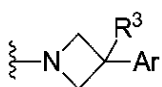


(XVI)

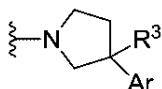
(式中、

L-Arは、

【化 2 8 8 5】



【化 2 8 8 6】



10

20

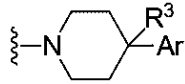
30

40

50

または

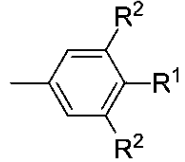
【化 2 8 8 7】



であり；

Ar は、

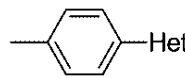
【化 2 8 8 8】



10

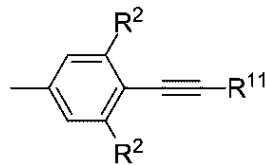
、

【化 2 8 8 9】



、

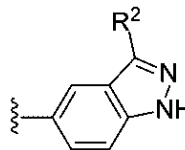
【化 2 8 9 0】



20

、

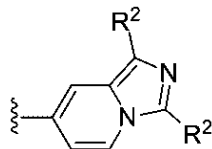
【化 2 8 9 1】



30

または

【化 2 8 9 2】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

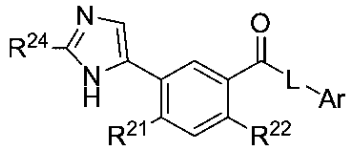
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2893】



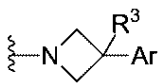
10

(XVII)

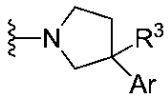
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2894】



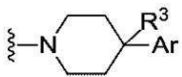
【化 2895】



20

または

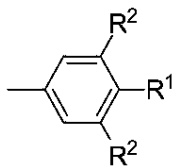
【化 2896】



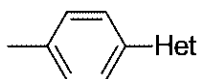
であり；

Ar は、

【化 2897】

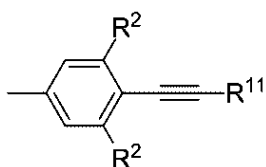


【化 2898】



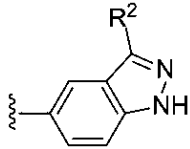
40

【化 2899】



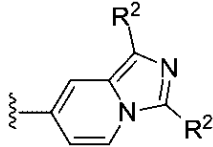
50

【化2900】



または

【化2901】



10

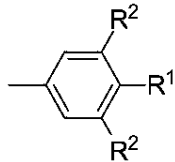
であり、ただし、L-Arが

【化2902】



であるとき、Arは

【化2903】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-(C₁～C₄アルキル)-OH、-(C₁～C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁～C₄アルキル)-t-O-u-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)-t-O-u-(4～6員複素環)または-(C₁～C₄アルキル)-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、

40

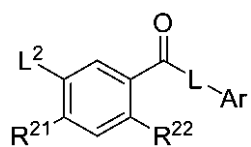
tは、0または1であり；uは、0または1であり；ただし、uが1であるとき、tは1であり；R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

(j)式(XVII I)：

50

【化 2 9 0 4】

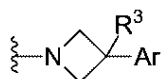


(X V I I I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

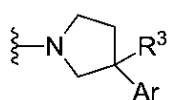
【化 2 9 0 5】



10

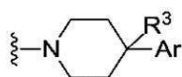
—

【化 2 9 0 6】



または

【化 2 9 0 7】

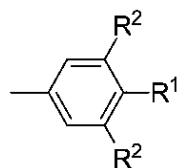


20

であり；

 Ar は、

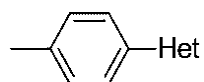
【化 2 9 0 8】



30

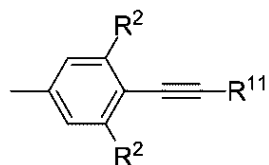
—

【化 2 9 0 9】



—

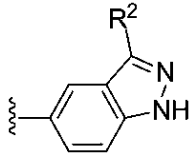
【化 2 9 1 0】



40

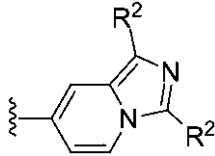
—

【化 2 9 1 1】



または

【化 2 9 1 2】



10

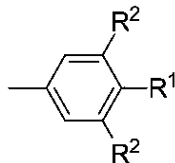
であり、ただし、L-Arが

【化 2 9 1 3】



であるとき、Arは

【化 2 9 1 4】



20

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(4 \sim 6$ 員複素環)、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

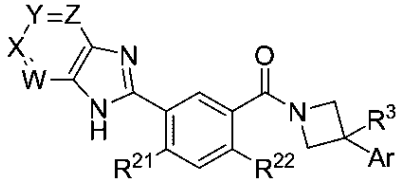
40

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

50

【化 2 9 1 5】



(X I X)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

10

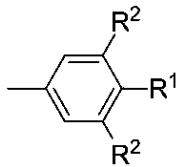
各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

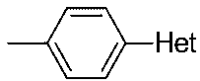
Arは、

【化 2 9 1 6】

20

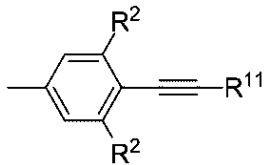


【化 2 9 1 7】



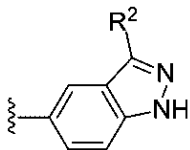
30

【化 2 9 1 8】



【化 2 9 1 9】

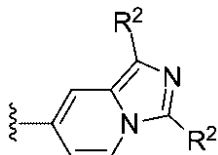
40



または

50

【化 2 9 2 0】



であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁~C₄アルキル、-O-(C₃~C₅シクロアルキル)、-O-(4~6員複素環)、-O-(C₁~C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

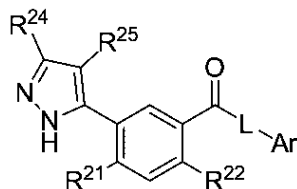
R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

$R^{2.1}$ は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(L) 式 (X X) :

【化 2 9 2 1】

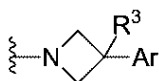


(X X)

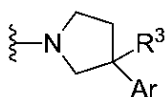
(式中、

$L - A r$ は、

【化 2 9 2 2】

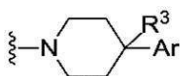


【化 2 9 2 3】



または

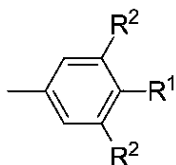
【化 2 9 2 4】



であり；

A r は、

【化 2 9 2 5】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

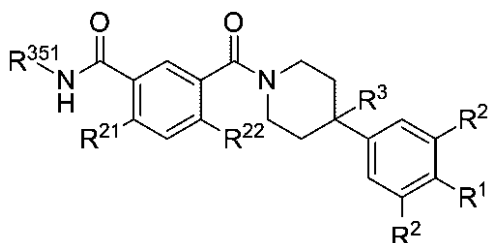
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 2 9 2 6】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 2 2)

確立された非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を逆転させる方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

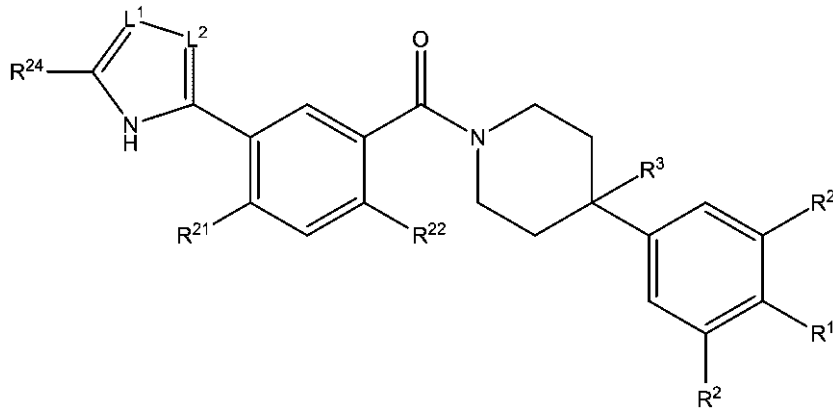
20

30

40

50

【化 2 9 2 7】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

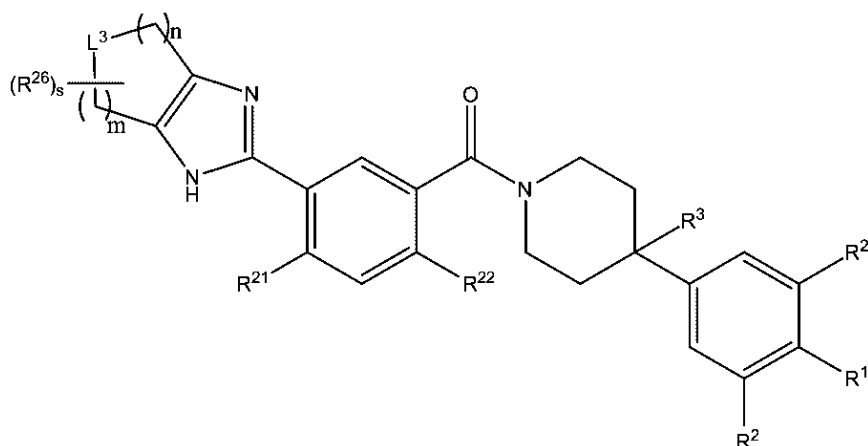
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 2 9 2 8】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

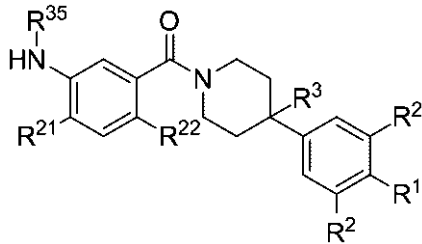
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化2929】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

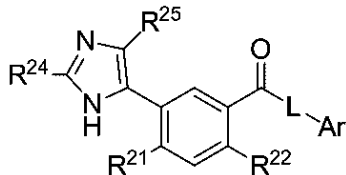
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化2930】

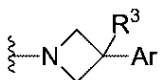


(XI-I)

(式中、

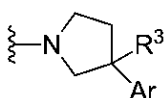
$L-Ar$ は、

【化2931】



40

【化2932】



50

または

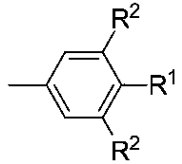
【化 2 9 3 3】



であり；

Ar は、

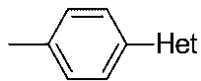
【化 2 9 3 4】



10

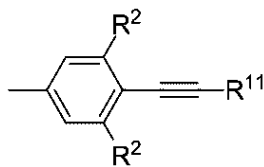
、

【化 2 9 3 5】



、

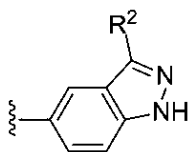
【化 2 9 3 6】



20

、

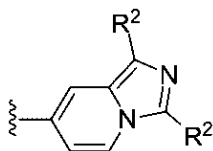
【化 2 9 3 7】



30

または

【化 2 9 3 8】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

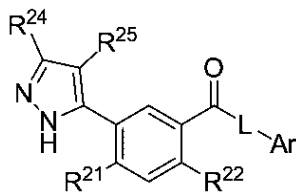
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化2939】

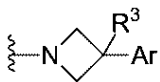


(XIII)

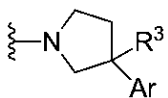
(式中、

$L-Ar$ は、

【化2940】



【化2941】



または

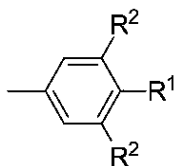
【化2942】



であり；

Ar は、

【化2943】



10

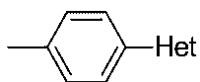
20

30

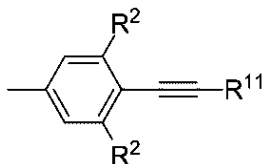
40

50

【化 2 9 4 4】

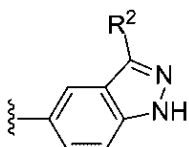


【化 2 9 4 5】



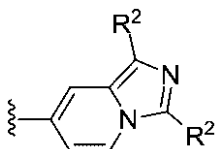
10

【化 2 9 4 6】



または

【化 2 9 4 7】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、－C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、－O－（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、－O－（4 ～ 6 員複素環）または－O－（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも－C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または－C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、－C N、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－C N、C₁ ～ C₄ アルキル、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－O H、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－N（R²⁴¹）、₂、－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O_u－（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、_t、－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O_u－（4 ～ 6 員複素環）または－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O－（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、

40

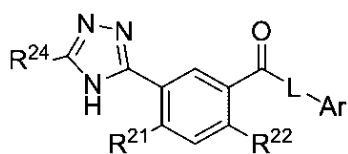
各 t は、独立して、0 または 1 であり；各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（X I V）：

50

【化 2 9 4 8】



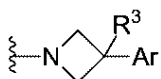
(XIV)

(式中、

L-Arは、

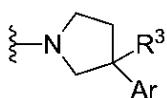
【化 2 9 4 9】

10



—

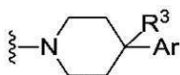
【化 2 9 5 0】



または

20

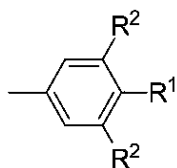
【化 2 9 5 1】



であり；

Arは、

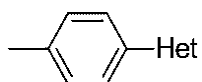
【化 2 9 5 2】



30

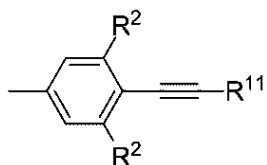
—

【化 2 9 5 3】



—

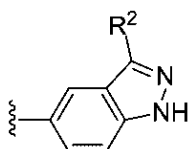
【化 2 9 5 4】



40

—

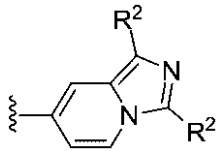
【化 2 9 5 5】



50

または

【化 2 9 5 6】



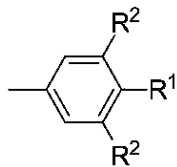
であり、ただし、L-Arが

【化 2 9 5 7】



であるとき、Arは

【化 2 9 5 8】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

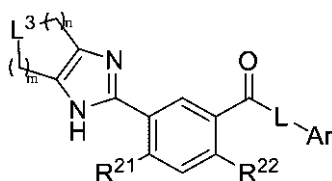
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）-O-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化 2 9 5 9】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰-または-NC（O）OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

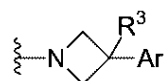
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

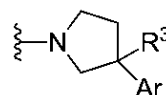
L-Arは、

【化2960】



—

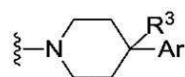
【化2961】



10

または

【化2962】

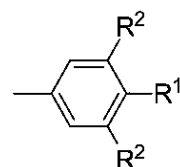


であり；

20

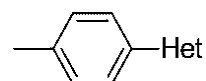
Arは、

【化2963】



—

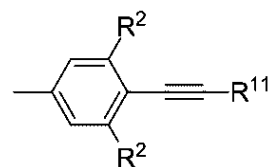
【化2964】



30

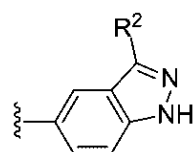
—

【化2965】



—

【化2966】

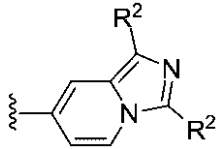


40

または

50

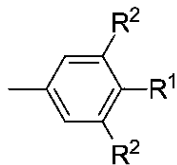
【化 2 9 6 7】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 2 9 6 8】

であるとき、 Ar は

【化 2 9 6 9】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

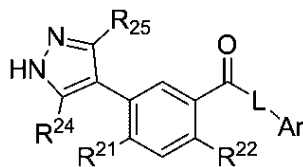
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 2 9 7 0】

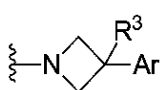


(XVI)

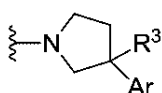
(式中、

 $L-Ar$ は、

【化 2 9 7 1】



【化 2 9 7 2】



10

20

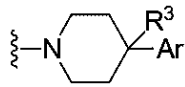
30

40

50

または

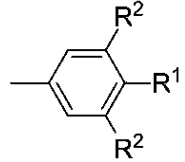
【化 2 9 7 3】



であり；

Ar は、

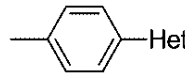
【化 2 9 7 4】



10

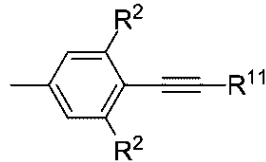
、

【化 2 9 7 5】



、

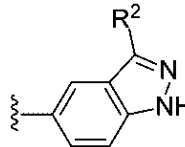
【化 2 9 7 6】



20

、

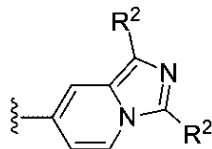
【化 2 9 7 7】



30

または

【化 2 9 7 8】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

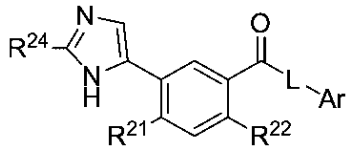
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化 2 9 7 9】



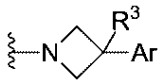
10

(XVII)

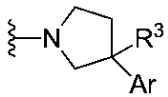
(式中、

$L-Ar$ は、

【化 2 9 8 0】



【化 2 9 8 1】



20

または

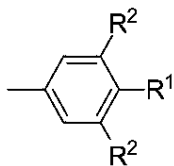
【化 2 9 8 2】



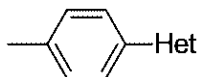
であり；

Ar は、

【化 2 9 8 3】

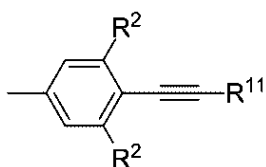


【化 2 9 8 4】



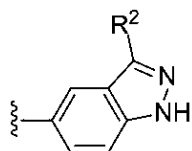
40

【化 2 9 8 5】



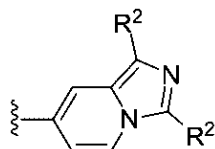
50

【化 2 9 8 6】



または

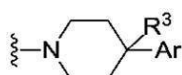
【化 2 9 8 7】



10

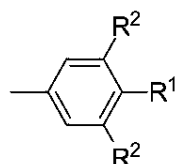
であり、ただし、L-Arが

【化 2 9 8 8】



であるとき、Arは

【化 2 9 8 9】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

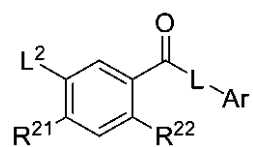
R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVII I）：

50

【化 2 9 9 0】

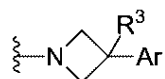


(X V I I I)

(式中、

 $L-Ar$ は、

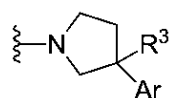
【化 2 9 9 1】



10

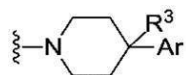
—

【化 2 9 9 2】



または

【化 2 9 9 3】

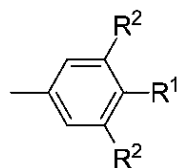


20

であり；

 Ar は、

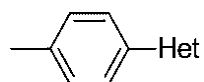
【化 2 9 9 4】



30

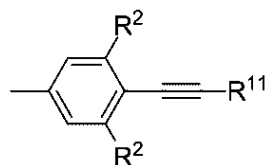
—

【化 2 9 9 5】



—

【化 2 9 9 6】

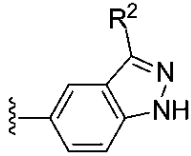


40

—

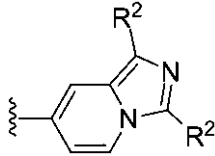
50

【化 2 9 9 7】



または

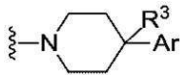
【化 2 9 9 8】



10

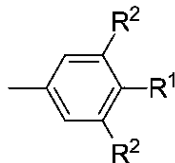
であり、ただし、L-Arが

【化 2 9 9 9】



であるとき、Arは

【化 3 0 0 0】



20

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(4 \sim 6$ 員複素環)、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

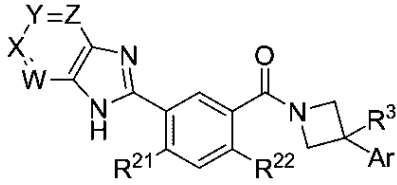
40

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

50

【化 3 0 0 1】



(X I X)

(式中、

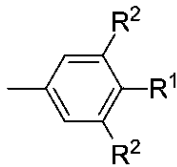
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

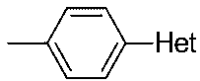
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

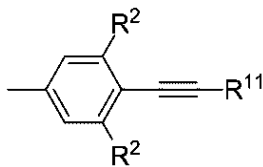
【化 3 0 0 2】



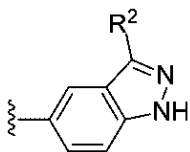
【化 3 0 0 3】



【化 3 0 0 4】



【化 3 0 0 5】



または

10

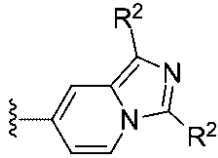
20

30

40

50

【化3006】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でも ハロゲン でも ない とき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

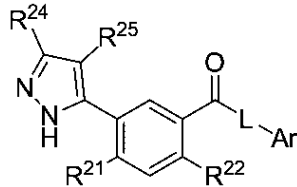
R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(L) 式 (XX) :

20

【化3007】



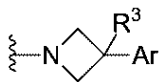
(XX)

(式中、

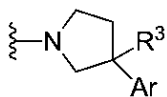
L-Ar は、

30

【化3008】



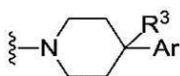
【化3009】



40

または

【化3010】

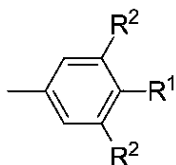


であり；

Ar は、

50

【化 3 0 1 1】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

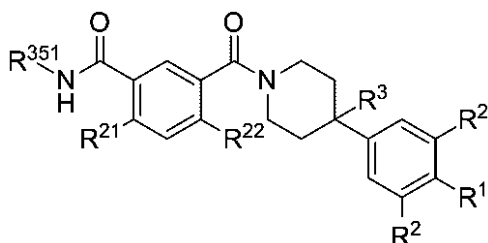
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 3 0 1 2】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 2 3)

線維症遺伝子発現を低下させる方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

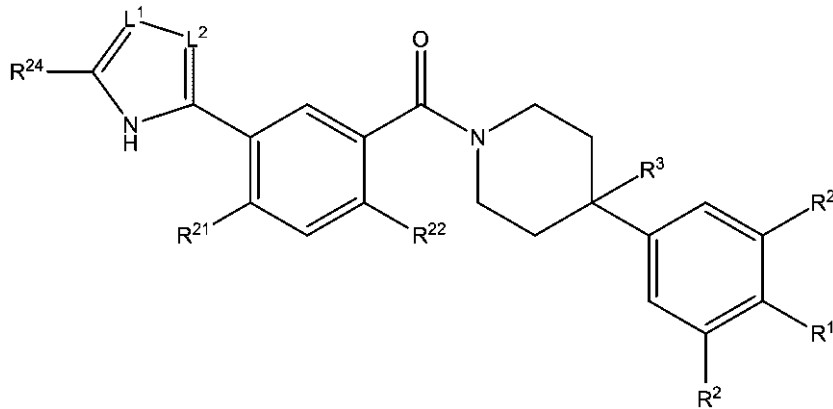
20

30

40

50

【化 3 0 1 3】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

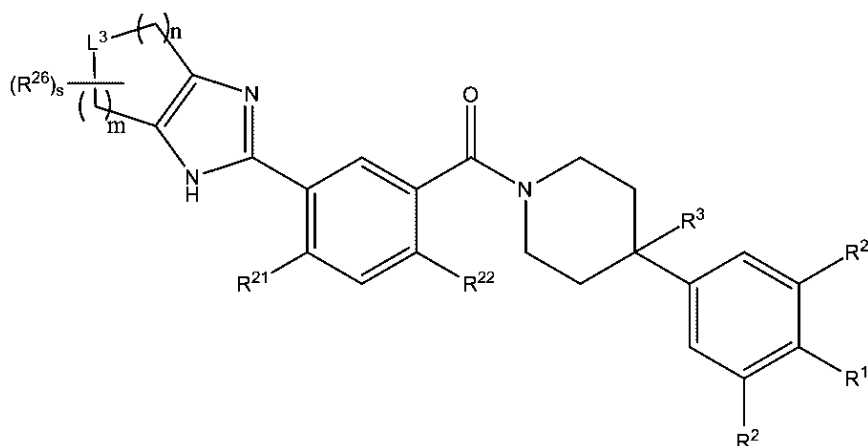
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 3 0 1 4】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

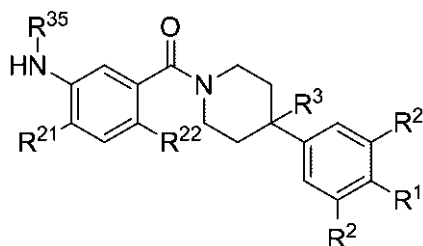
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化3015】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

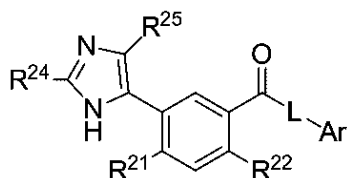
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XI-I)：

【化3016】

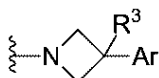


(XI-I)

(式中、

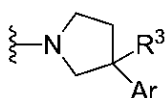
$L-Ar$ は、

【化3017】



40

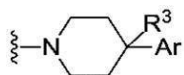
【化3018】



50

または

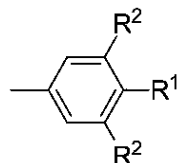
【化 3 0 1 9】



であり；

Ar は、

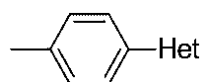
【化 3 0 2 0】



10

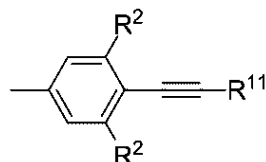
、

【化 3 0 2 1】



、

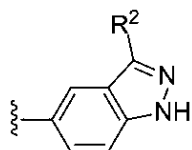
【化 3 0 2 2】



20

、

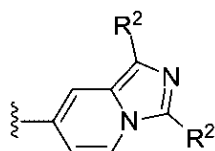
【化 3 0 2 3】



30

または

【化 3 0 2 4】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

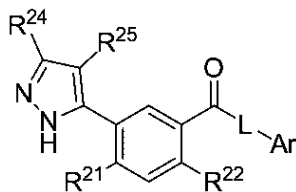
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化3025】

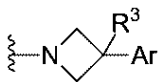


(XIII)

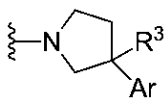
(式中、

$L-Ar$ は、

【化3026】



【化3027】



または

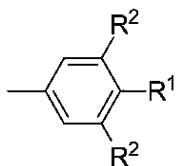
【化3028】



であり；

Ar は、

【化3029】



10

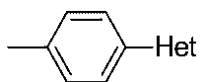
20

30

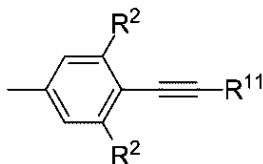
40

50

【化 3 0 3 0】

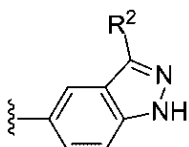


【化 3 0 3 1】



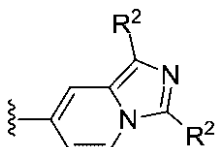
10

【化 3 0 3 2】



または

【化 3 0 3 3】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、-O- (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、-O- (4 ～ 6 員複素環) または -O- (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R¹¹ は、H または -C H₃ であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

各 R²⁴ 及び R²⁵ は、独立して、H、ハロゲン、-C N、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - C N、C₁ ～ C₄ アルキル、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - O H、- (C₁ ～ C₄ アルキル) - N (R²⁴¹)₂、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (C₃ ～ C₅ シクロアルキル)、- (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O_u - (4 ～ 6 員複素環) または - (C₁ ～ C₄ アルキル)_t - O - (C₁ ～ C₄ アルキル) であり、この場合、

40

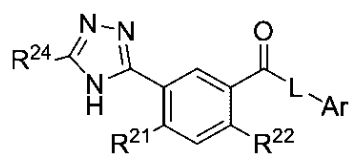
各 t は、独立して、0 または 1 であり；各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R²⁴¹ は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(f) 式 (X I V)：

50

【化 3 0 3 4】



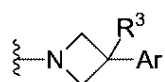
(XIV)

(式中、

L-Arは、

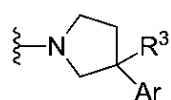
【化 3 0 3 5】

10



—

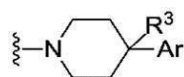
【化 3 0 3 6】



または

20

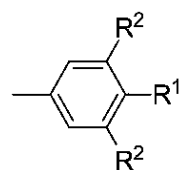
【化 3 0 3 7】



であり；

Arは、

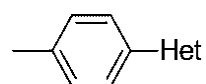
【化 3 0 3 8】



30

—

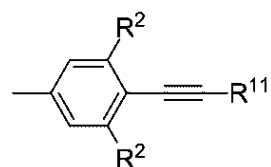
【化 3 0 3 9】



—

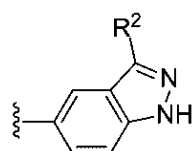
【化 3 0 4 0】

40



—

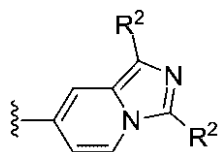
【化 3 0 4 1】



50

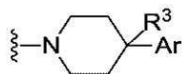
または

【化3042】



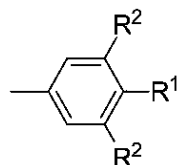
であり、ただし、L-Arが

【化3043】



であるとき、Arは

【化3044】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、H、-CN、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、-O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、-O- (4～6員複素環) または -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは-CH₃であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

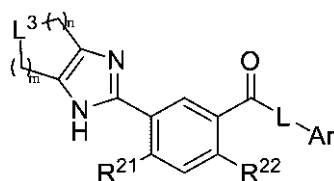
R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -OH、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -N (R^{241})₂、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- (4～6員複素環) または - ($C_1 \sim C_4$ アルキル) -O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各 R^{241} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(g) 式(XV)：

【化3045】



(XV)

(式中、

L^3 は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC(O)R⁵⁰-または-NC(O)OR⁵⁰-であり、この場合、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$

10

20

30

40

50

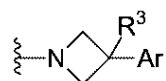
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

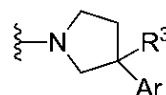
L-Arは、

【化3046】



—

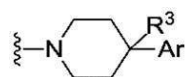
【化3047】



10

または

【化3048】

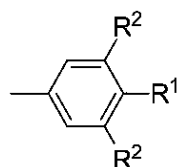


であり；

20

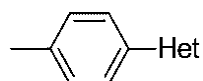
Arは、

【化3049】



—

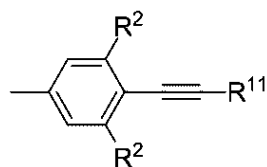
【化3050】



30

—

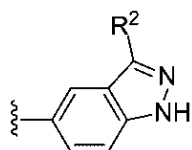
【化3051】



40

—

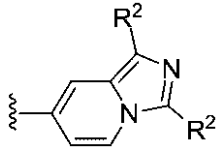
【化3052】



または

50

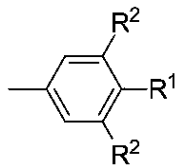
【化 3 0 5 3】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 3 0 5 4】

であるとき、 Ar は

【化 3 0 5 5】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

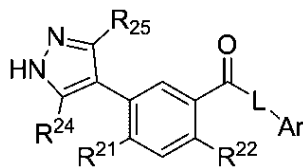
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 3 0 5 6】

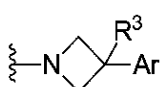


(XVI)

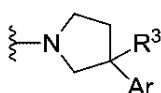
(式中、

 $L-Ar$ は、

【化 3 0 5 7】



【化 3 0 5 8】



10

20

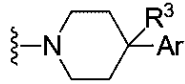
30

40

50

または

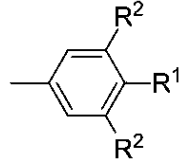
【化 3 0 5 9】



であり；

Ar は、

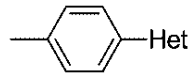
【化 3 0 6 0】



10

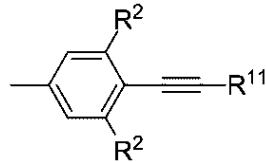
、

【化 3 0 6 1】



、

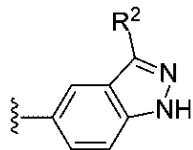
【化 3 0 6 2】



20

、

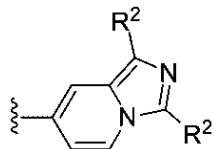
【化 3 0 6 3】



30

または

【化 3 0 6 4】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

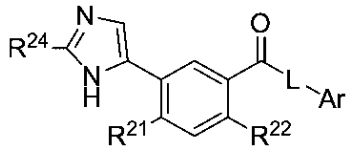
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化3065】



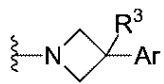
10

(XVII)

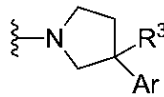
(式中、

$L-Ar$ は、

【化3066】



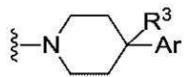
【化3067】



20

または

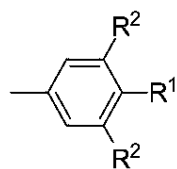
【化3068】



であり；

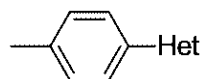
Ar は、

【化3069】



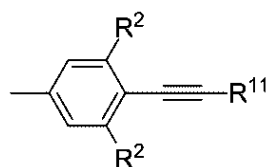
30

【化3070】



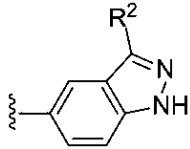
40

【化3071】



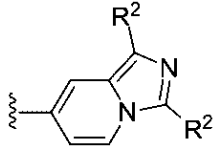
50

【化 3 0 7 2】



または

【化 3 0 7 3】



10

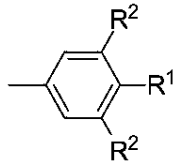
であり、ただし、L-Arが

【化 3 0 7 4】



であるとき、Arは

【化 3 0 7 5】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）ₜ-Oᵤ-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）ₜ-Oᵤ-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

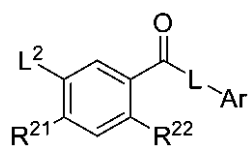
tは、0または1であり；uは、0または1であり；ただし、uが1であるとき、tは1であり；R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVII I）：

50

【化 3 0 7 6】

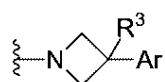


(XVIIII)

(式中、

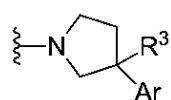
L-Arは、

【化 3 0 7 7】



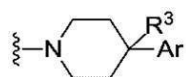
—

【化 3 0 7 8】



または

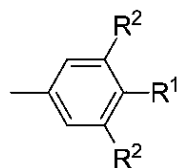
【化 3 0 7 9】



であり；

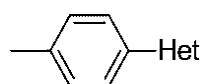
Arは、

【化 3 0 8 0】



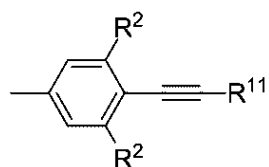
—

【化 3 0 8 1】



—

【化 3 0 8 2】



—

10

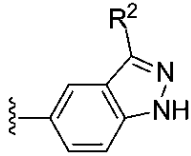
20

30

40

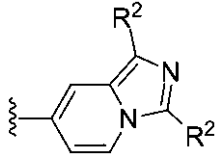
50

【化 3 0 8 3】



または

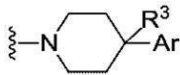
【化 3 0 8 4】



10

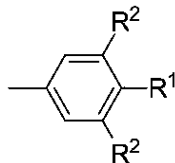
であり、ただし、L-Arが

【化 3 0 8 5】



であるとき、Arは

【化 3 0 8 6】



20

ではなく；

L²は、-NHR³⁵または-C(O)NHR³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-(C₃～C₅シクロアルキル)、-O-(4～6員複素環)、-O-(C₁～C₄アルキル)であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

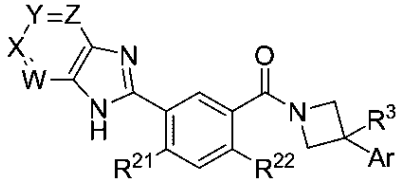
40

R³⁵は、-C(O)R³⁵¹、-C(O)NHR³⁵¹、C(O)OR³⁵¹またはS(O)₂R³⁵¹であり、この場合、R³⁵¹は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k)式(XIX)：

50

【化 3 0 8 7】



(X I X)

(式中、

各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

10

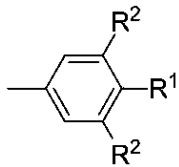
各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

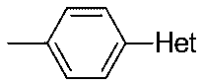
Arは、

【化 3 0 8 8】

20

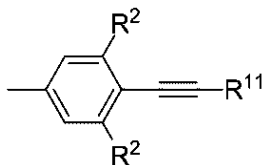


【化 3 0 8 9】



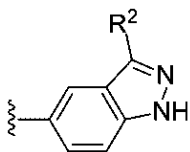
30

【化 3 0 9 0】



【化 3 0 9 1】

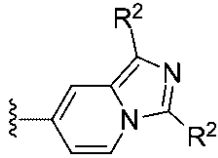
40



または

50

【化3092】



であり；

H e tは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

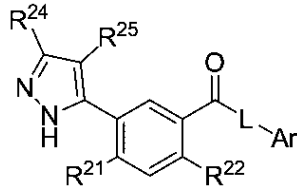
R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(L)式(X X)：

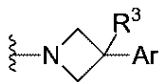
20

【化3093】

(X X)(式中、L-Arは、

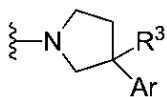
30

【化3094】



—

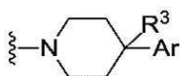
【化3095】



40

または

【化3096】

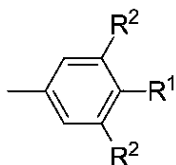


であり；

Arは、

50

【化3097】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

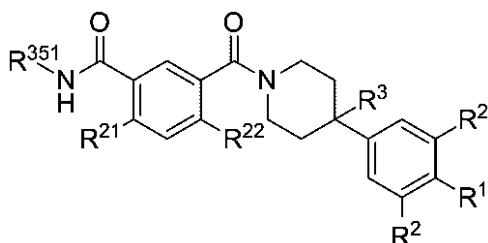
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化3098】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目24)

皮膚線維症を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

(a) 式 (IX)

10

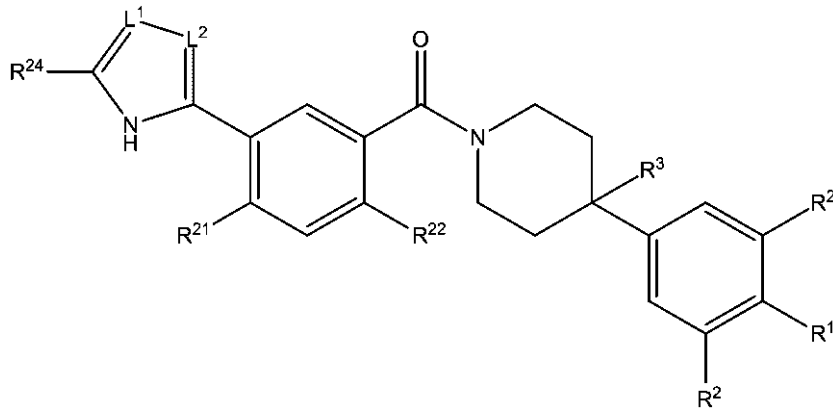
20

30

40

50

【化 3 0 9 9】



10

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1であり；

30

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} またはNであり；

L^2 は、CHまたはNであり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも1つは、Nであり；

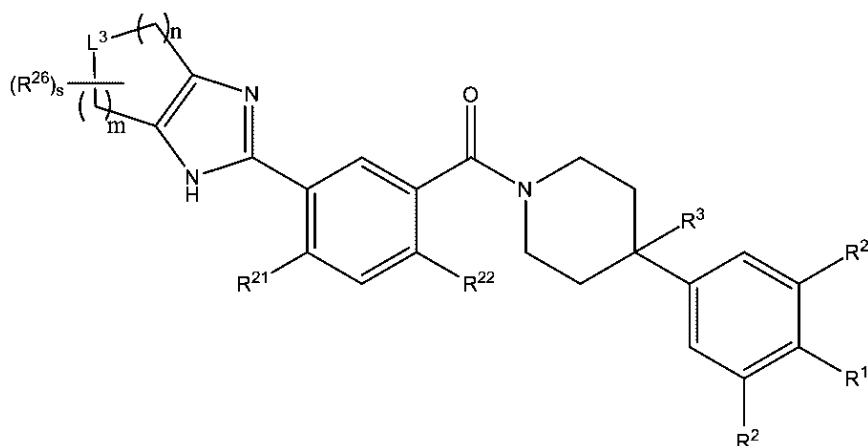
R^{23} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(b) 式(X)：

40

50

【化 3 1 0 0】



10

(X)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

20

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、Oまたは NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

30

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキルであり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

n は、1、2または3であり；

m は、1または2であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

40

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、または $-C(O)-N(R^{501})_2$ であり、この場合、

t は、0または1であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

s は、0、1または2であり；

各 R^{601} 及び R^{501} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルで

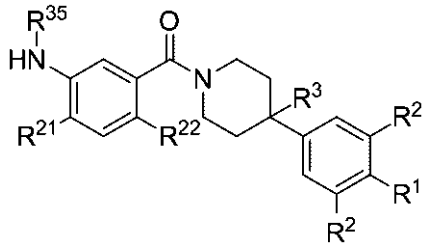
50

あり；

ここで、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、 R^{26} 、 R^{60} 、 R^{50} 、 R^{501} 及び R^{601} のうちの2つは、2つの R^{26} 、2つの R^{60} 、2つの R^{50} 、2つの R^{501} または2つの R^{601} であってよい）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(c) 式 (VI-J)

【化3101】



10

(VI-J)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

20

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

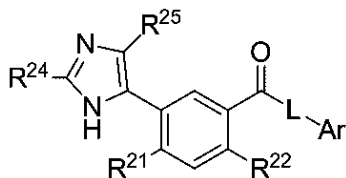
R^{35} は、 $-C(O)-R^{351}$ 、 $-C(O)-NHR^{351}$ 、 $-C(O)-O-R^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

30

(d) 式 (XII)：

【化3102】

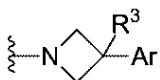


(XII)

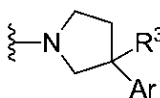
(式中、

$L-Ar$ は、

【化3103】



【化3104】



40

50

または

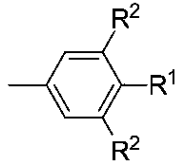
【化 3 1 0 5】



であり；

Ar は、

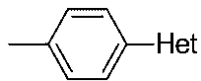
【化 3 1 0 6】



10

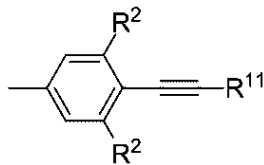
、

【化 3 1 0 7】



、

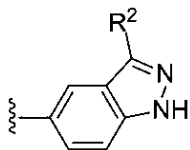
【化 3 1 0 8】



20

、

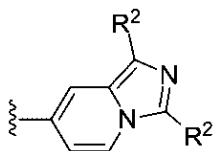
【化 3 1 0 9】



30

または

【化 3 1 1 0】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、HまたはFであり；

R¹¹ は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{ 員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり；

u は、0 または 1 であり；

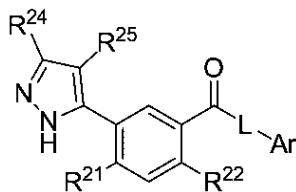
ただし、 u が1であるとき、 t は1であり；

各 R^{241} は、独立して、H または $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(e) 式 (XIII)：

【化3111】

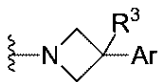


(XIII)

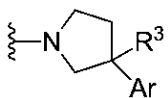
(式中、

$L-Ar$ は、

【化3112】



【化3113】



または

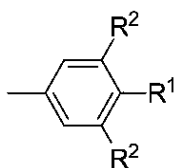
【化3114】



であり；

Ar は、

【化3115】



10

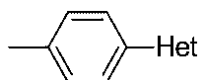
20

30

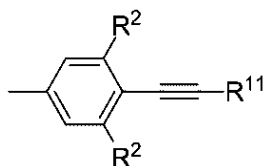
40

50

【化 3 1 1 6】

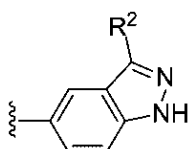


【化 3 1 1 7】



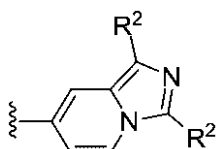
10

【化 3 1 1 8】



または

【化 3 1 1 9】



20

であり；

H e t は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、－C N、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、－O－（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、－O－（4 ～ 6 員複素環）または－O－（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも－C N でもハロゲンでもないとき、R¹ は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁ ～ C₄ アルキルであり；R³ は、H または F であり；R^{1 1} は、H または－C H₃ であり；

R^{2 1} は、H、ハロゲン、C₁ ～ C₄ アルキル、C₃ ～ C₅ シクロアルキルまたは 4 ～ 6 員複素環であり；

R^{2 2} は、H、ハロゲンまたは C₁ ～ C₂ アルキルであり；

各 R^{2 4} 及び R^{2 5} は、独立して、H、ハロゲン、－C N、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－C N、C₁ ～ C₄ アルキル、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－O H、－（C₁ ～ C₄ アルキル）－N（R^{2 4 1}）、₂、－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O_u－（C₃ ～ C₅ シクロアルキル）、_t、－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O_u－（4 ～ 6 員複素環）または－（C₁ ～ C₄ アルキル）_t－O－（C₁ ～ C₄ アルキル）であり、この場合、

40

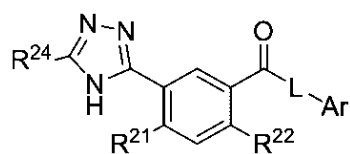
各 t は、独立して、0 または 1 であり；各 u は、独立して、0 または 1 であり；

各 R^{2 4 1} は、独立して、H または C₁ ～ C₂ アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（f）式（X I V）：

50

【化 3 1 2 0】



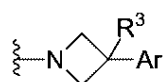
(XIV)

(式中、

L-Arは、

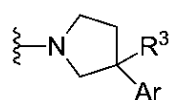
【化 3 1 2 1】

10



—

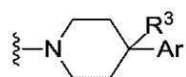
【化 3 1 2 2】



または

20

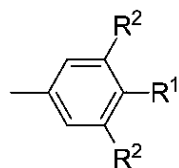
【化 3 1 2 3】



であり；

Arは、

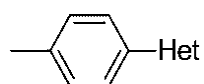
【化 3 1 2 4】



30

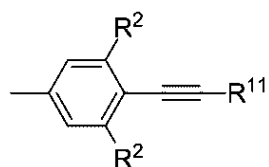
—

【化 3 1 2 5】



—

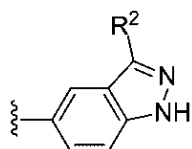
【化 3 1 2 6】



40

—

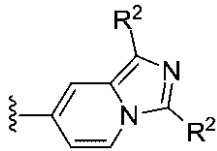
【化 3 1 2 7】



50

または

【化 3 1 2 8】



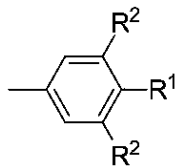
であり、ただし、L-Arが

【化 3 1 2 9】



であるとき、Arは

【化 3 1 3 0】



ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

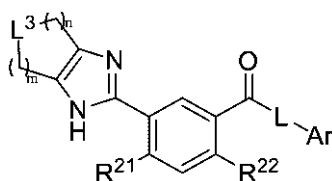
R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）-O-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

各tは、独立して、0または1であり；

各R²⁴¹は、独立して、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

（g）式（XV）：

【化 3 1 3 1】



（XV）

（式中、

L³は、-CH₂-、-CHR⁵⁰-、-O-、-NR⁵⁰-、-NC（O）R⁵⁰-または-NC（O）OR⁵⁰-であり、この場合、R⁵⁰は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₅

10

20

30

40

50

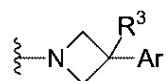
シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり、ただし、 $n + m \geq 3$ であり；

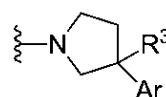
L-Arは、

【化3132】



—

【化3133】



10

または

【化3134】

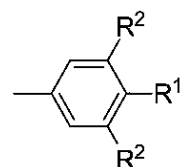


であり；

20

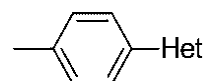
Arは、

【化3135】



—

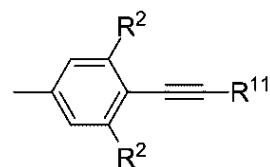
【化3136】



30

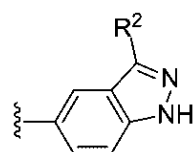
—

【化3137】



—

【化3138】

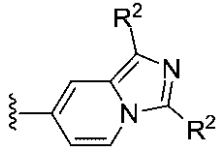


40

または

50

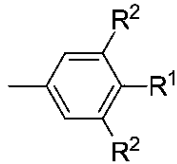
【化 3 1 3 9】

であり、ただし、 $L-Ar$ が

【化 3 1 4 0】

であるとき、 Ar は

【化 3 1 4 1】



ではなく；

 Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R^1 は、 H 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

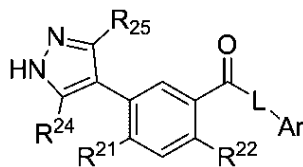
各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； R^3 は、 H または F であり； R^{11} は、 H または $-CH_3$ であり；

R^{21} は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、 H 、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである) もしくはその薬学的に許容される塩；または

(h) 式 (XVI)：

【化 3 1 4 2】

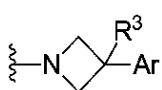


(XVI)

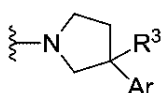
(式中、

 $L-Ar$ は、

【化 3 1 4 3】



【化 3 1 4 4】



10

20

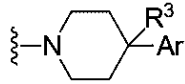
30

40

50

または

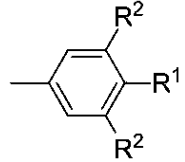
【化 3 1 4 5】



であり；

Ar は、

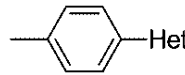
【化 3 1 4 6】



10

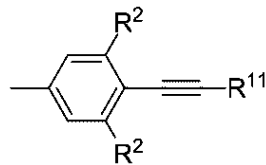
、

【化 3 1 4 7】



、

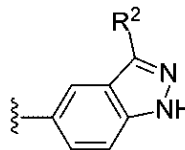
【化 3 1 4 8】



20

、

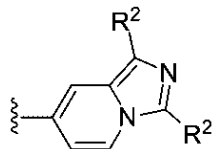
【化 3 1 4 9】



30

または

【化 3 1 5 0】



であり；

Het は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；

R³は、HまたはFであり；

R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

40

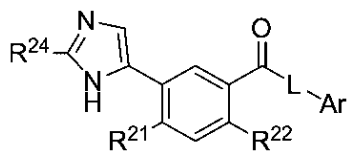
50

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} 及び R^{25} のそれぞれは、独立して、H、 $-C_1 \sim C_4$ アルキルまたはハロゲンである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(i) 式 (XVII)：

【化3151】



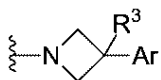
10

(XVII)

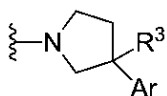
(式中、

$L-Ar$ は、

【化3152】



【化3153】



20

または

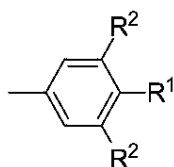
【化3154】



であり；

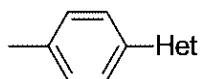
Ar は、

【化3155】



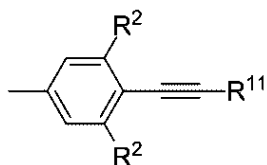
30

【化3156】



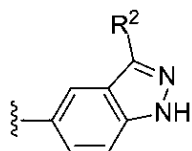
40

【化3157】



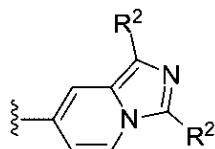
50

【化 3 1 5 8】



または

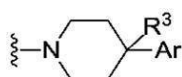
【化 3 1 5 9】



10

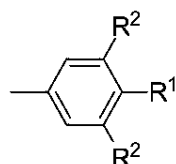
であり、ただし、L-Arが

【化 3 1 6 0】



であるとき、Arは

【化 3 1 6 1】



20

ではなく；

Hetは、5～6員ヘテロアリアルであり；

R¹は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）または-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹がHでも-CNでもハロゲンでもないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

30

各R²は、独立して、水素、ハロゲンまたはC₁～C₄アルキルであり；R³は、HまたはFであり；R¹¹は、Hまたは-CH₃であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²²は、H、ハロゲンまたはC₁～C₂アルキルであり；

R²⁴は、H、C₁～C₄アルキル、-（C₁～C₄アルキル）-OH、-（C₁～C₄アルキル）-N（R²⁴¹）₂、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（C₃～C₅シクロアルキル）、-（C₁～C₄アルキル）_t-O_u-（4～6員複素環）または-（C₁～C₄アルキル）-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、

40

tは、0または1であり；

uは、0または1であり；

ただし、uが1であるとき、tは1であり；

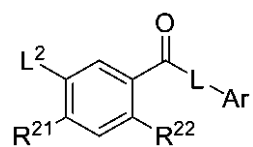
R²⁴¹は、HまたはC₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容され得る塩；

または

（j）式（XVII I）：

50

【化 3 1 6 2】

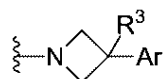


(XVII I)

(式中、

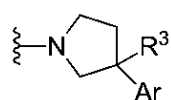
L-Arは、

【化 3 1 6 3】



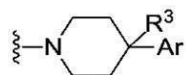
—

【化 3 1 6 4】



または

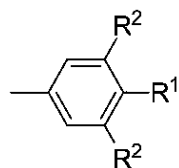
【化 3 1 6 5】



であり；

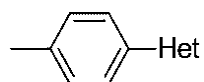
Arは、

【化 3 1 6 6】



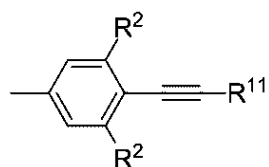
—

【化 3 1 6 7】



—

【化 3 1 6 8】



—

10

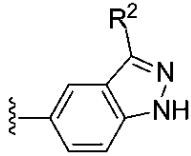
20

30

40

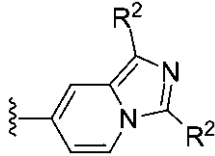
50

【化 3 1 6 9】



または

【化 3 1 7 0】



10

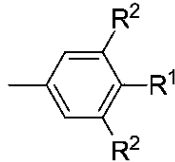
であり、ただし、L-Arが

【化 3 1 7 1】



であるとき、Arは

【化 3 1 7 2】



20

ではなく；

L^2 は、 $-NHR^{35}$ または $-C(O)NHR^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールであり；

Hetは、5～6員ヘテロアリールであり；

30

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-(4 \sim 6$ 員複素環)、 $-O-(C_1 \sim C_4$ アルキル)であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{11} は、Hまたは $-CH_3$ であり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

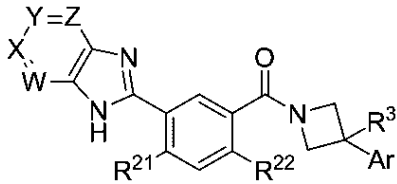
40

R^{35} は、 $-C(O)R^{351}$ 、 $-C(O)NHR^{351}$ 、 $C(O)OR^{351}$ または $S(O)_2R^{351}$ であり、この場合、 R^{351} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、4～6員複素環、アリールまたはヘテロアリールである)もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(k) 式 (XIX)：

50

【化 3 1 7 3】



(X I X)

(式中、

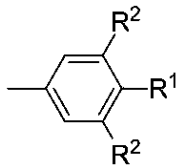
各W、X、Y及びZは、独立して、 $-N-$ または $-CR^{26}-$ であり、ただし、W、X、Y及びZのうち、 $-N-$ であるのは2つ以下であり；

各 R^{26} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、 $-N(R^{27})_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ であり；

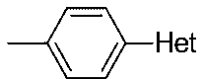
各 R^{27} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、あるいは、 R^{27} は、両方とも $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、それらが結合しているNと一緒に互いに連結して、3～6員環を形成し、この場合、環は、環員の1つとして1つの酸素原子を必要に応じて含み、

Arは、

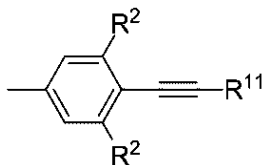
【化 3 1 7 4】



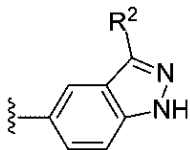
【化 3 1 7 5】



【化 3 1 7 6】



【化 3 1 7 7】



または

10

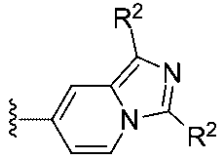
20

30

40

50

【化 3 1 7 8】



であり；

H e t は、5～6員ヘテロアリールであり；

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、-O-（C₃～C₅シクロアルキル）、-O-（4～6員複素環）、-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹ が H でも -CN でも ハロゲン でも ない とき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

10

各 R² は、独立して、水素、ハロゲンまたは C₁～C₄アルキルであり；

R³ は、H または F であり；

R¹¹ は、H または -CH₃ であり；

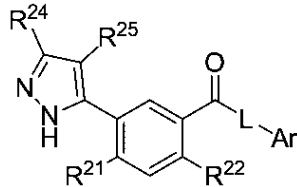
R²¹ は、H、ハロゲン、C₁～C₄アルキル、C₃～C₅シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

R²² は、H、ハロゲンまたは C₁～C₂アルキルである）もしくはその薬学的に許容される塩；または

(L) 式 (XX)：

20

【化 3 1 7 9】



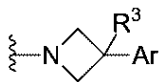
(XX)

(式中、

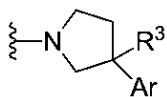
L-Ar は、

30

【化 3 1 8 0】



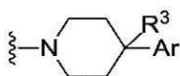
【化 3 1 8 1】



40

または

【化 3 1 8 2】

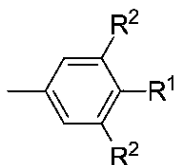


であり；

Ar は、

50

【化 3 1 8 3】



であり；

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ (4～6員複素環) または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) であり、この場合、 R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^3 は、HまたはFであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環であり；

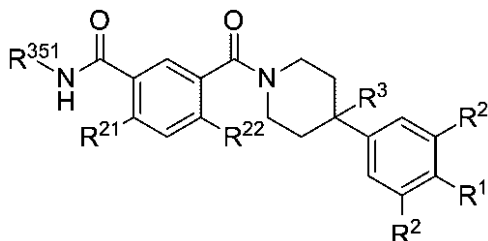
R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル) $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ (4～6員複素環) であり、この場合、 R^{24} は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されており；

R^{25} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 R^{25} は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている) もしくはその薬学的に許容され得る塩；または

(m) 式 (XI)：

【化 3 1 8 4】



(XI)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である) もしくはその薬学的に許容され得る塩の式を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法。

(項目 2 5)

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (IX)、(X)、(XII)、(XIV)、(XV) または (XX) を有する、項目 1 3～2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (IX) を有する、項目 13～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (X) を有する、項目 13～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 28)

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XII) を有する、項目 13～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 29)

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XIV) を有する、項目 13～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 30)

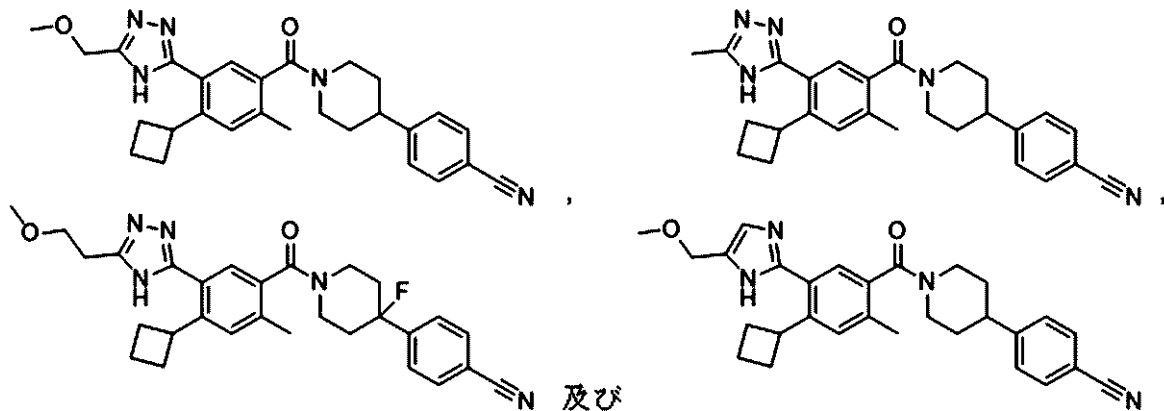
前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XV) を有する、項目 13～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 31)

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、式 (XX) を有する、項目 13～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 32)

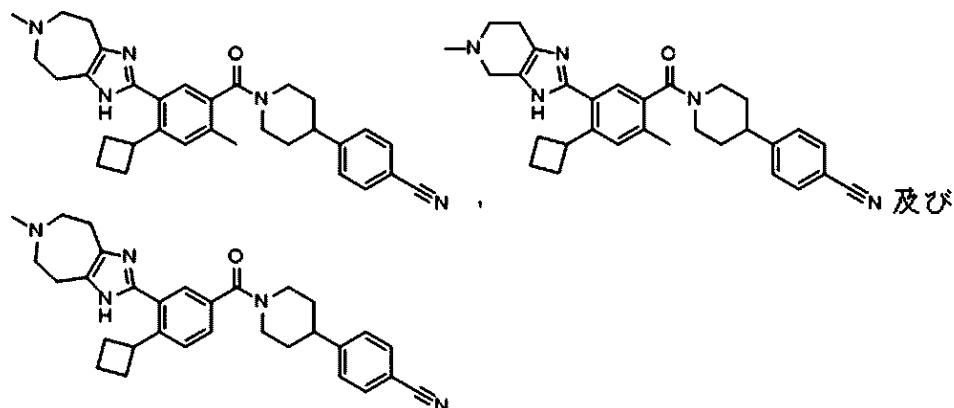
前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、
【化 3185】



から選択される、項目 13～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 33)

前記脂肪酸シンターゼ阻害剤が、
【化 3186】



10

20

30

40

50

から選択される、項目 13～24 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 34)

前記疾患または状態が、家族性地中海熱 (F M F)、化膿性関節炎、壊疽性膿皮症、ざ瘡 (P A P A)、クリオピリン関連周期熱症候群 (C A P S)、高 I g D 症候群 (H I D S)、成人及び若年スチル病、シュニッツラー症候群、T N F 受容体関連周期性症候群 (T R A P S)、ブラウ症候群、スウィート症候群、I L - 1 受容体拮抗分子欠損症 (D I R A)、再発性特発性心膜炎、マクロファージ活性化症候群 (M A S)、蕁麻疹様血管炎、抗合成酵素症候群、再発性軟骨炎、ベーチェット病、エルドハイム・チェスター症候群 (組織球症)、滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨化症、骨炎 (S A P H O)、関節リウマチ、周期熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節炎症候群 (P F A P A)、尿酸結晶性関節炎 (痛風)、2 型糖尿病、くすぶり型多発性骨髄腫、心筋梗塞後心不全、骨関節炎、輸血関連急性肺障害、人工呼吸器誘発肺損傷、特発性を含む肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、ならびに喘息から選択される、項目 19 に記載の方法。

10

(項目 35)

前記疾患または状態が、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、喘息、腫瘍形成及び移植拒絶反応から選択される、項目 20 または 21 に記載の方法。

(項目 36)

前記上昇したヘルパー T 細胞が、T_h1、T_h2、T_h9 または T_h17 である、項目 20 に記載の方法。

20

(項目 37)

前記上昇したヘルパー T 細胞が、T₁₇ である、項目 36 に記載の方法。

(項目 38)

T_{reg} 細胞が抑制されている、項目 21 に記載の方法。

(項目 39)

前記非アルコール性脂肪性肝炎を処置することが、確立された非アルコール性脂肪性肝炎の少なくとも 1 つの症状を逆転させることを含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 40)

前記非アルコール性脂肪性肝炎を処置することが、非アルコール性脂肪性肝炎の少なくとも 1 つの症状の進行を防ぐことを含む、項目 13 に記載の方法。

30

(項目 41)

前記症状が、A S T レベルの上昇、A L T レベルの上昇、肝臓トリグリセリドレベルの上昇、コレステロールレベルの上昇、肝脂肪化、肝炎症、肝臓風船化、肝線維化及び N A F L D 活動性スコアから選択される、項目 39 または 40 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0129】

【図 1】F A S N 阻害と H C V 阻害との相関関係を例証するものである。

【図 2】ビヒクルまたは 10 m g / k g の化合物 364 A で処置した C 57 B L / 6 N C r S i m マウスから得た、オイルレッド O またはマッソン染色による肝臓組織試料の画像を示す。結果は、F A S N 阻害剤である化合物 364 A の処置が脂肪症の発現を阻害したことを示している。

40

【図 3】ビヒクル 28 日間、ビヒクル 57 日間またはビヒクル 28 日間に続いて 10 m g / k g の化合物 364 A で 29 日間処置した C 57 B L / 6 J マウスから得た、オイルレッド O 染色による肝臓組織試料の画像を示す。結果は、F A S N 阻害剤である化合物 364 A の処置が肝脂肪化の発現を阻害したことを示している。

【図 4】未処置ラット、及びビヒクル、60 m g / k g の化合物 6 B または 100 m g / k g の化合物 6 B で処置したラットの I L - 1 β レベルを示すグラフである。結果は、化合物 6 B による処置が、絶食ラットへの給餌後の血清中 I L - 1 β ベータレベルを低下させることを示している。

【図 5】ビヒクル、60 m g / k g の化合物 6 B または 100 m g / k g の化合物 6 B で

50

処置したラットのIL-1 β レベルを示すグラフである。結果は、化合物6Bによる処置が、絶食ラットへの給餌から22時間後の血清中IL-1 β レベルを低下させることを示している。

【図6A】高脂肪食を14日間与えた後、ビヒクル、3mg/kgの化合物364Aまたは10mg/kgの化合物364Aで処置したマウスのIL-1 β レベルを示すグラフである。

【図6B】高脂肪食を37日間与えた後、ビヒクル、3mg/kgの化合物364Aまたは10mg/kgの化合物364Aで処置したマウスのIL-1 β レベルを示すグラフである。化合物364Aで処置したマウスは、ビヒクル投与を受けたマウスと比較して、14日と37日の両方で、食餌の再導入前と摂食後の両方で、IL-1 β レベルが低下した。

10

【図7】図7Aは、ビヒクルまたは10 μ Mの化合物242Aで処置したときの、刺激なしまたはリポ多糖(LPS)もしくはリポタイコ酸(LTA)による刺激から24時間後におけるヒトPBMCからのIL-1 β 分泌レベルを示すグラフである。図7Bは、ビヒクルまたは10 μ Mの化合物242Aで処置したときの、刺激なしまたはリポ多糖(LPS)もしくはリポタイコ酸(LTA)による刺激から24時間後におけるヒト単球からのIL-1 β 分泌レベルを示すグラフである。単球では、化合物242A処置は、LTA刺激に起因するIL-1 β レベルを低下させたが、LPS刺激後にはわずかな低下しか観察されなかった。PBMCでは、化合物242A処置は、LTAとLPSの両方の刺激に起因するIL-1 β レベルを低下させた。

20

【図8】図8A及び8Bは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物364Aで処置したマウスT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。4日間のTh17分化条件によるマウスCD4+ナイーブT細胞のFASN阻害は、Th17細胞分化を阻害し、Treg分化を刺激する。

【図9A-B】図9A及び9Bは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物364Aで処置したドナー1由来ヒトT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。図9C及び9Dは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物364Aで処置したドナー2由来ヒトT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。4日間のTh17分化条件による2人の異なるドナーから得たヒトCD4+ナイーブT細胞の化合物364AによるFASN阻害は、TH17細胞分化を阻害し、Treg分化を刺激する。

30

【図9C-D】図9A及び9Bは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物364Aで処置したドナー1由来ヒトT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。図9C及び9Dは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物364Aで処置したドナー2由来ヒトT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。4日間のTh17分化条件による2人の異なるドナーから得たヒトCD4+ナイーブT細胞の化合物364AによるFASN阻害は、TH17細胞分化を阻害し、Treg分化を刺激する。

【図10A-B】図10A及び10Bは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物152で処置したドナー1由来ヒトT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。図10C及び10Dは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物152で処置したドナー2由来ヒトT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。4日間のTh17分化条件による2人の異なるドナーから得たヒトCD4+ナイーブT細胞の化合物152によるFASN阻害は、TH17細胞分化を阻害し、Treg分化を刺激する。

40

【図10C-D】図10A及び10Bは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物152で処置したドナー1由来ヒトT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。図10C及び10Dは、ビヒクル(DMSO)または50nMの化合物152で処置したドナー2由来ヒトT細胞のフローサイトメトリー分析の結果を示すプロットである。4日間のTh17分化条件による2人の異なるドナーから得たヒトCD4+ナイ

50

ープT細胞の化合物152によるFASN阻害は、TH₁₇細胞分化を阻害し、Treg分化を刺激する。

【図11】実施例10の試験デザイン及び化合物364Aとピルフェニドンの投与群に関する概略図である。

【図12A】化合物364A及び／またはピルフェニドンを投与した処置に応じた血漿中アラニンアミノ基転移酵素（ALT）のプロットである。

【図12B】化合物364A及び／またはピルフェニドンを投与した処置に応じた血漿中アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）のプロットである。

【図12C】化合物364A及び／またはピルフェニドンを投与した処置に応じた血漿中総コレステロール（TC）のプロットである。

10

【図13】図13Aは、化合物364A及び／またはピルフェニドンを投与した処置に応じた肝臓トリグリセリドのプロットである。図13Bは、化合物364A及び／またはピルフェニドンを投与した処置に応じた肝臓コレステロールのプロットである。

【図14A-B】図14Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝脂肪化の変化のプロットである。図14Bは、化合物364Aを投与した後の肝脂肪化の変化のプロットである。図14Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝脂肪化の変化のプロットである。図14Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝脂肪化の変化のプロットである。

【図14C-D】図14Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝脂肪化の変化のプロットである。図14Bは、化合物364Aを投与した後の肝脂肪化の変化のプロットである。図14Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝脂肪化の変化のプロットである。図14Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝脂肪化の変化のプロットである。

20

【図15A-B】図15Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝炎症の変化のプロットである。図15Bは、化合物364Aを投与した後の肝炎症の変化のプロットである。図15Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝炎症の変化のプロットである。図15Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝炎症の変化のプロットである。

【図15C-D】図15Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝炎症の変化のプロットである。図15Bは、化合物364Aを投与した後の肝炎症の変化のプロットである。図15Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝炎症の変化のプロットである。図15Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝炎症の変化のプロットである。

30

【図16A-B】図16Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝臓風船化の変化のプロットである。図16Bは、化合物364Aを投与した後の肝臓風船化の変化のプロットである。図16Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝臓風船化の変化のプロットである。図16Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝臓風船化の変化のプロットである。

【図16C-D】図16Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝臓風船化の変化のプロットである。図16Bは、化合物364Aを投与した後の肝臓風船化の変化のプロットである。図16Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝臓風船化の変化のプロットである。図16Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝臓風船化の変化のプロットである。

40

【図17A-B】図17Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝線維化の変化のプロットである。図17Bは、化合物364Aを投与した後の肝線維化の変化のプロットである。図17Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝線維化の変化のプロットである。図17Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝線維化の変化のプロットである。

【図17C-D】図17Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝線維化の変化のプロットである。図17Bは、化合物364Aを投与した後の肝線維化の変化のプロットである。図17Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝線維化の変化のプロットである。図17Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝線維化の変化のプロットである。

50

る。

【図18A-B】図18Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝臓NAFLD活動性スコア（NAS）の変化のプロットである。図18Bは、化合物364Aを投与した後の肝臓NAFLD活動性スコア（NAS）の変化のプロットである。図18Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝臓NAFLD活動性スコア（NAS）の変化のプロットである。図18Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝臓NAFLD活動性スコア（NAS）の変化のプロットである。

【図18C-D】図18Aは、ビヒクル（対照）を投与した後の肝臓NAFLD活動性スコア（NAS）の変化のプロットである。図18Bは、化合物364Aを投与した後の肝臓NAFLD活動性スコア（NAS）の変化のプロットである。図18Cは、ピルフェニドンを投与した後の肝臓NAFLD活動性スコア（NAS）の変化のプロットである。図18Dは、化合物364A及びピルフェニドンを投与した後の肝臓NAFLD活動性スコア（NAS）の変化のプロットである。

10

【図19】ビヒクル（対照）、化合物364A、ピルフェニドン、または化合物364Aとピルフェニドンを投与した後の肝臓コラーゲン遺伝子発現の変化のプロットである。

【図20】ビヒクル（対照）、化合物364A、ピルフェニドン、または化合物364Aとピルフェニドンを投与した後の肝臓生検の遺伝子解析による肝臓コラーゲン遺伝子発現の変化の2Dプロットである。

【図21】実施例11の試験デザイン及び投与群に関する概略図である。

【図22】実施例11における化合物364Aの用量に応じたマウス皮膚コラーゲン含量の変化のプロットである。

20

【図23A】化合物364Aまたはソラフェニブによる処理後の不死化ヒト肝星細胞（LX-2細胞）における線維症遺伝子の相対的mRNA発現を示す。図23Aは、Col1a1のmRNA発現のプロットである。図23Bは、αSMAのmRNA発現のプロットである。図23Cは、βPDGFRのmRNA発現のプロットである。図23Dは、TGFβR1のmRNA発現のプロットである。図23Eは、TIMP1のmRNA発現のプロットである。図23Fは、TIMP2のmRNA発現のプロットである。図23Gは、MMP2のmRNA発現のプロットである。

【図23B】化合物364Aまたはソラフェニブによる処理後の不死化ヒト肝星細胞（LX-2細胞）における線維症遺伝子の相対的mRNA発現を示す。図23Aは、Col1a1のmRNA発現のプロットである。図23Bは、αSMAのmRNA発現のプロットである。図23Cは、βPDGFRのmRNA発現のプロットである。図23Dは、TGFβR1のmRNA発現のプロットである。図23Eは、TIMP1のmRNA発現のプロットである。図23Fは、TIMP2のmRNA発現のプロットである。図23Gは、MMP2のmRNA発現のプロットである。

30

【図23C】化合物364Aまたはソラフェニブによる処理後の不死化ヒト肝星細胞（LX-2細胞）における線維症遺伝子の相対的mRNA発現を示す。図23Aは、Col1a1のmRNA発現のプロットである。図23Bは、αSMAのmRNA発現のプロットである。図23Cは、βPDGFRのmRNA発現のプロットである。図23Dは、TGFβR1のmRNA発現のプロットである。図23Eは、TIMP1のmRNA発現のプロットである。図23Fは、TIMP2のmRNA発現のプロットである。図23Gは、MMP2のmRNA発現のプロットである。

40

【図23D】化合物364Aまたはソラフェニブによる処理後の不死化ヒト肝星細胞（LX-2細胞）における線維症遺伝子の相対的mRNA発現を示す。図23Aは、Col1a1のmRNA発現のプロットである。図23Bは、αSMAのmRNA発現のプロットである。図23Cは、βPDGFRのmRNA発現のプロットである。図23Dは、TGFβR1のmRNA発現のプロットである。図23Eは、TIMP1のmRNA発現のプロットである。図23Fは、TIMP2のmRNA発現のプロットである。図23Gは、MMP2のmRNA発現のプロットである。

【図23E】化合物364Aまたはソラフェニブによる処理後の不死化ヒト肝星細胞（L

50

X-2細胞)における線維症遺伝子の相対的mRNA発現を示す。図23Aは、Col1a1のmRNA発現のプロットである。図23Bは、 α SMAのmRNA発現のプロットである。図23Cは、 β PDGFRのmRNA発現のプロットである。図23Dは、TGFB β 1のmRNA発現のプロットである。図23Eは、TIMP1のmRNA発現のプロットである。図23Fは、TIMP2のmRNA発現のプロットである。図23Gは、MMP2のmRNA発現のプロットである。

【図23F】化合物364Aまたはソラフェニブによる処理後の不死化ヒト肝星細胞(LX-2細胞)における線維症遺伝子の相対的mRNA発現を示す。図23Aは、Col1a1のmRNA発現のプロットである。図23Bは、 α SMAのmRNA発現のプロットである。図23Cは、 β PDGFRのmRNA発現のプロットである。図23Dは、TGFB β 1のmRNA発現のプロットである。図23Eは、TIMP1のmRNA発現のプロットである。図23Fは、TIMP2のmRNA発現のプロットである。図23Gは、MMP2のmRNA発現のプロットである。

【図23G】化合物364Aまたはソラフェニブによる処理後の不死化ヒト肝星細胞(LX-2細胞)における線維症遺伝子の相対的mRNA発現を示す。図23Aは、Col1a1のmRNA発現のプロットである。図23Bは、 α SMAのmRNA発現のプロットである。図23Cは、 β PDGFRのmRNA発現のプロットである。図23Dは、TGFB β 1のmRNA発現のプロットである。図23Eは、TIMP1のmRNA発現のプロットである。図23Fは、TIMP2のmRNA発現のプロットである。図23Gは、MMP2のmRNA発現のプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0130】

本開示は、脂質合成の新規複素環式モジュレーターを提供することにより、対象におけるFASN機能の調節不全を特徴とする状態、例えば、ウイルス感染症、がん及び代謝障害の処置の欠陥に対処する。

【0131】

一定の態様において、本開示は、ウイルス感染症の処置のための組成物及び方法を提供する。一般に、ウイルス感染症の処置のための本組成物及び方法は、脂肪酸合成経路の変調に関する。この脂肪酸合成経路は、宿主細胞へのウイルスの複製に参与する。本発明は、ウイルス感染症、例えば、C型肝炎感染症、黄熱病感染症及びヒトライノウイルス感染症、または脂肪酸合成経路を標的にする任意のウイルスの処置のための方法を具体化する。

【0132】

一定の態様において、本開示は、がんの処置のための組成物及び方法を提供する。脂肪酸シンターゼは、脂肪酸生合成における初期反応である、マロニル-CoAの長鎖脂肪酸への変換に参与する。脂肪酸シンターゼは、多くのがん細胞において過発現される。いずれの特定の理論にも縛られるものではないが、脂肪酸シンターゼ発現または脂肪酸シンターゼ活性の阻害は、がん細胞の増殖を選択的に抑制し、がん細胞の細胞死を誘導し、正常細胞への毒性がほとんどないということが仮定される。

【0133】

更に、本開示は、ウイルスによって標的にされる宿主細胞標的を変調するための化合物及び方法を提供する。宿主細胞標的のかかる変調は、宿主細胞標的の活性化を含むこともあれば、阻害を含むこともある。したがって、非ウイルスタンパク質、例えば、宿主細胞タンパク質、例えば、脂肪酸合成経路の成分の活性を変調する化合物、例えば、阻害する化合物を、抗ウイルス医薬品として使用することができる。

【0134】

定義

一価の化学的部分(例えば、アルキル、アリールなど)と呼ばれる化学的部分は、当業者には理解されるように、構造的に許される多価部分も包含する。例えば、「アルキル」部分は、一般に、一価ラジカル(例えば、 CH_3CH_2-)を指すが、適切な状況では「アルキル」部分が二価ラジカル(例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、これは「アルキレン」基と

10

20

30

40

50

等価である)も指すことがある。同様に、二価部分が必要とされる状況下では、用語「アリーール」が対応する二価アリーレン基を指すことは当業者には理解される。

【0135】

全ての原子は、結合形成のためのそれらの正常な原子価数(例えば、炭素は4、Nは3、Oは2、Sは、原子の酸化状態に依存して2、4または6)を有すると解される。ときとして、ある部分を例えば(A)_aB(この場合のaは、0または1である)と定義することがある。そのような場合、aが0であるとき当該部分はBであり、aが1であるとき当該部分はABである。

【0136】

置換基が、同種類の原子または基の数の点で様々であり得る(例えば、アルキル基がC₁、C₂、C₃などであり得る)場合、その反復原子または基の数を範囲(例えば、C₁~C₆アルキル)によって表すことができ、この範囲は、この範囲内の各々の数及びあらゆる数、ならびに任意の部分範囲及び全ての部分範囲を含む。例えば、C₁~C₃アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₁~2、C₁~3及びC₂~3アルキルを含む。

【0137】

「アルカノイル」は、低級アルキル基を置換基として有するカルボニル基を指す。

【0138】

「アルキルアミノ」は、アルキル基によって置換されているアミノ基を指す。

【0139】

「アルコキシ」は、本明細書中で定義するおりのアルキル基によって置換されているO原子、例えば、メトキシ[−OCH₃、C₁アルコキシ]を指す。用語「C₁~6アルコキシ」は、C₁アルコキシ、C₂アルコキシ、C₃アルコキシ、C₄アルコキシ、C₅アルコキシ、C₆アルコキシ、及びこれらの任意の部分範囲を包含する。

【0140】

「アルコキシカルボニル」は、アルコキシ基を置換基として有するカルボニル基を指す。

【0141】

「アルキル」、「アルケニル」及び「アルキニル」は、1~30個の炭素原子、好ましくは1~15個の炭素原子、より好ましくは1~6個の炭素原子を有する、必要に応じて置換されている直鎖及び分枝鎖の脂肪族基を指す。アルキル基の例としては、限定ではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシル、ビニル、アリル、イソブテニル、エチニル及びプロピニルが挙げられる。本明細書において用いる場合の用語「ヘテロアルキル」は、1個以上のヘテロ原子を有するアルキルを企図している。

【0142】

「アルキレン」は、指定数の炭素原子を含有するとともに2つの結合点を有する分枝鎖または非分枝鎖の炭化水素断片である、必要に応じて置換されている二価基を指す。一例は、プロピレン[−CH₂CH₂CH₂−、C₃アルキレン]である。

【0143】

「アミノ」は、−NH₂の基を指す。

【0144】

「アリーール」は、共役パイ電子系を有する少なくとも1つの環を有する、必要に応じて置換されている芳香族基を指し、炭素環式アリーール及びビアリーール基(これらの全てが必要に応じて置換され得る)を含む。フェニル基及びナフチル基が好ましい炭素環式アリーール基である。

【0145】

「アラルキル」または「アリーールアルキル」は、アルキル置換されたアリーール基を指す。アラルキル基の例としては、ブチルフェニル、プロピルフェニル、エチルフェニル、メチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、tert-ブチルフェニルが挙げられる。

【0146】

本明細書において用いる場合の「カルバモイル」は、構造

10

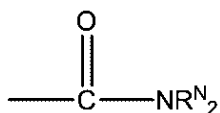
20

30

40

50

【化 1 1 3 6】

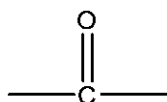


（式中、 R^{N} は、水素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルカノイル、カルバモイル、スルホニル、スルホナート及びスルホンアミドからなる群より選択される）の基を企図している。

【0 1 4 7】

「カルボニル」は、構造

【化 1 1 3 7】



の基を指す。

【0 1 4 8】

「シクロアルキル」は、全部炭素で構成されている、必要に応じて置換されている環であって、飽和されているまたは不飽和であることがあり、単環式、二環式または三環式であることがある環を指す。シクロアルキル基の例は、5炭素（ C_5 ）不飽和シクロアルキル基である、シクロペンテニル基（ C_5H_7- ）である。

【0 1 4 9】

「複素環」は、1、2または3個のヘテロ原子を含有し、必要に応じて1つの二重結合を含有する、必要に応じて置換されている5～7員シクロアルキル環系を指し、ヘテロ原子は、同じまたは異なることがあり、N、OまたはSから選択され得る。

【0 1 5 0】

「ハロゲン」は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素の原子基を指す。用語「ハロゲン」は、用語「ハロ」または「ハロゲン化物」も企図している。

【0 1 5 1】

「ヘテロ原子」は、非炭素原子を指し、ホウ素、窒素、酸素、硫黄及びリンが好ましいヘテロ原子であり、窒素、酸素及び硫黄が、本開示の化合物における特に好ましいヘテロ原子である。

【0 1 5 2】

「ヘテロアリール」は、1～9個の炭素原子を有し、当該原子の残分がヘテロ原子である、必要に応じて置換されているアリール基を指し、“Handbook of Chemistry and Physics,” 49th edition, 1968, R. C. Weast, editor; The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohioに記載されている複素環系を含む。特に、セクションC、Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systemsを参照されたい。適するヘテロアリールとしては、チエニル、ピロリル、フリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラニル、テトラゾリル、ピロリル、ピロリニル、ピリダジニル、トリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなどが挙げられる。

【0 1 5 3】

「必要に応じて置換されている」部分は、1～4、好ましくは1～3、より好ましくは

10

20

30

40

50

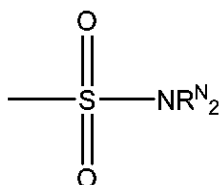
1 または 2 個の非水素置換基で置換されていることがある。特に別の指定がない限り、置換基が炭素上にあるとき、それは、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、カルバモイル、置換スルホニル、スルホナート、スルホンアミド及びアミノからなる群より選択され、これらはいずれも更に置換されていない。特に別の指定がない限り、置換基が窒素上にあるとき、それは、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、カルバモイル、スルホニル、スルホナート及びスルホンアミドからなる群より選択され、これらはいずれも更に置換されていない。

10

【0154】

本明細書において用いる場合の用語「スルホンアンド」は、構造

【化1138】



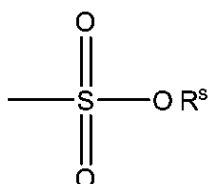
(式中、 R^{N} は、水素、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイル、カルバモイル、置換スルホニル、スルホナート及びスルホンアミドからなる群より選択される)を有する基を企図している。

20

【0155】

本明細書において用いる場合の用語「スルホナート」は、構造

【化1139】



30

(式中、 R^{S} は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、または $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニルからなる群より選択される)を有する基を企図している。

【0156】

本明細書において単独でまたは別の基の一部として用いる場合の「スルホニル」は、 SO_2 基を指す。 SO_2 部分は、必要に応じて置換されている。

【0157】

40

本開示の化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在することがある。立体異性体は、キラル炭素原子の周りの置換基の立体配置に依存して(R)または(S)と呼ばれる。本明細書において用いる用語(R)及び(S)は、参照により本明細書に援用されている IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45:13-30 において定義されているとりの立体配置である。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を企図しており、本開示の範囲内に明確に含まれる。立体異性体としては、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びエナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物が挙げられる。本開示の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心もしくはキラル中心を含有する市販の出発材料から

50

合成により調製することができ、またはラセミ混合物の調製、続いての当業者に周知の分割によって調製することができる。これらの分割方法は、(1)キラル助剤へのエナンチオマー混合物の結合、得られたジアステレオマー混合物の再結晶もしくはクロマトグラフィーによる分離、そして当該助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、または(2)キラルクロマトグラフィーカラムでの光学エナンチオマー混合物の直接分離によって例示される。

【0158】

また、複数の互変異性形態で存在する本明細書に開示する部分は、所与の互変異性体構造によって包含される全てのかかる形態を含む。

【0159】

本開示の化合物中の個々の原子は、その元素のいずれの同位体であってもよい。例えば、水素は、重水素の形態であることがある。

【0160】

「薬学的に許容され得る」は、動物での使用及びより具体的にはヒトでの使用について、連邦政府もしくは州政府の規制機関によって承認されたこともしくは承認され得ること、または米国薬局方もしくは他の一般に認知されている薬局方に収載されていることを意味する。それは、生物学的または別様に望ましくないものではない材料であり得る。すなわち、望ましくない生物学的作用を一切生じさせることなく、または当該材料を含有する組成物のいずれの成分とも有害に相互作用することなく、当該材料を個体に投与することができる。

【0161】

化合物の「薬学的に許容され得る塩」という用語は、薬学的に許容され得、かつその親化合物の所望の薬理学的活性を保有する塩を意味する。かかる塩としては、例えば、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。

【0162】

本開示による「酸付加塩」は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを用いて形成され；または有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などを用いて形成される。

【0163】

本開示による「塩基付加塩」は、その親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオンもしくはアルミニウムイオンによって置き換えられるときに、または有機塩基に配位しているときに形成される。許容され得る有機塩基としては、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、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが挙げられる。許容され得る無機塩基としては、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。薬学的に許容され得る塩への言及は、その溶媒付加形態または結晶形態、特に、溶媒和物または多型を含むと解さなければならない。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量いずれかの溶媒を含有し、多くの場合、結晶化の過程で形成される。溶媒が水であるときには水和物が形成され、溶媒がアルコールであるときにはアルコールアトが形成される。多型は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配列を含む。多型は、通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形、光学的及び電気的特性、安定性ならびに溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度及

10

20

30

40

50

び保管温度などの様々な因子が、単結晶形態を優勢にさせ得る。

【0164】

用語「処置すること」は、脂肪酸シンターゼ関連障害に関連した症状または状態の発現、例えば、がんに関連した腫瘍成長を予防もしくは遅延させ、緩和させ、または停止もしくは阻害するために、本発明の化合物または薬剤を対象に投与することを含む。熟練した医療従事者は、患者が脂肪酸シンターゼの活性に関連した疾患に罹患しているかどうかを決定するための標準的な方法、例えば、患者を検査し、その患者が、脂肪酸シンターゼ活性に関連していることが分かっている疾患に罹患しているかどうかを判定することによる方法、または脂肪酸シンターゼ関連疾患に罹患している疑いのある個体の血漿もしくは組織中の脂肪酸シンターゼレベルについてアッセイし、脂肪酸シンターゼ関連疾患に罹患している疑いがある個体の血漿もしくは組織中の脂肪酸シンターゼレベルと健常個体の血漿もしくは組織中の脂肪酸シンターゼレベルとを比較することによる方法の用い方を知っている。セキュリンレベルの増加は、疾患を示す。したがって、本発明は、とりわけ、対象に本発明の化合物を投与する方法及び対象における脂肪酸シンターゼ活性を決定する方法を提供する。対象における脂肪酸シンターゼ活性は、本化合物の投与前及び／または後に決定することができる。

10

【0165】

「治療有効量」または「薬学的に有効な量」は、対象に投与したときに、それを投与した効果を生じさせる量を意味する。例えば、「治療有効量」は、脂肪酸シンターゼ活性を阻害するために対象に投与したとき、脂肪酸シンターゼ活性を阻害するのに十分な量である。「治療有効量」は、疾患を処置するために対象に投与したとき、その疾患に対する処置を果たすのに十分な量である。

20

【0166】

特に述べる場合を除き、用語「対象」または「患者」は、交換可能に用いられ、哺乳動物、例えば、ヒト患者及び非ヒト霊長類はもちろん、実験動物、例えば、ウサギ、ラット及びマウスならびに他の動物も指す。したがって、本明細書において用いる場合の用語「対象」または「患者」は、本発明の化合物を投与することができる任意の哺乳動物の患者または対象を意味する。本発明の例示的態様では、本発明の方法による処置のための対象患者を同定するために、許容され得るスクリーニング方法を用いて、対象となるもしくは疑いのある疾患もしくは状態に関連したリスク因子を決定するか、または対象における既存の疾患もしくは状態のステータスを決定する。これらのスクリーニング方法としては、例えば、対象となるまたは疑いのある疾患または状態に関連しているリスク因子を決定するための従来の精密検査が挙げられる。これら及び他の常法により、臨床家は、本発明の方法及び製剤を使用する治療を必要とする患者を選択することができる。

30

【0167】

FASN経路モジュレーター

本開示の1つの態様は、脂肪酸合成経路を変調させる薬剤と細胞を接触させることによりウイルス感染を阻害する方法またはがんを処置する方法を含む。このウイルス感染を阻害する方法またはがんを処置する方法は、脂肪酸合成経路を変調する薬剤とウイルス感染した細胞／がん性細胞を接触させることにより *in vitro* で行うことができ、またはウイルスに感染した対象／がんを有する対象に脂肪酸合成経路を変調させる薬剤を投与することにより *in vivo* で行うことができる。1つの態様において、薬剤は、脂肪酸合成経路の阻害剤であり得る。

40

【0168】

本開示の方法及び組成物において使用することができる脂肪酸合成経路の阻害剤の例を下に記載する。

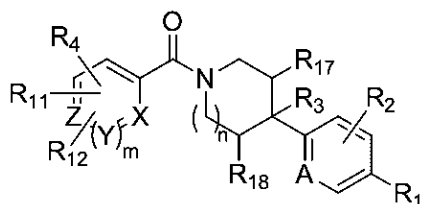
【0169】

構造(I)の化合物

様々な態様において、本開示は、構造(I)の化合物：

50

【化 1 1 4 0】



(I)

(式中、

X、Y及びZは、各々独立して、CRまたはNR'であり、この場合、Rは、水素またはC₁～6アルキルであり、R'は、水素、C₁～6アルキル、または非存在であり；

Aは、CHまたはNであり；

R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

R₂₀は、水素またはC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂は、水素、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₁～6アルキルであり、あるいは、R₂及び

R₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₄は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₂は、水素、ハロ、シアノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、水素、C₁～6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシルアルキル、アルキルアミノ、-N(R₁₅R₁₆)、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、水素、C₁～6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノであり；

R₁₇及びR₁₈は、各々独立して、水素またはアルキルであり、あるいは、必要に応じて互いに連結して結合を形成してもよく；

nは、1または2であり；

mは、0または1である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0 1 7 0】

構造(I)の特定の態様において、R₃は、Fである。

【0 1 7 1】

構造(I)の特定の態様において、Aは、CHである。

【0 1 7 2】

10

20

30

40

50

構造 (I) の特定の態様において、A は、N である。

【0173】

構造 (I) の特定の態様において、X、Y 及び Z は、NR' である。

【0174】

構造 (I) の特定の態様において、R₄ は、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシであり、あるいは、R₄ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成する。

【0175】

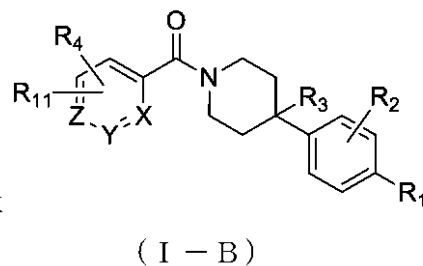
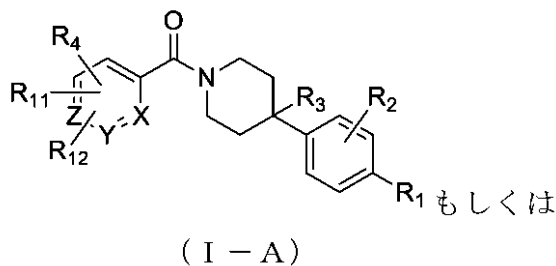
構造 (I) の特定の態様において、R₅ は、水素であり、R₆ は、アリールまたはヘテロアリールである。

10

【0176】

特定の態様において、構造 (I) の化合物は、次の構造 (I-A) もしくは (I-B) :

【化1141】



20

(式中、

X、Y 及び Z は、各々独立して、CR または NR' であり、この場合、R は、水素または C₁~6 アルキルであり、R' は、水素、C₁~6 アルキル、または非存在であり；

R₁ は、水素、シアノ、ハロ、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

30

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R₂₀ は、水素または C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂ は、水素、ハロ、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 アルキルであり、あるいは、R₂ 及び R₃ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、5 員ヘテロシクリルを形成し；

R₃ は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシであり、あるいは、R₂ 及び R₃ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、5 員ヘテロシクリルを形成し；

R₄ は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₄ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

40

R₁₁ は、水素、ハロ、シアノ、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、R₄ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

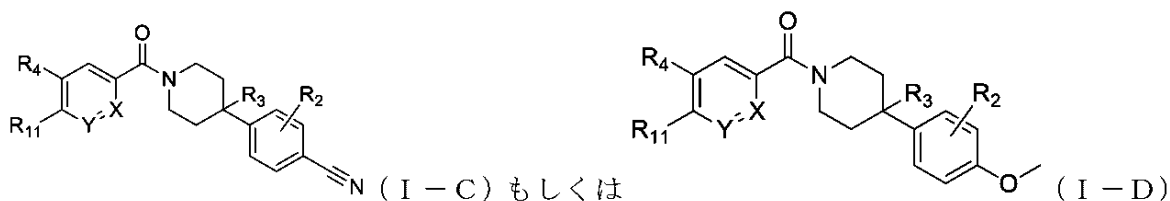
R₁₂ は、水素、ハロ、シアノ、C₁~6 アルキル、C₁~6 アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ は

50

、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；
 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；
 R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノであり；
 R_{17} 及び R_{18} は、各々独立して、水素またはアルキルであり、あるいは、必要に応じて互いに連結して結合を形成してもよい）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0177】

特定の態様において、構造（I）の化合物は、次の構造（I-C）もしくは（I-D）：
 【化1142】



（式中、

X 、 Y 及び Z は、各々独立して、 CR または NR' であり、この場合、 R は、水素または $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R' は、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、または非存在であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R_4 は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9R_{10})$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R_{20} は、水素または $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_{11} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、各々独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または $-N(R_{15}R_{16})$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0178】

特定の態様において、構造（I）の化合物は、次の構造（I-E）、（I-F）、（I-G）、（I-H）：

10

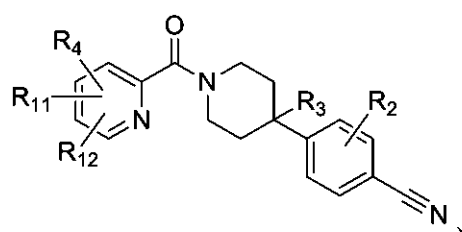
20

30

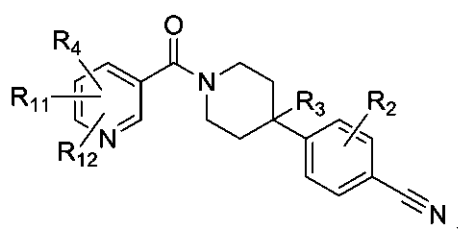
40

50

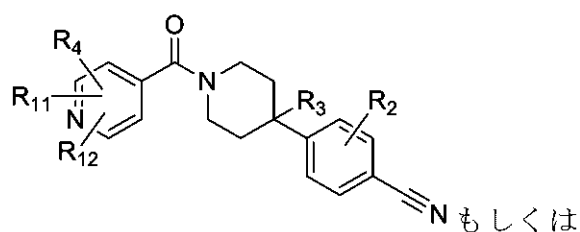
【化 1 1 4 3】



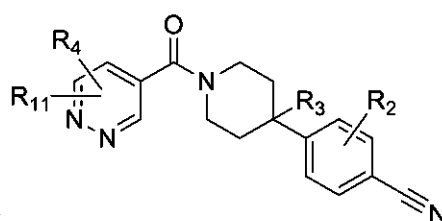
(I-E)



(I-F)



(I-G)



(I-H)

(式中、

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5 員ヘテロシクリルを形成し；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5 員ヘテロシクリルを形成し；

R_4 は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9R_{10})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_{11} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R_{12} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または $-N(R_{15}R_{16})$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである) またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの 1 つを有する。

【0 1 7 9】

特定の態様において、構造 (I) の化合物は、次の構造 (I-I)、(I-J) もしくは (I-K)：

10

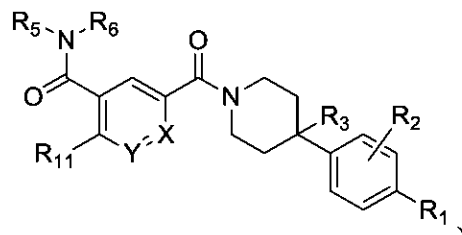
20

30

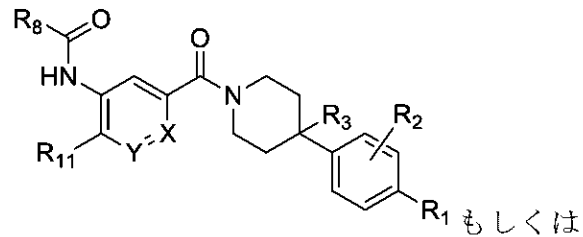
40

50

【化 1 1 4 4】

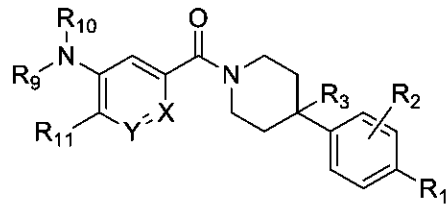


(I - I)



(I - J)

10



(I - K)

(式中、

20

X及びYは、各々独立して、CRまたはNR'であり、この場合、Rは、HまたはG₁~6アルキルであり、R'は、H、G₁~6アルキル、または非存在であり；

R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

R₂₀は、水素またはC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂は、水素、ハロ、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキルであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

30

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₁₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀は、各々独立して、H、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または-N(R₁₅R₁₆)であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、H、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである) またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

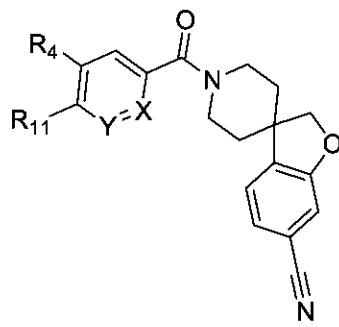
40

【0180】

特定の態様において、構造(I)の化合物は、次の構造(I-L)もしくは(I-M)：

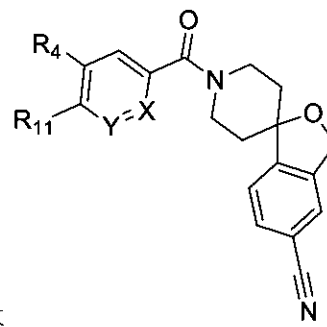
50

【化 1 1 4 5】



(I-L)

もしくは



(I-M)

(式中、

X 及び Y は、各々独立して、C R または N R' であり、この場合、R は、H または $G_{1\sim6}$ アルキルであり、R' は、H、 $G_{1\sim6}$ アルキル、または非存在であり；

R₄ は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9R_{10})$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、R₄ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に

なって互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₂₀ は、水素または $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R₁₁ は、水素、ハロ、シアノ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、R₄ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に

なって互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 及び R₁₀ は、各々独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または $-N(R_{15}R_{16})$ であり；

R₁₅ 及び R₁₆ は、各々独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの 1 つを有する。

【0181】

特定の態様において、構造 (I) の化合物は、次の構造 (I-N) もしくは (I-O)：

10

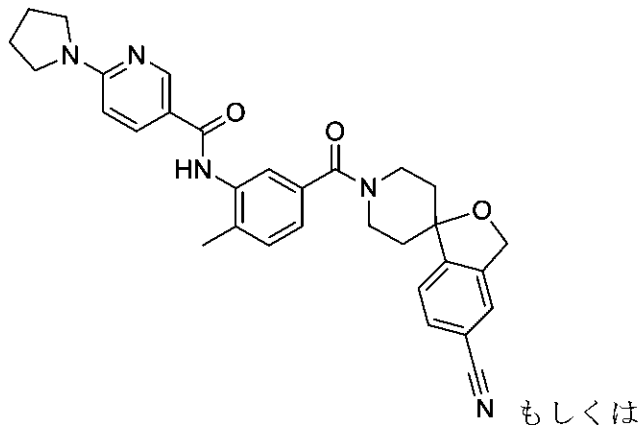
20

30

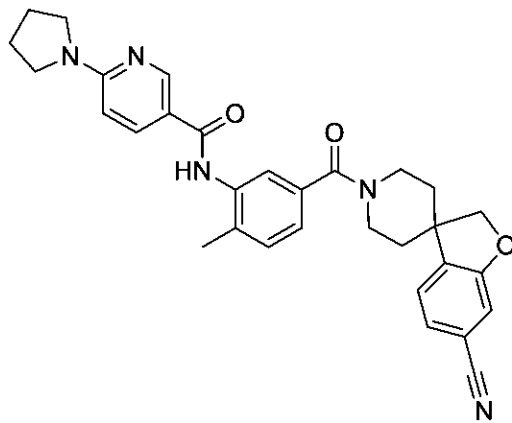
40

50

【化 1 1 4 6】



(I - N)



(I - O)

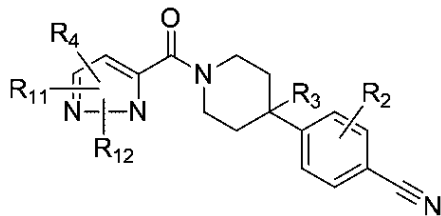
またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

30

【0 1 8 2】

特定の態様において、構造 (I) の化合物は、次の構造 (I - P) :

【化 1 1 4 7】



(I - P)

(式中、

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R_4 は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9R_{10})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に

50

なって互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₂₀は、水素またはC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₁₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₂は、水素、ハロ、シアノ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、H、C₁～6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または-N(R₁₅R₁₆)であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、H、C₁～6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造を有する。

【0183】

特定の態様において、構造(I)の化合物は、次の構造(I-Q)、(I-R)もしくは(I-S)：

10

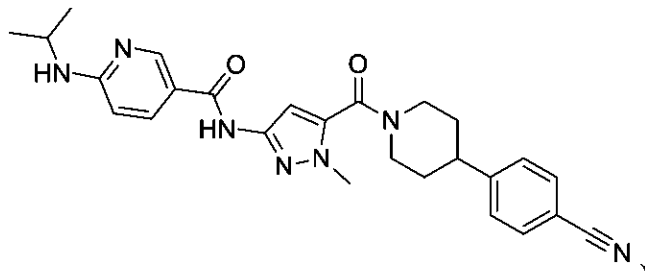
20

30

40

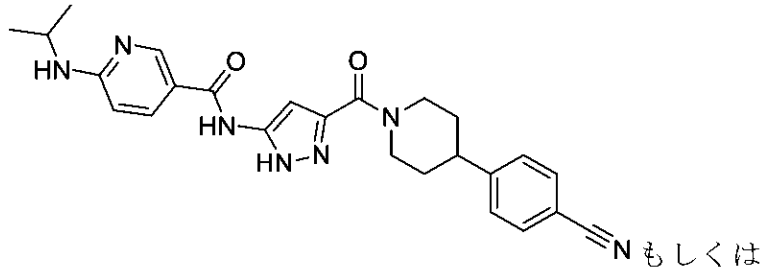
50

【化 1 1 4 8】



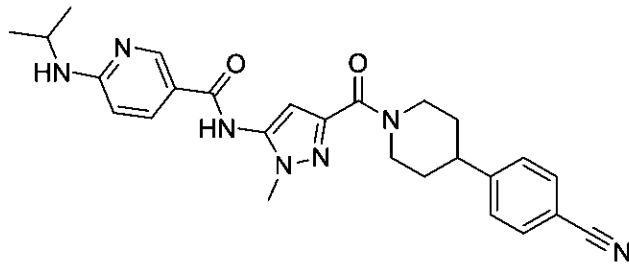
(I - Q)

10



(I - R)

20



(I - S)

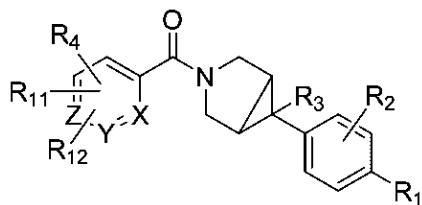
30

またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0 1 8 4】

特定の態様において、構造 (I) の化合物は、次の構造 (I - T) :

【化 1 1 4 9】



(I - T)

40

(式中、

X、Y及びZは、各々独立して、CRまたはNR'であり、この場合、Rは、HまたはG₁~G₆アルキルであり、R'は、H、G₁~G₆アルキル、または非存在であり；

R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁~G₆アルキル、C₁~G₆アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

50

R₂₀は、水素またはC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂は、水素、ハロ、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキルであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₄は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、ヘテロアリールを形成し；

10

R₁₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₂は、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

20

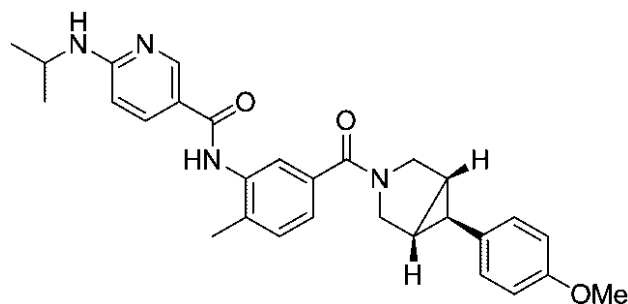
R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、H、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または-N(R₁₅R₁₆)であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、H、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造を有する。

【0185】

特定の態様において、構造(I)の化合物は、次の構造(I-U)：

【化1150】



30

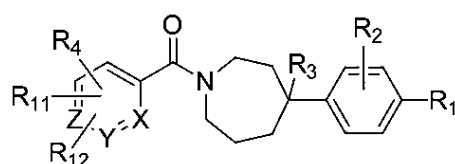
(I-U)

またはその薬学的に許容され得る塩の構造を有する。

【0186】

特定の態様において、構造(I)の化合物は、次の構造(I-V)：

【化1151】



(I-V)

(式中、

X、Y及びZは、各々独立して、CRまたはNR'であり、この場合、Rは、HまたはG

50

～₆アルキルであり、R'は、H、C₁～₆アルキル、または非存在であり；

R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

R₂₀は、水素またはC₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂は、水素、ハロ、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆アルキルであり、あるいは、R₂及び

R₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₄は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₂は、水素、ハロ、シアノ、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

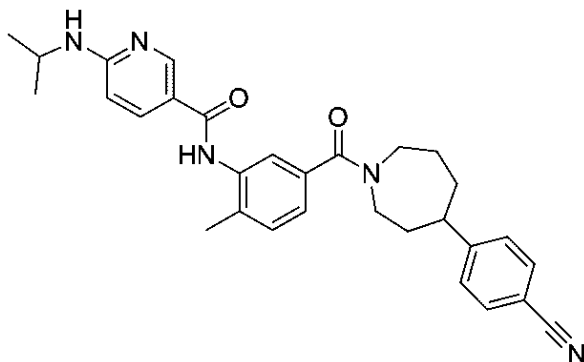
R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、H、C₁～₆アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または-N(R₁₅R₁₆)であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、H、C₁～₆アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0187】

特定の態様において、構造(I)の化合物は、次の構造(I-W)：

【化1152】



(I-W)

またはその薬学的に許容され得る塩の構造を有する。

【0188】

特定の態様において、構造(I)の化合物は、次の構造(I-X)、(I-Y)、(I-Z)、(I-AA)、(I-AB)、(I-AC)、(I-AD)、(I-AF)、(I-AG)もしくは(I-AH)：

10

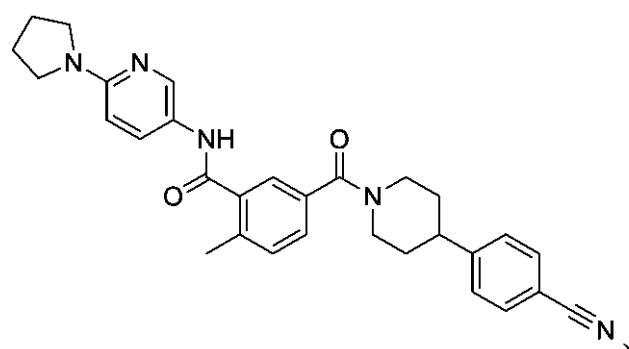
20

30

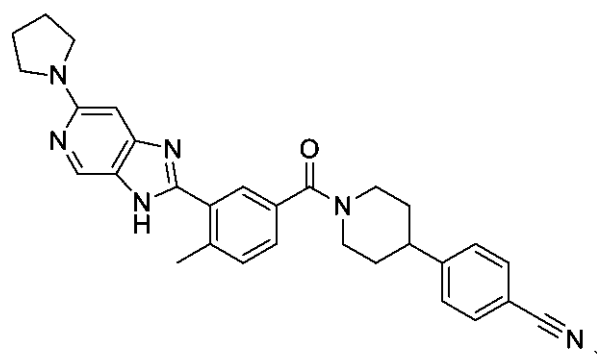
40

50

【化 1 1 5 3】



(I - X)



(I - Y)

10

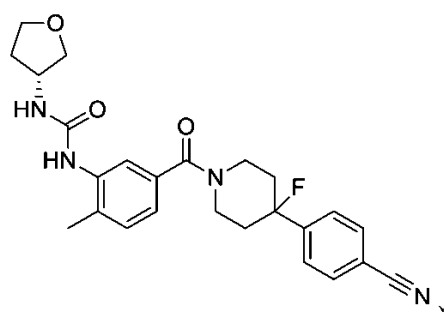
20

30

40

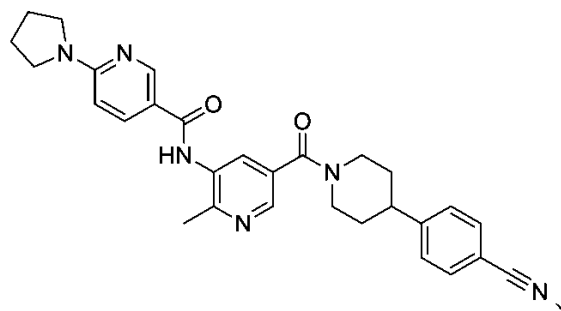
50

【化 1 1 5 4】



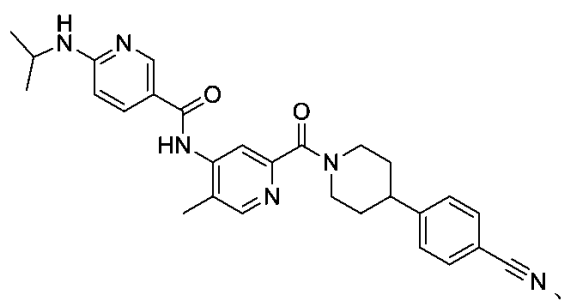
(I - Z)

10



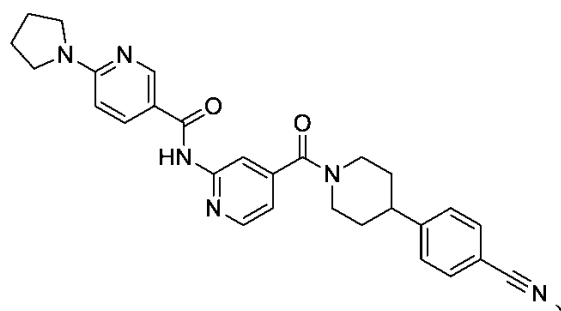
(I - A A)

20



(I - A B)

30

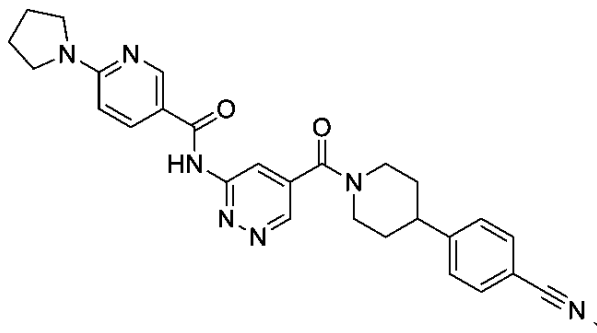


(I - A C)

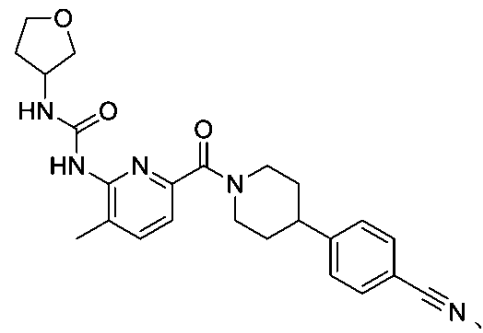
40

50

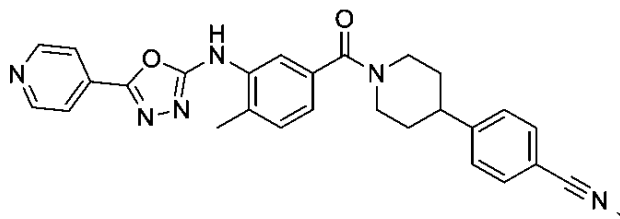
【化 1 1 5 5】



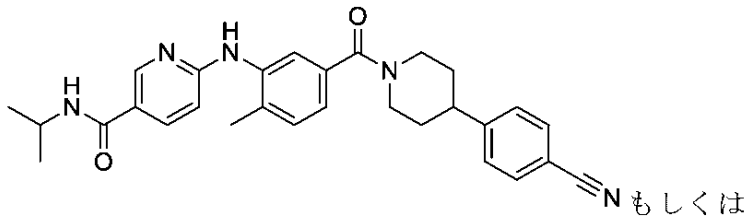
(I - A D)



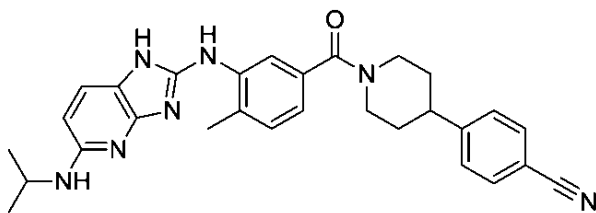
(I - A E)



(I - A F)



(I - A G)



(I - A H)

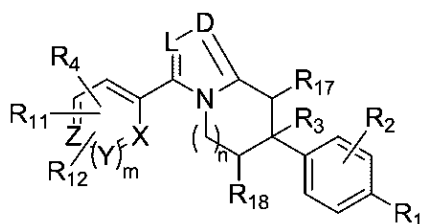
またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0 1 8 9】

構造 (I I) の化合物

様々な態様において、本開示は、構造 (I I) の化合物：

【化 1 1 5 6】



(I I)

(式中、

X、Y 及び Z は、各々独立して、CR または NR' であり、この場合、R は、H または G

10

20

30

40

50

~ 6 アルキルであり、 R' は、 H 、 $G_1 \sim 6$ アルキル、または非存在であり；

L 及び D は、各々独立して、 C または N であり；

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、あるいは、 R_2 及び

R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5 員ヘテロシクリルを形成し；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5 員ヘテロシクリルを形成し；

R_4 は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9R_{10})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、ヘテロアリールを形成し；

R_{11} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、ヘテロアリールを形成し、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している原子と一緒に、ヘテロアリールを形成し；

R_{12} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している原子と一緒に、ヘテロアリールを形成し；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または $-N(R_{15}R_{16})$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノであり；

R_{17} 及び R_{18} は、各々独立して、水素またはアルキルであり、あるいは、必要に応じて互いに連結して結合を形成してもよく；

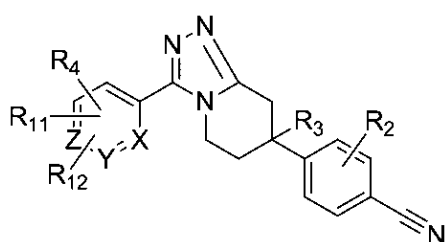
n は、1 または 2 であり；

m は、0 または 1 である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0190】

特定の態様において、構造 (II) の化合物は、次の構造 (II-A)：

【化1157】



(II-A)

(式中、

X 、 Y 及び Z は、各々独立して、 CR または NR' であり、この場合、 R は、 H または $G_1 \sim 6$ アルキルであり、 R' は、 H 、 $G_1 \sim 6$ アルキル、または非存在であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5 員ヘテロシクリルを形成し；

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₄は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₂₀は、水素またはC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₁₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₁₂は、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

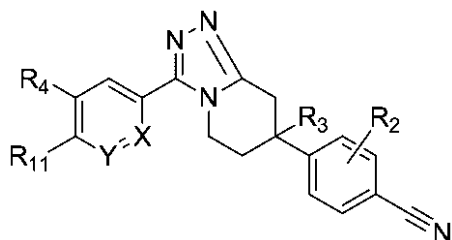
R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、H、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または-N(R₁₅R₁₆)であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、H、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造を有する。

【0191】

特定の態様において、構造(II)の化合物は、次の構造(II-B)：

【化1158】



(II-B)

(式中、

X及びYは、各々独立して、CRまたはNR'であり、この場合、Rは、HまたはC₁~6アルキルであり、R'は、H、C₁~6アルキル、または非存在であり；

R₂は、水素、ハロ、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルキルであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシであり、あるいは、R₂及びR₃は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R₄は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₄及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₂₀は、水素またはC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₁₁は、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-N(R₁₃R₁₄)、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀であり、あるいは、R₄及びR₁₁は、

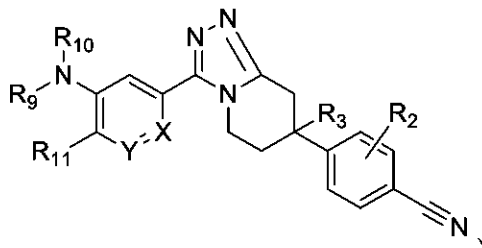
それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；
 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、各々独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または $-N$ ($R_{15}R_{16}$) であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造を有する。

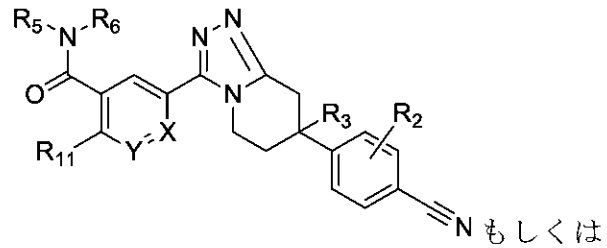
【0192】

特定の態様において、構造 (II) の化合物は、次の構造 (II-C)、(II-D) もしくは (II-E)：

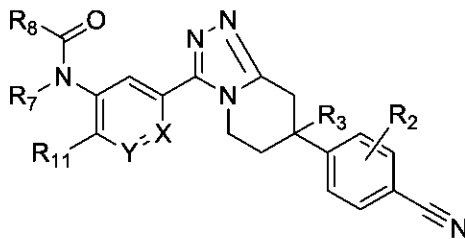
【化1159】



(II-C)



(II-D)



(II-E)

(式中、

X 及び Y は、各々独立して、 CR または NR' であり、この場合、 R は、 H または $G_1\sim 6$ アルキルであり、 R' は、 H 、 $G_1\sim 6$ アルキル、または非存在であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシであり、あるいは、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している原子と一緒に、5員ヘテロシクリルを形成し；

R_{11} は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-N$ ($R_{13}R_{14}$)、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{20} は、水素または $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または $-N$ (R_{13}) (R_{14}) であり；

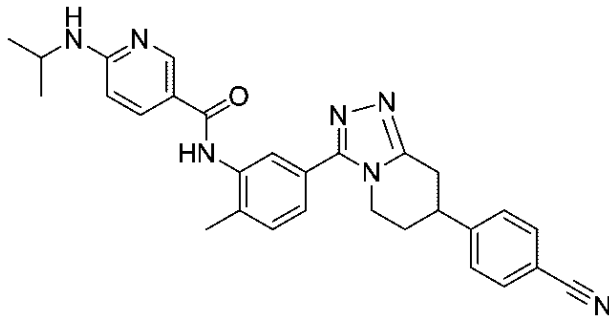
R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、各々独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または $-N$ ($R_{15}R_{16}$) であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0193】

特定の態様において、構造 (I I) の化合物は、次の構造 (I I - F) :

【化 1 1 6 0】



10

(I I - F)

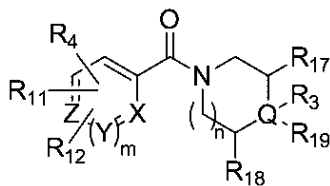
またはその薬学的に許容され得る塩の構造を有する。

【0 1 9 4】

構造 (I I I) の化合物

様々な態様において、本開示は、構造 (I I I) の化合物 :

【化 1 1 6 1】



20

(I I I)

(式中、

X、Y 及び Z は、各々独立して、C R または N R' であり、この場合、R は、H または $G_1 \sim G_6$ アルキルであり、R' は、H、 $G_1 \sim G_6$ アルキル、または非存在であり；

Q は、C または N であり；

R₃ は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、あるいは、Q が N である場合、R₃ は、非存在であり；

30

R₄ は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5 R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9 R_{10})$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2 R_{20}$ であり、あるいは、R₄ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₂₀ は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R₁₁ は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-N(R_{13} R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2 R_{20}$ であり、R₄ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

40

R₁₂ は、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-N(R_{13} R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2 R_{20}$ であり、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₃ 及び R₁₄ は、各々独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または $-N(R_{15} R_{16})$ であり；

R₁₅ 及び R₁₆ は、各々独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノであり；

R₁₇ 及び R₁₈ は、各々独立して、水素またはアルキルであり、あるいは、必要に応じて

50

互いに連結して結合を形成してもよく；

R_{19} は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり；

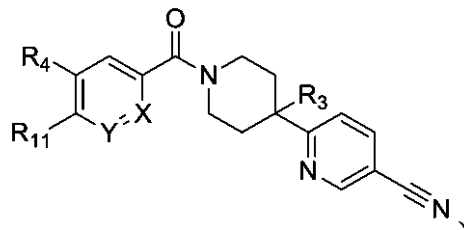
n は、0、1または2であり；

m は、0または1である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

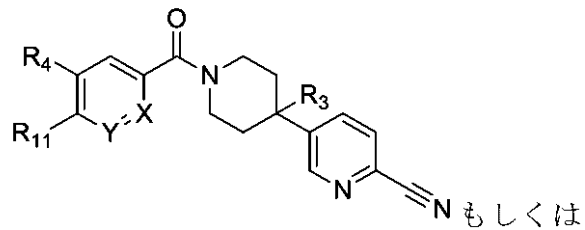
【0195】

特定の態様において、構造（III）の化合物は、次の構造（III-A）、（III-B）もしくは（III-C）：

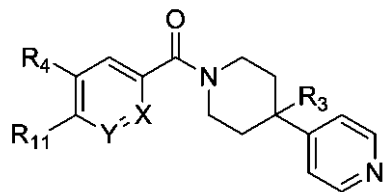
【化1162】



（III-A）



（III-B）



（III-C）

（式中、

X 及び Y は、各々独立して、 CR または NR' であり、この場合、 R は、 H または G_{1-6} アルキルであり、 R' は、 H 、 G_{1-6} アルキル、または非存在であり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシであり；

R_4 は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(=O)N(R_5R_6)$ 、 $-N(R_7)C(=O)R_8$ 、 $-N(R_9R_{10})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R_{11} は、水素、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-N(R_{13}R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-S(=O)_2R_{20}$ であり、あるいは、 R_4 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールを形成し；

R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} は、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、または $-N(R_{15}R_{16})$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0196】

特定の態様において、構造（III）の化合物は、次の構造（III-D）、（III-E）もしくは（III-F）：

10

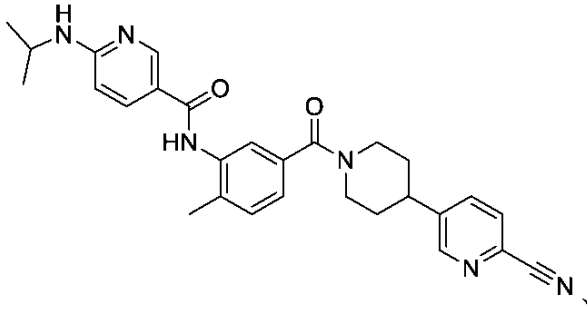
20

30

40

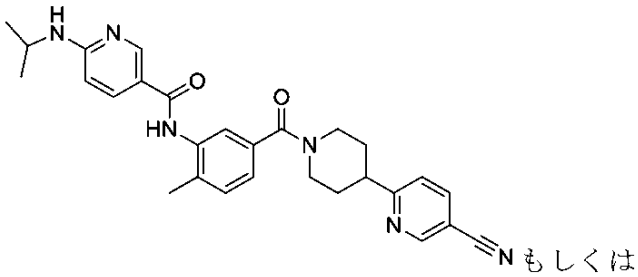
50

【化 1 1 6 3】

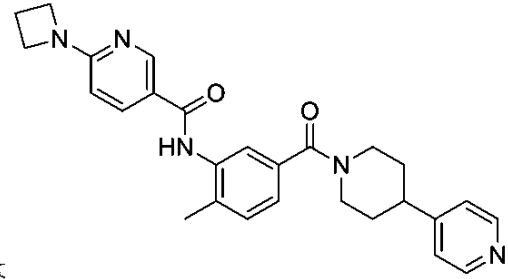


(I I I - D)

10



(I I I - E)



(I I I - F)

20

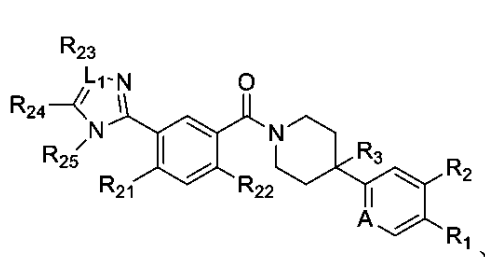
またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【 0 1 9 7】

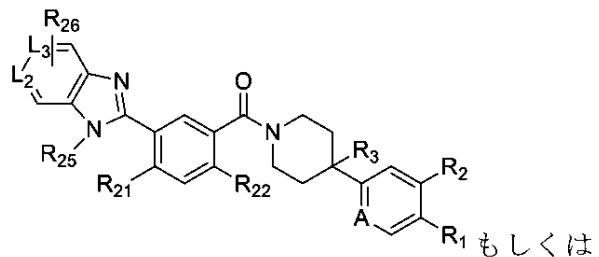
構造 (I V) の化合物

特定の態様において、構造 (I V) の化合物は、次の構造 (I V - A)、(I V - B)
もしくは (I V - C) :

【化 1 1 6 4】



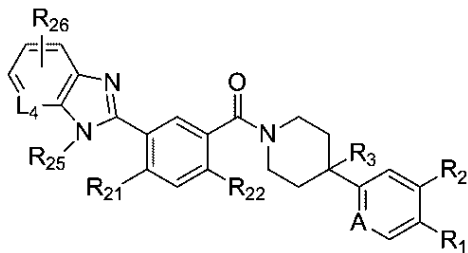
(I V - A)



(I V - B)

30

【化 1 1 6 5】



(I V - C)

40

(式中、

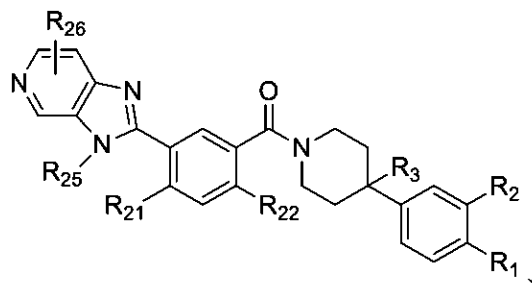
50

L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 及び A は、各々独立して、 CH または N であり；
 R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；
 q は、0、1、2、3 または 4 であり；
 R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；
 R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；
 R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；
 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；
 R_{23} は、水素、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、 L_1 が N であるならば非存在であり、あるいは、 R_{23} 及び R_{24} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルを形成し；
 R_{24} は、水素、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルコキシ})(\text{ヘテロシクリル})$ 、ヘテロシクリルであり、あるいは、 R_{23} 及び R_{24} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルを形成し；
 R_{26} は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；
 R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；
 R_{25} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；
 R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの 1 つを有する。

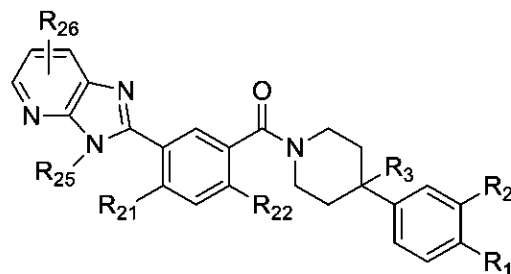
【0198】

特定の態様において、構造 (IV) の化合物は、次の構造 (IV-D) 及び (IV-E) :

【化1166】



(IV-D)



(IV-E)

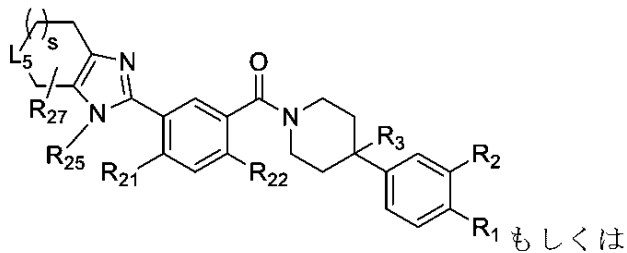
(式中、 R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；
 q は、0、1、2、3 または 4 であり；
 R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；
 R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；
 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2 R_{20}$ であり；
 R_{26} は、水素、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、または $-S(=O)_2 R_{20}$ であり；
 R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2 R_{20}$ であり；
 R_{25} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；
 R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの 1 つを有する。

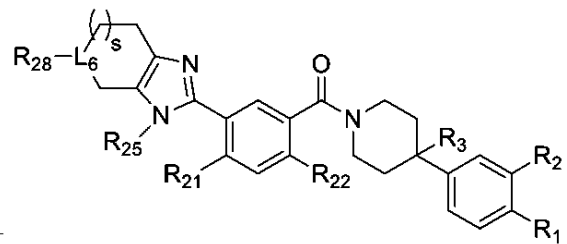
【0199】

特定の態様において、構造 (IV) の化合物は、次の構造 (IV-F) 及び (IV-G) :

【化1167】



(IV-F)



(IV-G)

(式中、

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_q C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2 R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2 R_{20}$ であり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2 R_{20}$ であり；

R_{25} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

s は、0、1 または 2 であり；

L_5 は、 CH_2 、 NH 、 S または O であり；

L_6 は、 CH または N であり；

R_{27} は、水素、 $-C(=O)R''$ 、 $-S(=O)_2 R_{20}$ であり；

R_{28} は、水素、 $-C(=O)R''$ 、 $-S(=O)_2 R_{20}$ であり、あるいは、 L_6 が O で

あるならば非存在であり；

R' は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、または $-N(R_{13})(R_{14})$ である）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0200】

構造（IV）の特定の態様において、 R_1 は、水素、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ である。

【0201】

構造（IV）の特定の態様において、 R_1 は、シアノである。

【0202】

構造（IV）の特定の態様において、 R_2 は、水素またはハロであり； R_2 は、水素である。

【0203】

構造（IV）の特定の態様において、 R_3 は、水素である。

【0204】

構造（IV）の特定の態様において、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0205】

構造（IV）の特定の態様において、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0206】

構造（IV）の特定の態様において、 R_{25} は、水素である。

【0207】

構造（IV）の特定の態様において、 L_2 は、Nである。

【0208】

構造（IV）の特定の態様において、 L_1 は、CHである。

【0209】

構造（IV）の特定の態様において、 L_3 は、CHである。

【0210】

構造（IV）の特定の態様において、 L_4 は、CHである。

【0211】

構造（IV）の特定の態様において、A は、Nである。

【0212】

構造（IV）の特定の態様において、A は、CHである。

【0213】

構造（IV）の特定の態様において、 R_{26} は、ヘテロシクリルである。

【0214】

構造（IV）の特定の態様において、 R_{24} は、 $-N(R_{13})(R_{14})$ である。

【0215】

構造（IV）の特定の態様において、 L_5 及び L_6 は、各々独立して、Nである。構造（IV）の特定の態様において、s は、1である。

【0216】

構造（IV）の特定の態様において、s は、0である。

【0217】

特定の態様において、構造（IV）の化合物は、次の構造（IV-H）、（IV-I）、（IV-J）、（IV-K）、（IV-L）、（IV-M）、（IV-N）もしくは（IV-O）：

10

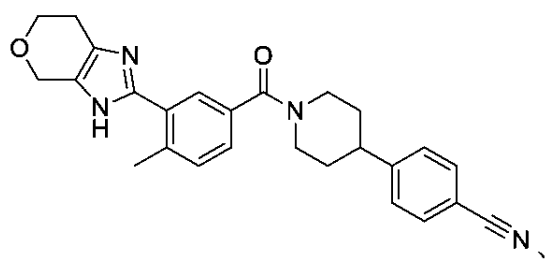
20

30

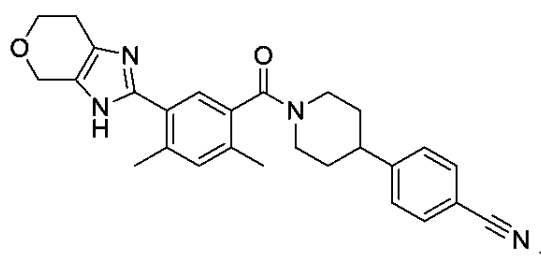
40

50

【化 1 1 6 8】

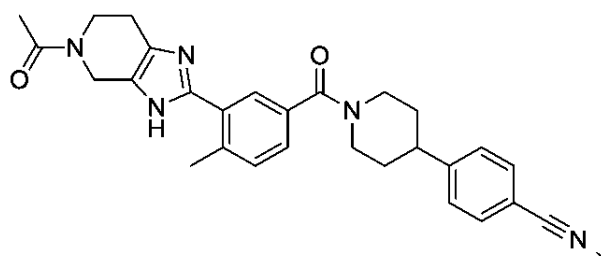


(IV-H)



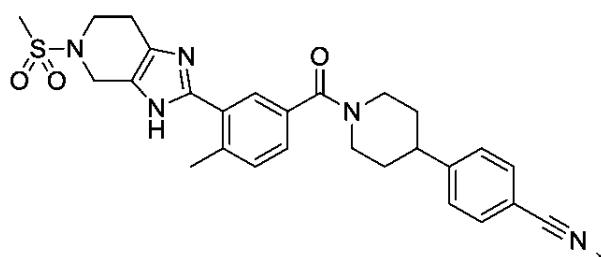
(IV-I)

10



(IV-J)

20



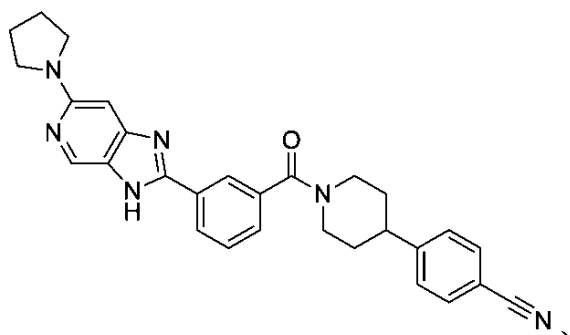
30

40

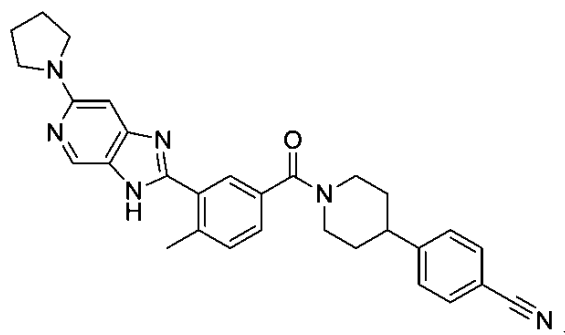
50

【化 1 1 6 9】

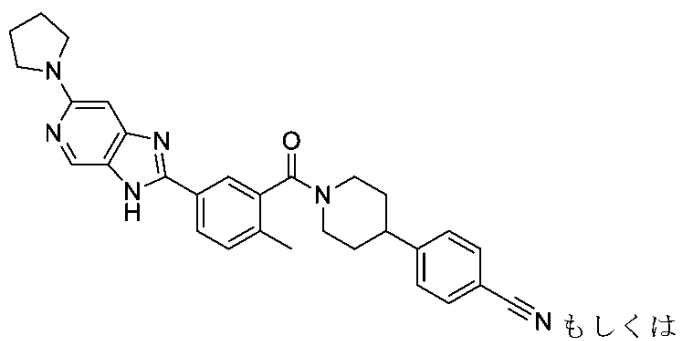
(I V - K)



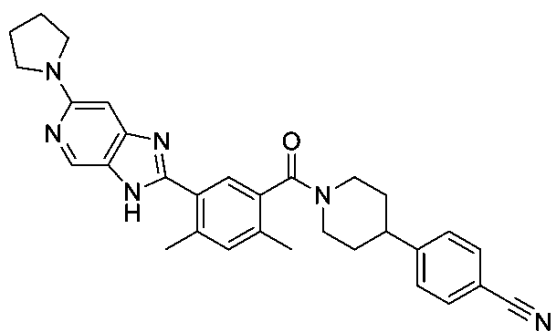
(I V - L)



(I V - M)



(I V - N)



(I V - O)

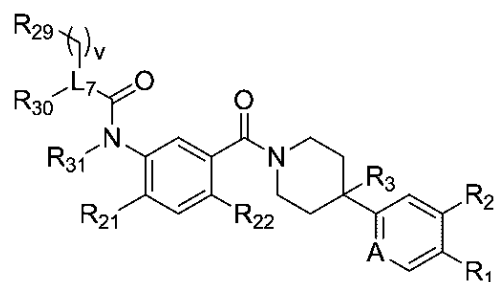
またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【 0 2 1 8 】

構造 (V) の化合物

様々な態様において、本開示は、構造 (V) の化合物：

【化 1 1 7 0】



10

20

30

40

50

(V)

(式中、

L_7 は、N または O であり、この場合、 L_7 が O であるならば、 R_{30} は、非存在であり；
 A は、CH または N であり；

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{29} 及び R_{30} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、 $-C(=O)R_{46}$ 、 $-R_{48}C(=O)R_{47}$ であり、あるいは、 R_{29} 及び R_{30} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、この場合、 R_{30} は、 L_7 が O であるならば非存在であり；

R_{46} 及び R_{47} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{48} は、アルキルであるか、非存在であり；

R_{31} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

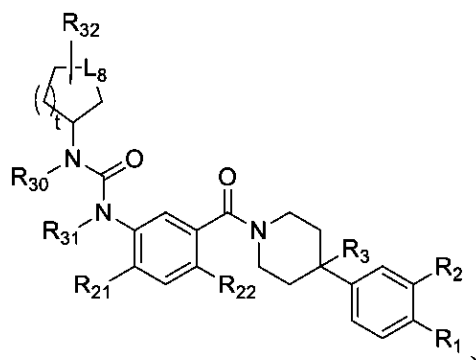
R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

v は、0 または 1 である) またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

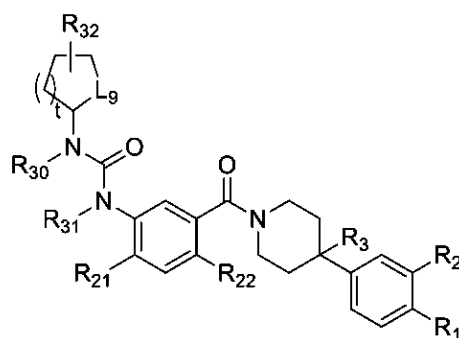
【0219】

特定の態様において、構造 (V) の化合物は、次の構造 (V-A)、(V-B)、(V-C) もしくは (V-D)：

【化1171】



(V-A)



(V-B)

10

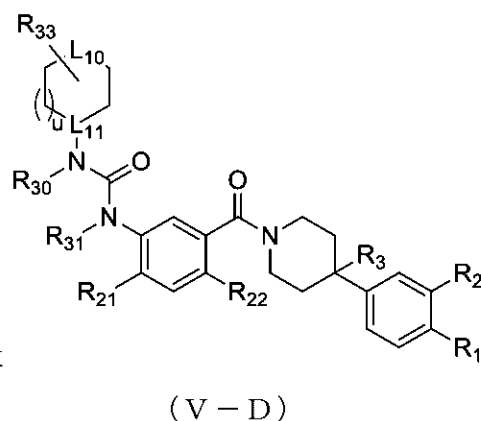
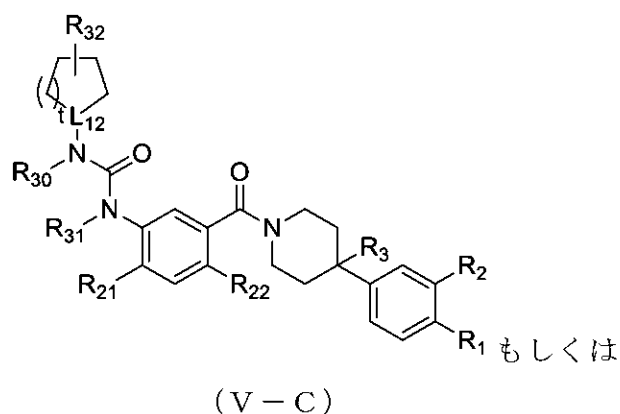
20

30

40

50

【化 1 1 7 2】



10

(式中、

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3または4であり；

20

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{30} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、 $-C(=O)R_{46}$ 、または $-R_{48}C(=O)R_{47}$ であり、この場合、 R_{30} は、 L_7 が O であるならば非存在であり；

R_{46} 及び R_{47} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

30

R_{48} は、アルキルであるか、非存在であり；

R_{31} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

L_8 、 L_9 及び L_{10} は、各々独立して、 CH_2 、 NH または O であり；

40

L_{11} 及び L_{12} は、各々独立して、 CH または N であり；

R_{32} 及び R_{33} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(=O)_2R_{20}$ 、 $-C(=O)R_{46}$ 、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、または非存在であり；

u は、0、1 または 2 であり；

t は、0、1 または 2 である) またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの 1 つを有する。

【0 2 2 0】

構造 (V) の特定の態様において、 L_7 は、 N である。

【0 2 2 1】

50

構造 (V) の特定の態様において、 L_7 は、O である。

【0222】

構造 (V) の特定の態様において、A は、N である。

【0223】

構造 (V) の特定の態様において、A は、CH である。

【0224】

構造 (V) の特定の態様において、 R_1 は、水素、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ である。

【0225】

構造 (V) の特定の態様において、 R_1 は、シアノである。

10

【0226】

構造 (V) の特定の態様において、 R_2 は、水素またはハロである。

【0227】

構造 (V) の特定の態様において、 R_2 は、水素である。

【0228】

構造 (V) の特定の態様において、 R_3 は、フッ素である。

【0229】

構造 (V) の特定の態様において、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0230】

20

構造 (V) の特定の態様において、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0231】

構造 (V) の特定の態様において、 R_{31} は、水素である。

【0232】

構造 (V) の特定の態様において、 R_{30} は、水素である。

【0233】

構造 (V) の特定の態様において、 L_8 は、O である。

【0234】

構造 (V) の特定の態様において、 L_9 は、O である。

30

【0235】

構造 (V) の特定の態様において、 L_{10} は、O であり、 L_{11} は、N である。

【0236】

構造 (V) の特定の態様において、 L_{12} は、N である。

【0237】

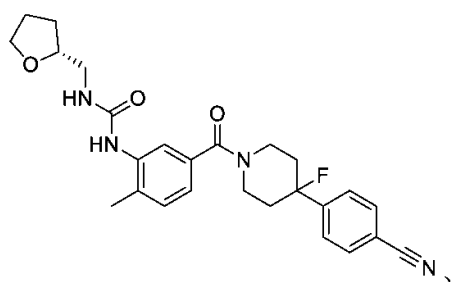
構造 (V) の特定の態様において、 R_{32} 及び R_{33} は、各々独立して、水素である。

【0238】

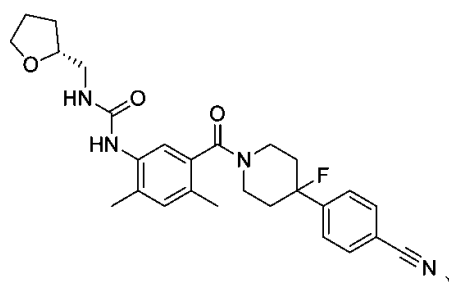
特定の態様において、構造 (V) の化合物は、次の構造 (V-I)、(V-J)、(V-K)、(V-L)、(V-M)、(V-N) もしくは (V-O) :

40

【化 1 1 7 3】

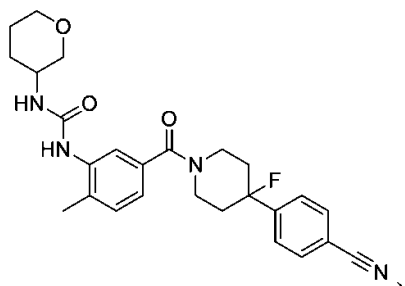


(V-I)

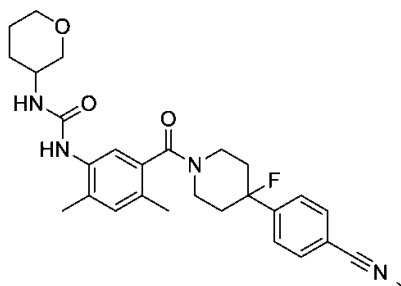


(V-J)

10

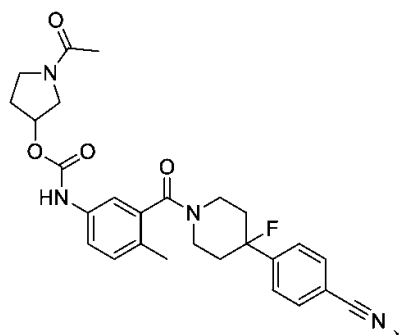


(V-K)

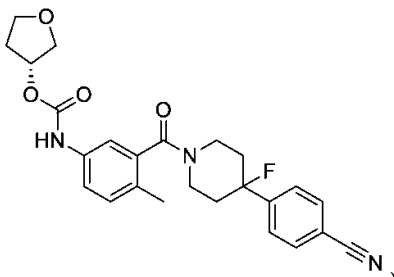


(V-L)

20

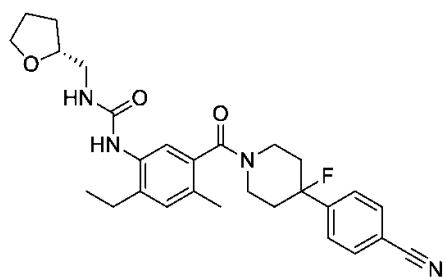


(V-M)



(V-N)

30



(V-O)

40

またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

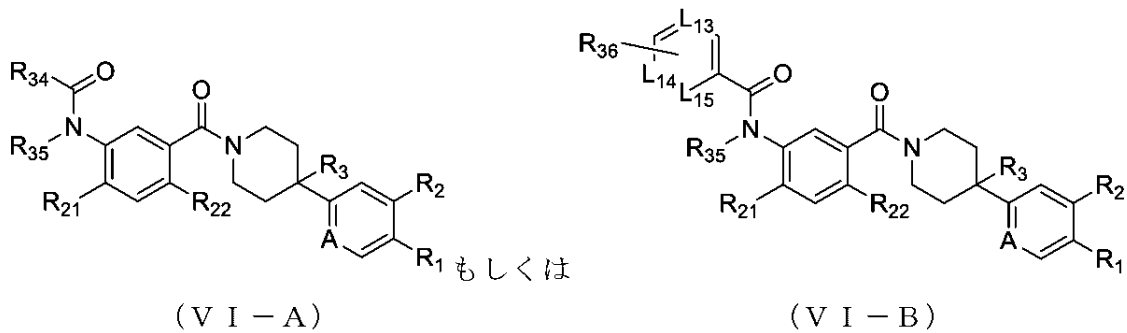
【0 2 3 9】

構造 (V I) の化合物

特定の態様において、構造 (V I) の化合物は、次の構造 (V I - A) もしくは (V I - B) :

50

【化 1 1 7 4】



(式中、

L_{13} 、 L_{14} 、 L_{15} 及び A は、各々独立して、 CH または N であり；

R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

q は、0、1、2、3 または 4 であり；

R₂₀は、水素またはC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂ は、水素、ハロ、C₁~6アルコキシまたはC₁~6アルキルであり；

R₃は、ハロ、C₁~₆アルキルまたはC₁~₆アルコキシであり；

R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₃₄は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、CF₃、-OCF₃、-S(=O)₂R₂₀、または-N(R₁₅R₁₆)であり；

R₃₅は、水素、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシであり；

R₃₆は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-N(R₁₅R₁₆)、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルであり；

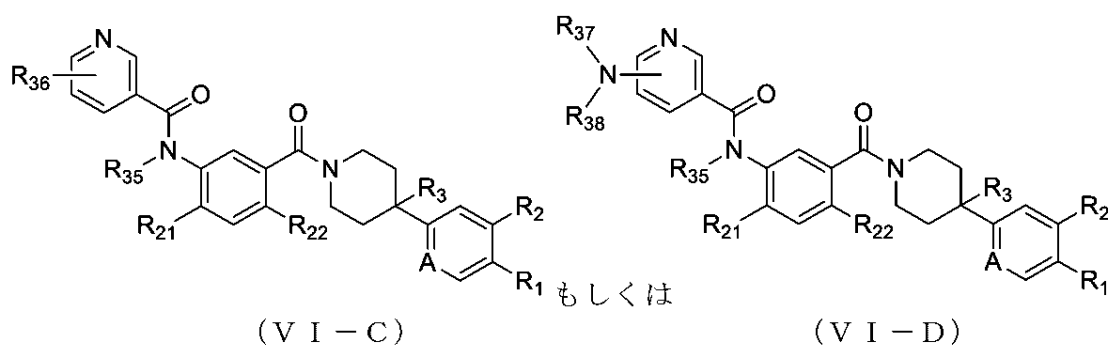
R₁₃ 及び R₁₄ は、各々独立して、水素、C₁~6 アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、-N(R₁₅ R₁₆)、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【 0 2 4 0 】

特定の態様において、構造（V I）の化合物は、次の構造（V I - C）もしくは（V I - D）：

【化 1 1 7 5】



10

(式中、

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3または4であり；

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

20

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{35} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{36} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

30

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

R_{37} 及び R_{38} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、あるいは、 R_{37} 及び R_{38} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成する）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0241】

構造(VI)の特定の態様において、 R_1 は、水素、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ である。

40

【0242】

構造(VI)の特定の態様において、 R_1 は、シアノである。

【0243】

構造(VI)の特定の態様において、 R_2 は、水素またはハロである。

【0244】

構造(VI)の特定の態様において、 R_2 は、水素である。

【0245】

構造(VI)の特定の態様において、 R_3 は、フッ素である。

【0246】

構造(VI)の特定の態様において、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素またはC

50

1～6 アルキルである。

【0247】

構造(VI)の特定の態様において、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0248】

構造(VI)の特定の態様において、 R_{35} は、水素である。

【0249】

構造(VI)の特定の態様において、 R_{34} は、ヘテロアリアルである。

【0250】

構造(VI)の特定の態様において、 R_{34} は、チエニル、ピリル、フリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラニル、テトラゾリル、ピロリル、ピロリニル、ピリダジニル、トリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾチアジアゾリルである。

10

【0251】

構造(VI)の特定の態様において、 L_{13} は、Nである。

【0252】

構造(VI)の特定の態様において、 L_{14} 及び L_{15} は、各々独立して、CHである。

20

【0253】

構造(VI)の特定の態様において、Aは、Nである。

【0254】

構造(VI)の特定の態様において、Aは、CHである。

【0255】

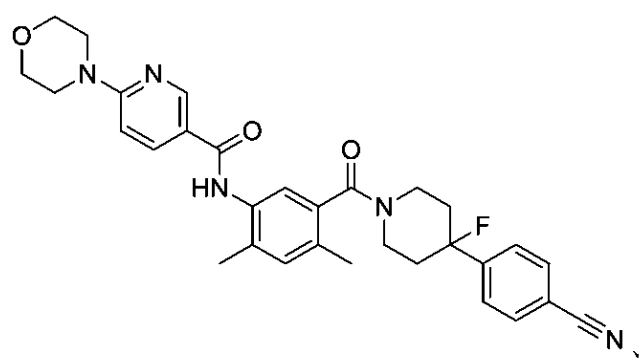
特定の態様において、構造(VI)の化合物は、次の構造(VI-E)、(VI-F)、(VI-G)、(VI-H)もしくは(VI-I)：

30

40

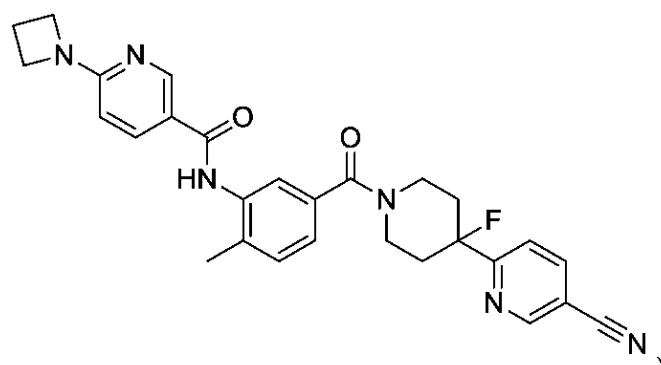
50

【化 1 1 7 6】



10

(VI-E)



20

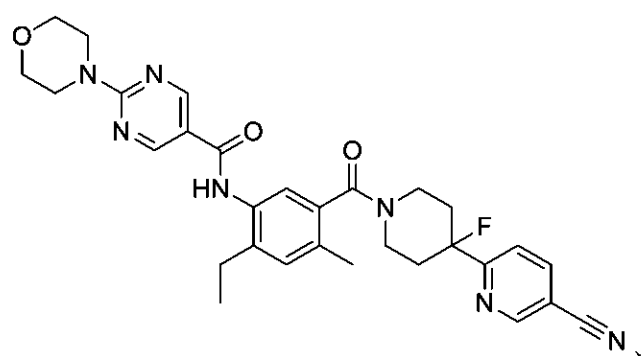
(VI-F)

30

40

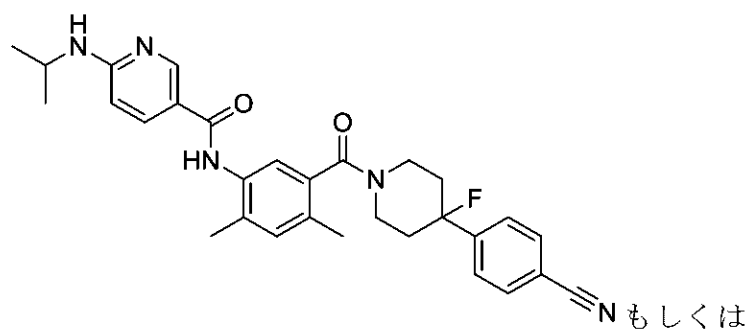
50

【化 1 1 7 7】



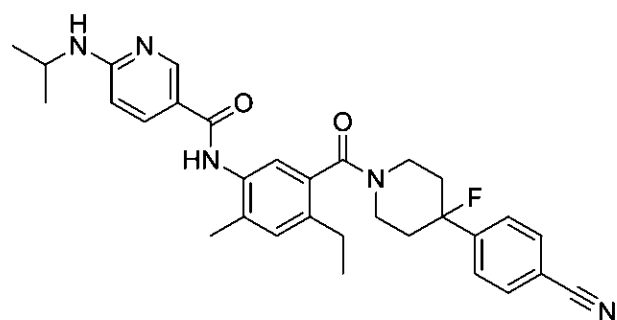
(VI-G)

10



(VI-H)

20



(VI-I)

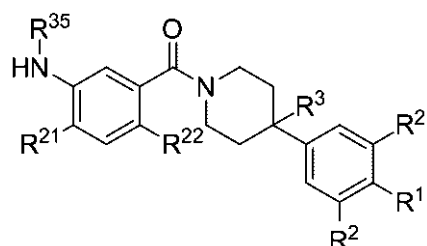
30

またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0 2 5 6】

様々な態様において、本開示は、構造 (VI-J) の化合物：

【化 1 1 7 8】



40

(VI-J)

(式中、

R¹ は、H、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、-O- (C₃～C

50

₅シクロアルキル)、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み;

R^1 がHでも $-\text{CN}$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており;

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり;

R^3 は、H、 $-\text{OH}$ またはハロゲンであり;

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり;

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルであり;

R^{35} は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{351}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^{351}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{351}$ または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{351}$ であり;

R^{351} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、その各々は、必要に応じて置換されている)またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

10

【0257】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^3 は、Hまたはハロゲンである。

【0258】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ または $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキルである。

【0259】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{22} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルである。

20

【0260】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキルである。

【0261】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルである。

【0262】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^3 は、HまたはFである。

【0263】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、 $-\text{CN}$ である。

【0264】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、 $-\text{CF}_3$ である。

30

【0265】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0266】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{22} は、Hである。

【0267】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{22} は、メチルである。

【0268】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{35} は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^{351}$ である。

【0269】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルまたは(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

40

【0270】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{351} は、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルまたは(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルである。

【0271】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、 $-\text{CN}$ であり、各 R^2 は、Hであり

50

、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、Hであり、 R^{35} は、 $-C(O)-NHR^{351}$ であり、ここで、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、または(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

【0272】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{35} は、 $-C(O)-O-R^{351}$ である。

【0273】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルまたは(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

10

【0274】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、Hであり、 R^{35} は、 $-C(O)-O-R^{351}$ であり、ここで、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、または(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

20

【0275】

構造(VI-J)の一部の態様において、 R^{351} は、(R)-3-テトラヒドロフラニルまたは(S)-3-テトラヒドロフラニルである。

【0276】

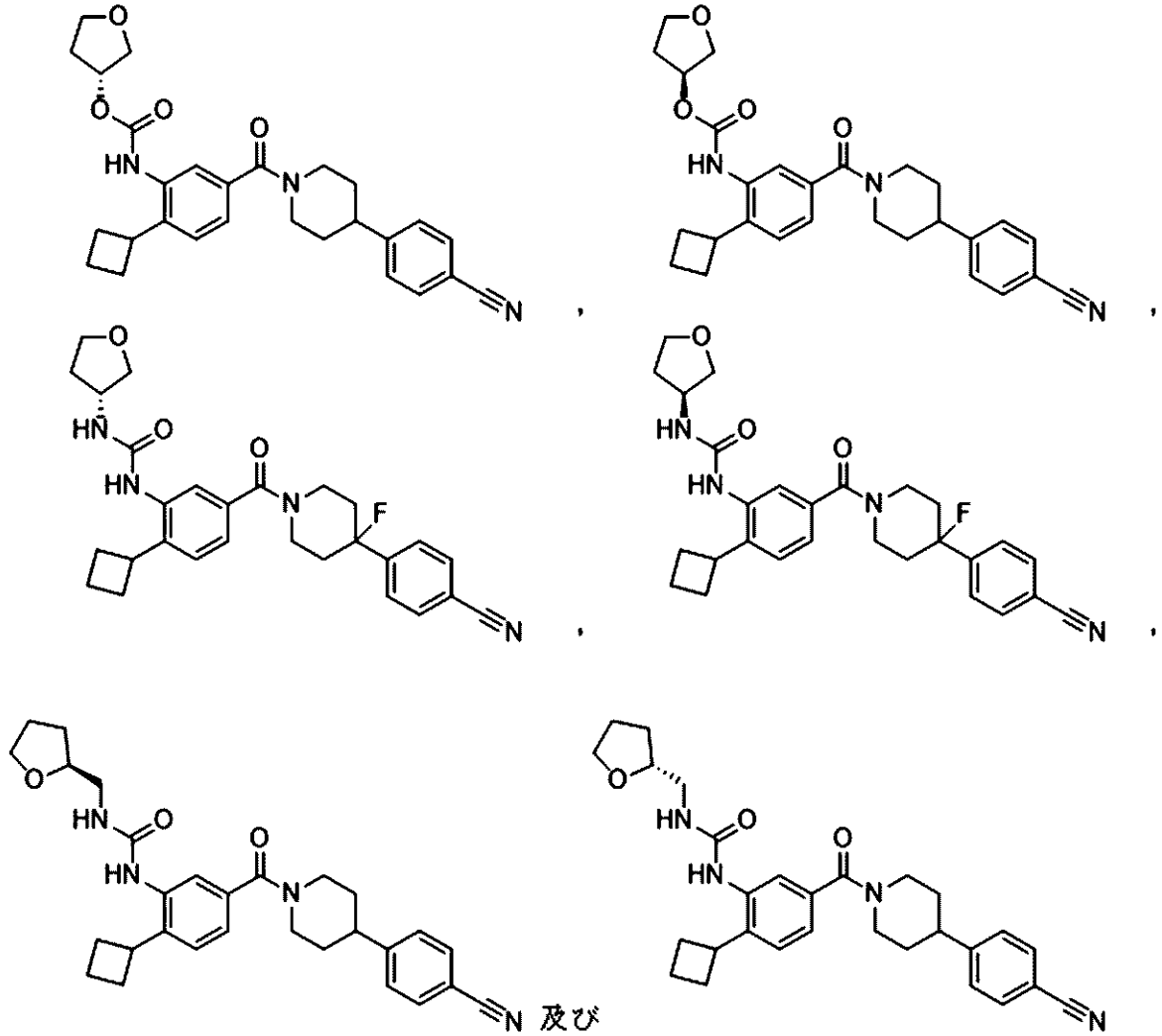
構造(VI-J)の一部の態様において、化合物は、

30

40

50

【化 1 1 7 9】



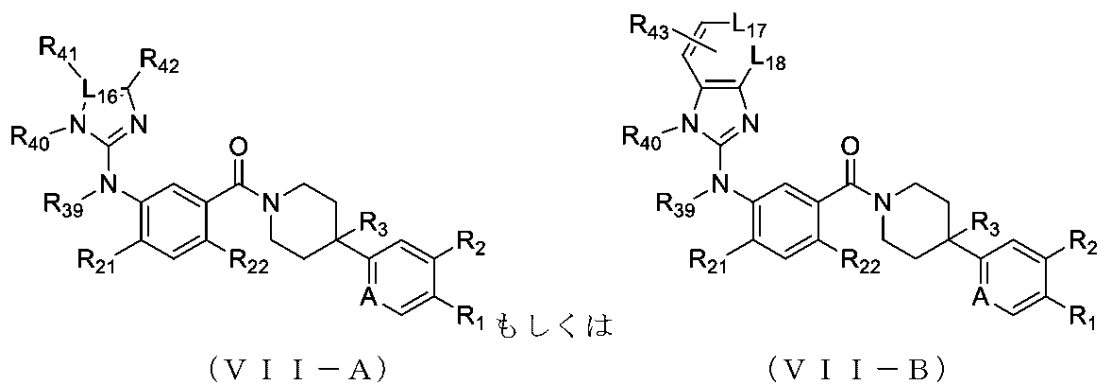
からなる群より選択される構造を有する。

【 0 2 7 7】

構造 (V I I) の化合物

特定の態様において、構造 (V I I) の化合物は、次の構造 (V I I - A) もしくは (V I I - B) :

【化 1 1 8 0】



(式中、

10

20

30

40

50

L₁₆は、CまたはNであり、この場合、L₁₆がNであるならば、R₄₁は、非存在であり；

L₁₇、L₁₈及びAは、各々独立して、CHまたはNであり；

R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

R₂₀は、水素またはC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂は、水素、ハロ、C₁~6アルコキシまたはC₁~6アルキルであり；

10

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシであり；

R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₄₀、R₄₂及びR₄₃は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀、-C(=O)R、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、-N(R₁₃R₁₄)であり、あるいは、R₄₁及びR₄₂は、それらが結合している原子と一緒になって互いに連結して、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルを形成し；

R₄₁は、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-S(=O)₂R₂₀、-C(=O)R、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシル、-N(R₁₃R₁₄)であり、R₄₁は、L₁₆がNであるならば非存在であり、あるいは、R₄₁及びR₄₂は、それらが結合している原子と一緒になって互いに連結して、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリルを形成し；

20

Rは、水素、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヒドロキシアルキル、-N(R₁₅R₁₆)または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₃₉は、水素、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシであり；

R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、-N(R₁₅R₁₆)、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

30

【0278】

構造(VII)の特定の態様において、R₁は、水素、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)である。

【0279】

構造(VII)の特定の態様において、R₁は、シアノである。

【0280】

構造(VII)の特定の態様において、R₂は、水素またはハロである。

【0281】

構造(VII)の特定の態様において、R₂は、水素である。

【0282】

構造(VII)の特定の態様において、R₃は、水素である。

40

【0283】

構造(VII)の特定の態様において、R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、水素またはC₁~6アルキルである。

【0284】

構造(VII)の特定の態様において、R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、C₁~6アルキルである。

【0285】

構造(VII)の特定の態様において、R₃₉は、水素である。

【0286】

50

構造 (V I I) の特定の態様において、 R_{40} は、水素である。

【0287】

構造 (V I I) の特定の態様において、 L_{16} は、N である。

【0288】

構造 (V I I) の特定の態様において、 L_{17} は、N である。

【0289】

構造 (V I I) の特定の態様において、 L_{18} は、CH である。

【0290】

構造 (V I I) の特定の態様において、 L_{18} は、N である。

【0291】

構造 (V I I) の特定の態様において、A は、N である。

【0292】

構造 (V I I) の特定の態様において、A は、CH である。

【0293】

構造 (V I I) の特定の態様において、 R_{42} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

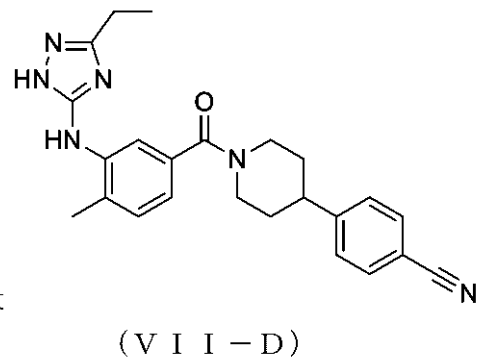
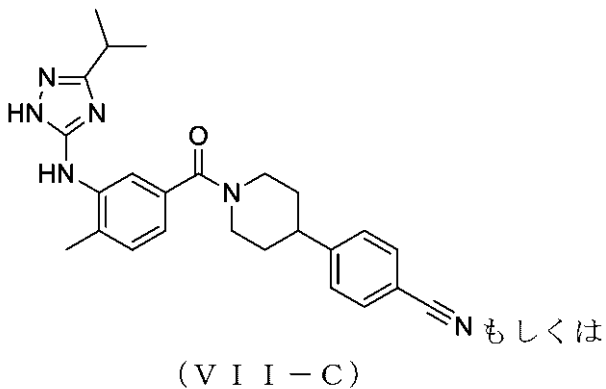
【0294】

構造 (V I I) の特定の態様において、 R_{41} は、 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0295】

特定の態様において、構造 (V I I) の化合物は、次の構造 (V I I - C) もしくは (V I I - D) :

【化1181】



またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0296】

構造 (V I I I) の化合物

特定の態様において、構造 (V I I I) の化合物は、次の構造 (V I I I - A)、(V I I I - B) もしくは (V I I I - C) :

10

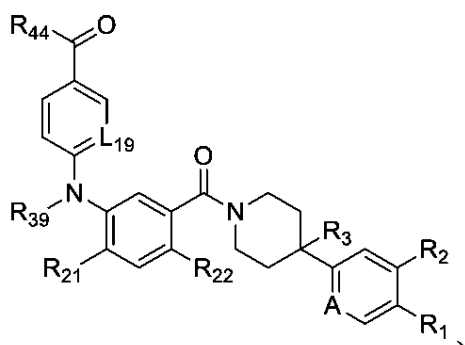
20

30

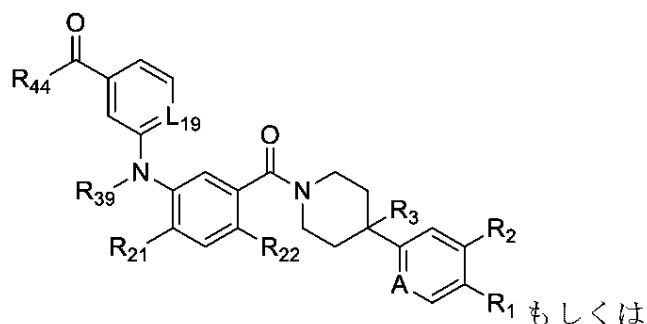
40

50

【化 1 1 8 2】

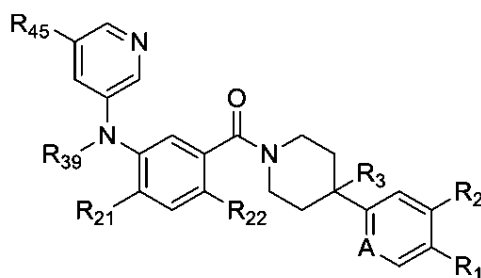


(V I I I - A)



(V I I I - B)

10



(V I I I - C)

20

(式中、

L₁₉及びAは、各々独立して、CHまたはNであり；R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

R₂₀は、水素またはC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

30

R₂は、水素、ハロ、C₁~6アルコキシまたはC₁~6アルキルであり；R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシであり；R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；R₃₉は、水素、C₁~6アルキルまたはC₁~6アルコキシであり；R₄₄及びR₄₅は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、-S(=O)₂R₂₀、-C(=O)R、または-N(R₁₃R₁₄)であり；R₁₃及びR₁₄は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、-N(R₁₅R₁₆)、または-S(=O)₂R₂₀であり；

40

R₁₅及びR₁₆は、各々独立して、水素、C₁~6アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノである）またはその薬学的に許容され得る塩の構造のうちの1つを有する。

【0297】

構造(VIII)の特定の態様において、R₁は、水素、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-C(=O)NN(R₁₃)(R₁₄)である。

【0298】

構造(VIII)の特定の態様において、R₁は、シアノである。

50

【0299】

構造(VIII)の特定の態様において、 R_2 は、水素またはハロである。

【0300】

構造(VIII)の特定の態様において、 R_2 は、水素である。

【0301】

構造(VIII)の特定の態様において、 R_3 は、水素である。

【0302】

構造(VIII)の特定の態様において、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0303】

構造(VIII)の特定の態様において、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0304】

構造(VIII)の特定の態様において、 R_{39} は、水素である。

【0305】

構造(VIII)の特定の態様において、 L_{19} は、Nである。

【0306】

構造(VIII)の特定の態様において、Aは、Nである。

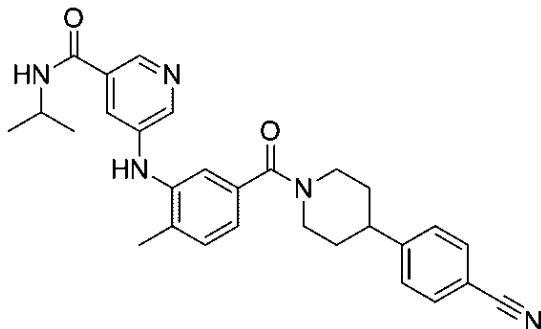
【0307】

構造(VIII)の特定の態様において、Aは、CHである。

【0308】

特定の態様において、構造(VIII)の化合物は、次の構造(VIII-D)：

【化1183】



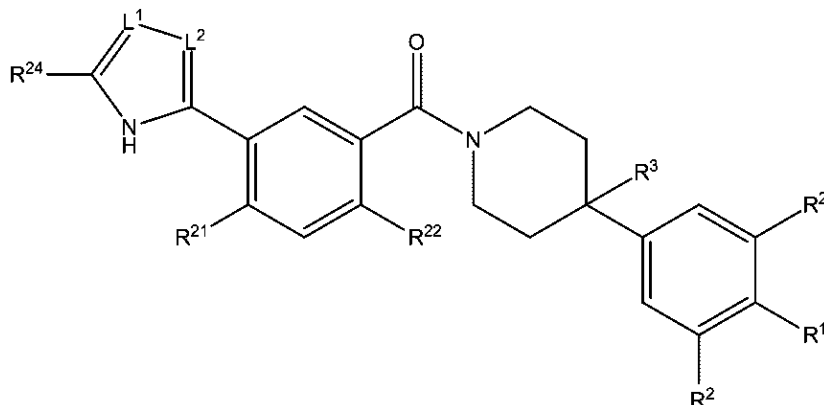
(VIII-D)

またはその薬学的に許容され得る塩の構造を有する。

【0309】

様々な態様において、式IXの化合物：

【化1184】



10

20

30

40

50

(IX)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、または $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O_t-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ 、または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0 または 1 であり；

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

L^1 は、 CR^{23} または N であり；

L^2 は、CH または N であり；

L^1 または L^2 のうちの少なくとも 1 つは、N であり；

R^{23} は、H または $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルである) またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0310】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖または分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0 または 1 である。

【0311】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル (この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含む)、 $-S(O)_u-(C_1 \sim C_4 \text{ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ (この場合、 u は、0 または 2 である)、または $-S(O)_u-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ (この場合、 u は、0 または 2 である) である。

【0312】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^3 は、H またはハロゲンである。

【0313】

構造 (IX) のいくつかの態様において、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0314】

構造 (IX) の一部の態様において、 L^1 及び L^2 の両方が N である。

【0315】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0316】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0317】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{24} は、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})_t-O-(C$

10

20

30

40

50

$1 \sim C_2$ アルキル) であり、この場合、 t は、0 または 1 である。

【0318】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0319】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0320】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルである。

【0321】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^3 は、H または F である。

【0322】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0323】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0324】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0325】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{22} は、H である。

【0326】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^{22} は、メチルである。

【0327】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、水素であり、 R^3 は、H または F であり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 及び L^2 は、N であり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、2-メトキシエチルである。

【0328】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、H であり、 R^3 は、H または F であり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 及び L^2 は、N であり、 R^{24} は、メトキシまたはエトキシである。

【0329】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、H であり、 R^3 は、H または F であり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 は、CH であり、 L^2 は、N であり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、または 2-メトキシエチルである。

【0330】

構造 (IX) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、H であり、 R^3 は、H または F であり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 は、N であり、 L^2 は、CH であり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、または 2-メトキシエチルである。

【0331】

構造 (IX) の一部の態様において、化合物は、

10

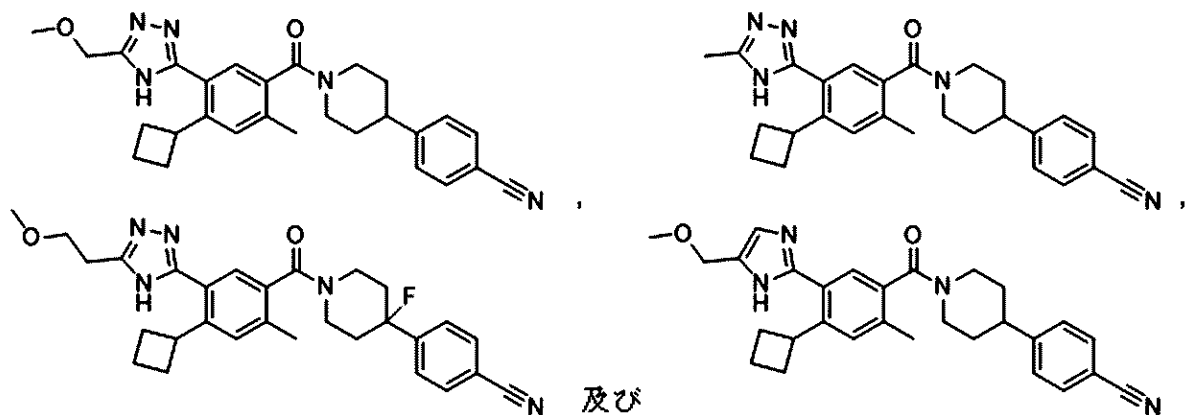
20

30

40

50

【化 1 1 8 5】



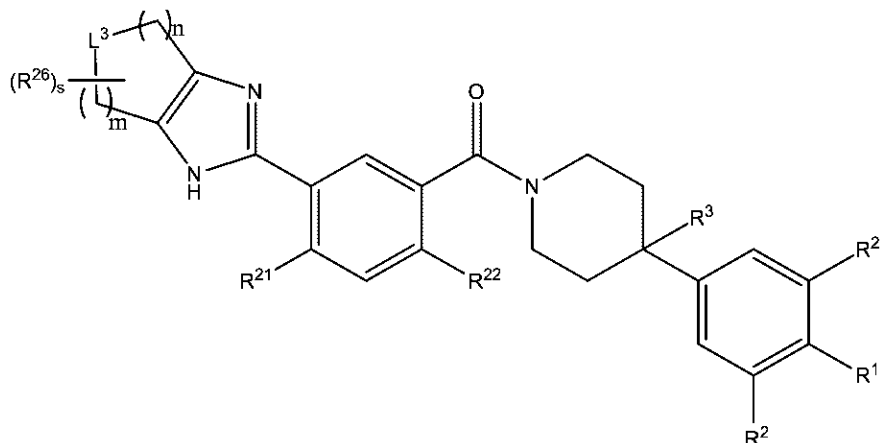
10

からなる群より選択される構造を有する。

【 0 3 3 2】

様々な態様において、構造 (X) の化合物：

【化 1 1 8 6】



20

30

X

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

40

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

L^3 は、 $C(R^{60})_2$ 、O または NR^{50} であり；

各 R^{60} は、独立して、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、または $-C(O)-N(R^{601})_2$ であり、この場合、

t は、0 または 1 であり、

$C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

各 R^{50} は、独立して、H、 $-C(O)-O_t-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)、 $-C(O)-O_t-$ ($C_3 \sim C_5$ 環式アルキル)、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含有する $-C_3 \sim C_5$ 環式アルキル、 $-C(O)-N(R^{501})_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖

50

または分枝鎖アルキルであり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

nは、1、2または3であり；

mは、1または2であり；

R²¹は、H、ハロゲン、C₁～C₄直鎖または分枝鎖アルキル、C₃～C₅シクロアルキルであり、この場合、C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R²²は、H、ハロゲン、C₁～C₂アルキルであり；

各R²⁶は、独立して、-OH、-CN、ハロゲン、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル、-(C₁～C₄アルキル)_t-O_t-(C₃～C₅シクロアルキル)、-(C₁～C₄アルキル)_t-O-(C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキル)、-C(O)-O_t-(C₁～C₄アルキル)、または-C(O)-N(R⁵⁰¹)₂であり、この場合、

tは、0または1であり、

C₃～C₅シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

sは、0、1または2であり；

各R⁶⁰¹及びR⁵⁰¹は、独立して、HまたはC₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

ここで、R²⁶、R⁶⁰、R⁵⁰、R⁵⁰¹及びR⁶⁰¹のうちの2つは、必要に応じて連結して環を形成しており、この場合、R²⁶、R⁶⁰、R⁵⁰、R⁵⁰¹及びR⁶⁰¹のうちの2つは、2つのR²⁶、2つのR⁶⁰、2つのR⁵⁰、2つのR⁵⁰¹または2つのR⁶⁰¹であってよい）またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0333】

構造(X)の一部の態様において、R²¹は、ハロゲン、C₁～C₄直鎖もしくは分枝鎖アルキルまたはC₃～C₅シクロアルキルである。

【0334】

構造(X)の一部の態様において、R³は、Hまたはハロゲンである。

【0335】

構造(X)の一部の態様において、R¹は、-CNまたはC₁～C₂ハロアルキルである。

【0336】

構造(X)の一部の態様において、R³は、HまたはFである。

【0337】

構造(X)の一部の態様において、R¹は、-CNである。

【0338】

構造(X)の一部の態様において、R¹は、-CF₃である。

【0339】

構造(X)の一部の態様において、nは、1である。

【0340】

構造(X)の一部の態様において、nは、2である。

【0341】

構造(X)の一部の態様において、mは、1である。

【0342】

構造(X)の一部の態様において、mは、2である。

【0343】

構造(X)の一部の態様において、R²¹は、C₁～C₂アルキルまたはC₃～C₅シクロアルキルであり、R²²は、C₁～C₂アルキルである。

【0344】

構造(X)の一部の態様において、R²¹は、C₃～C₅シクロアルキルであり、R²²は、C₁～C₂アルキルである。

【0345】

構造(X)の一部の態様において、nは、2であり、mは、1であり、 L^3 は、 $-N-C(O)-O-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ である。

【0346】

構造(X)の一部の態様において、 L^3 は、 NR^{50} であり、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、Hまたはメチルであり、 R^3 は、Hであり、 R^1 は、 $-CN$ であり、mは、2であり、nは、1または2である。

【0347】

構造(X)の一部の態様において、nは、2であり、mは、1であり、 L^3 は、Oであり、sは、0である。

10

【0348】

構造(X)の一部の態様において、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0349】

構造(X)の一部の態様において、 R^{22} は、メチルである。

【0350】

構造(X)の一部の態様において、 R^{22} は、Hである。

【0351】

構造(X)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、nは、2であり、 L^3 は、 NR^{50} であり、ここで、 R^{50} は、メチルまたはエチルである。

20

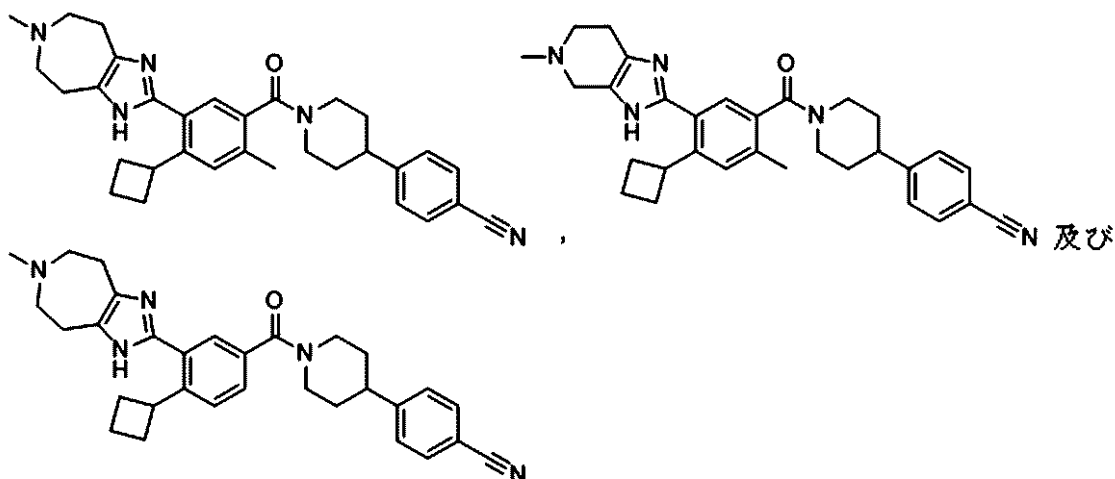
【0352】

構造(X)の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、nは、2であり、 L^3 は、Oである。

【0353】

構造(X)の一部の態様において、化合物は、

【化1187】



30

からなる群より選択される構造を有する。

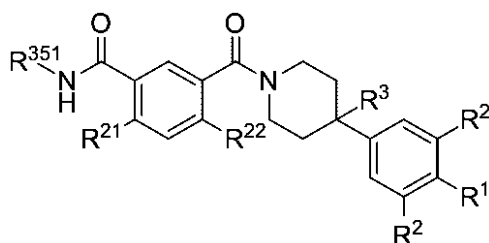
【0354】

様々な態様において、構造(XI)の化合物：

40

50

【化 1 1 8 8】



(X I)

(式中、

R^1 は、H、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-O-$ ($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、 $-O-$ ($C_1 \sim C_4$ 直鎖または分枝鎖アルキル) であり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 が H でも $-CN$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1 つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-OH$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、シクロブチル、アゼチジン-1-イル、またはシクロプロピルであり；

R^{22} は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり；

R^{351} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは C_2-O- (C_1 もしくは C_2 アルキル) である)

またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0 3 5 5】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^3 は、H またはハロゲンである。

【0 3 5 6】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0 3 5 7】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0 3 5 8】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0 3 5 9】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^{21} は、シクロブチルである。

【0 3 6 0】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^3 は、H または F である。

【0 3 6 1】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0 3 6 2】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0 3 6 3】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0 3 6 4】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^{22} は、H である。

【0 3 6 5】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^{22} は、メチルである。

【0 3 6 6】

構造 (X I) の一部の態様において、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、H であり、 R^3 は、H または F であり、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、メチルであり、 R^{351} は、メチルまたはエチルである。

10

20

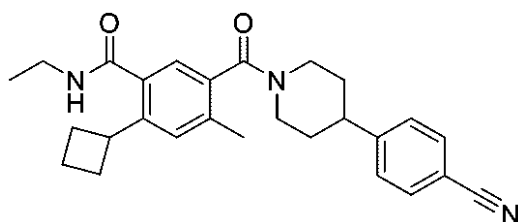
30

40

50

【0367】

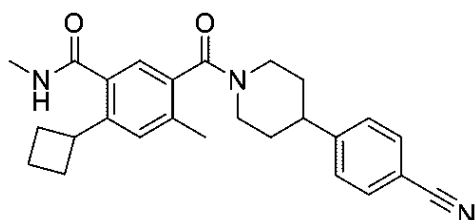
構造(XI)の一部の態様において、化合物は、
【化1189】



10

及び

【化1190】



からなる群より選択される構造を有する。

20

【0368】

特定の態様において、本開示は、表1に見出される構造のうちのいずれかを有する化合物を提供する。本開示によれば、表1の化合物は、脂肪酸シンターゼの阻害剤である。

【0369】

化合物の合成

本開示の化合物を合成する方法もまた本明細書に記載される。本開示の化合物は、以下の合成スキーム1～13に示すように合成することができる。

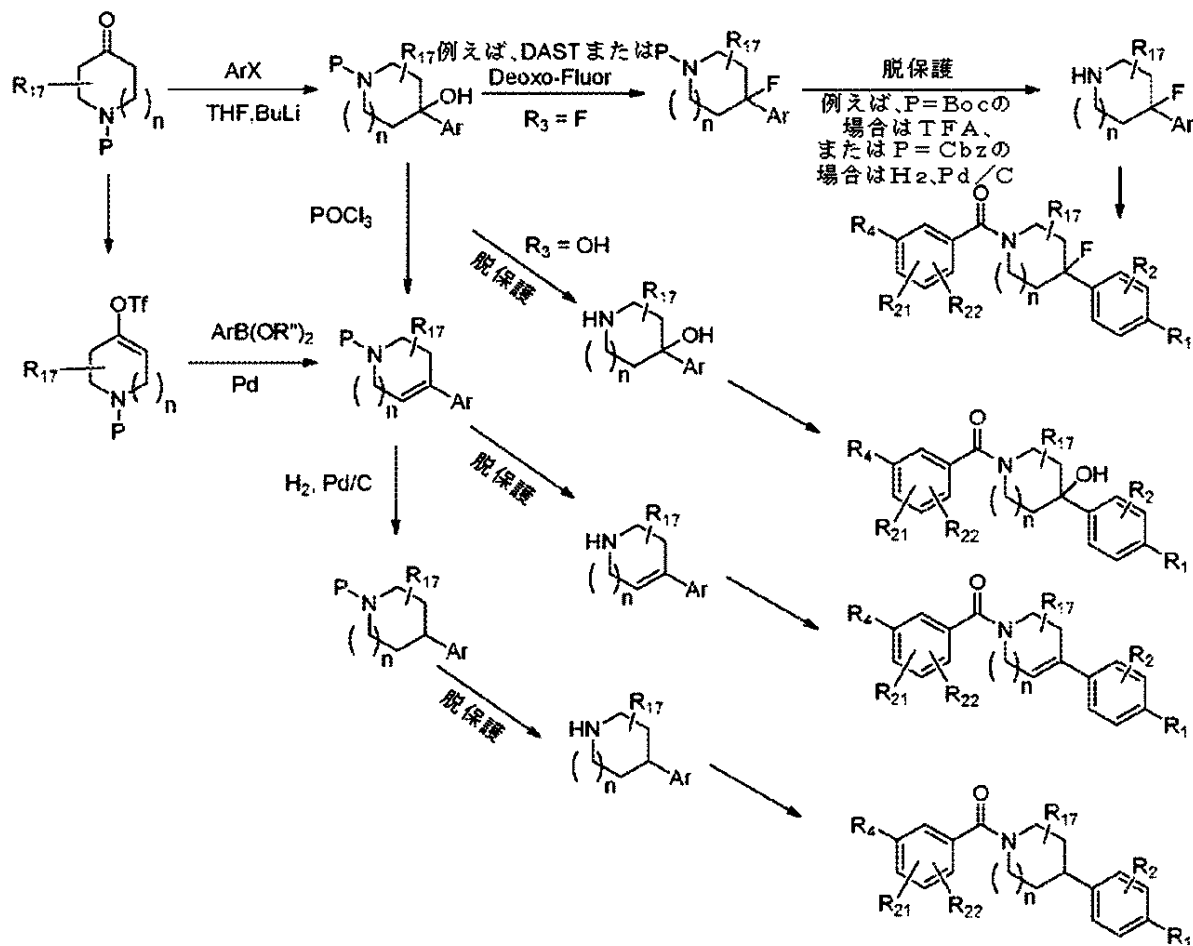
スキーム1

30

40

50

【化 1 1 9 1】



このスキームにおいて、

R_{17} は、水素またはアルキルであり；

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3または4であり；

R_{20} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシまたは $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_1 \sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15})(R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

R_{17} は、水素またはアルキルである。

スキーム 2

10

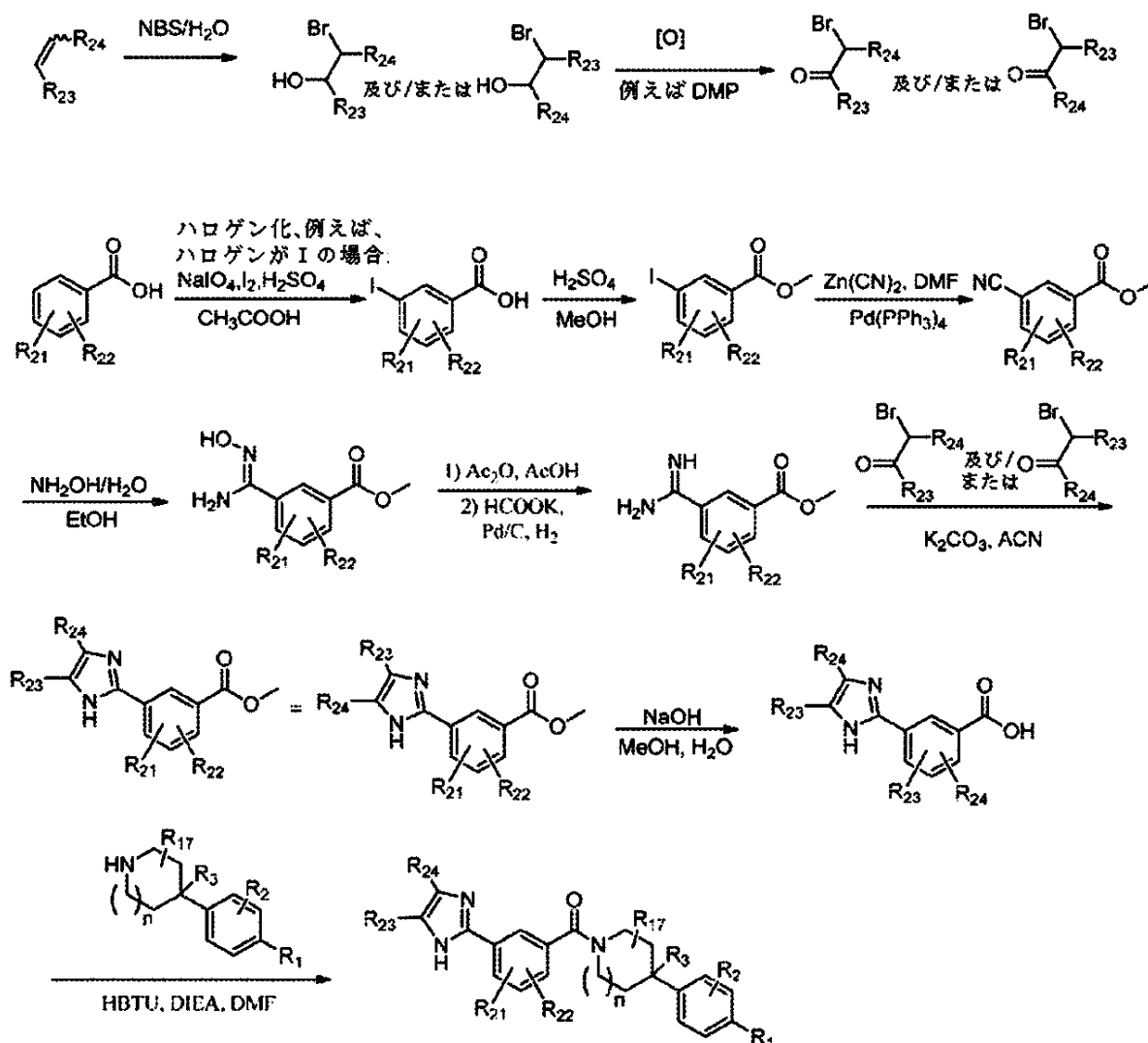
20

30

40

50

【化 1 1 9 2】



このスキームにおいて、

R₁は、水素、シアノ、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-C(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、-(CH₂)_qC(=O)N(R₁₃)(R₁₄)、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

q は、0、1、2、3または4であり；

R₂₀は、水素またはC₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、または-N(R₁₃)(R₁₄)であり；

R₂ は、水素、ハロ、C₁~₆ アルコキシまたは C₁~₆ アルキルであり；

R₃は、水素、ヒドロキシル、ハロ、C₁~₆アルキルまたはC₁~₆アルコキシであり；

R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、CF₃、-OCF₃、または-S(=O)₂R₂₀であり；

R₁₃ 及び R₁₄ は、各々独立して、水素、C₁~6 アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、-N(R₁₅R₁₆)、または-S(=O)₂R₂₀であり；

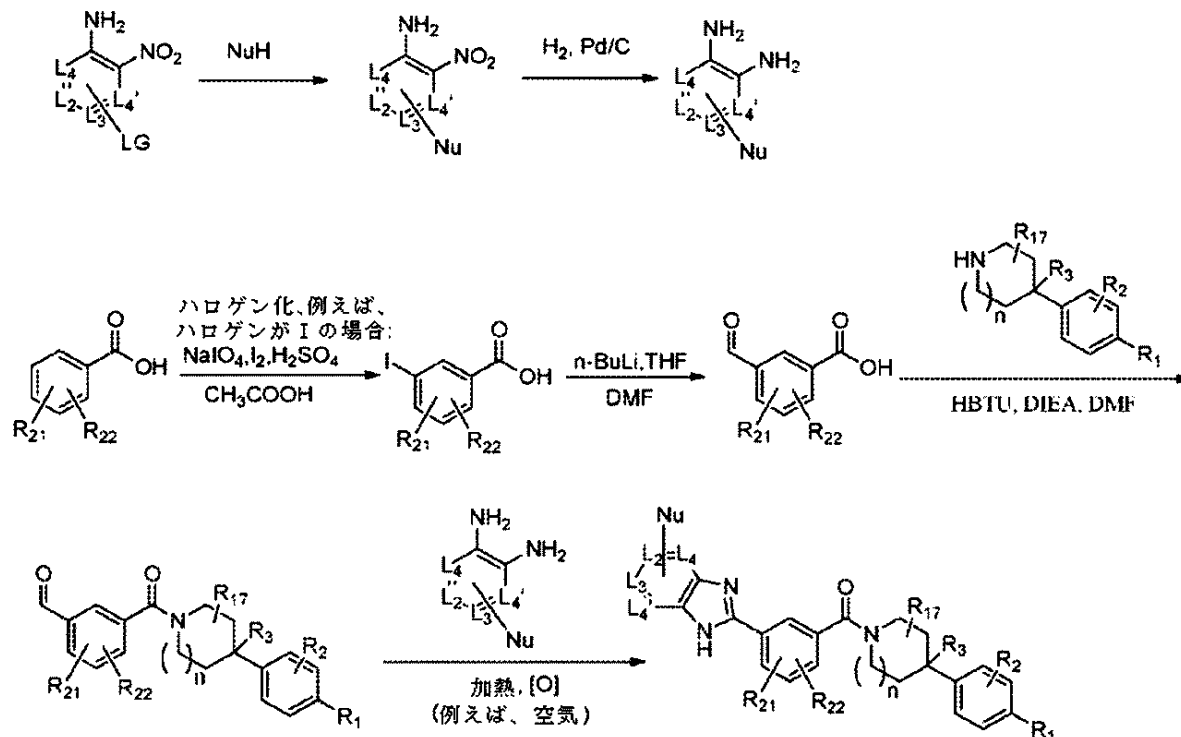
R₁₅ 及び R₁₆ は、各々独立して、水素、C₁~6 アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

R₂₃は、水素、-N(R₁₃)(R₁₄)、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシであり、L₁がNであるならば非存在であり、あるいは、R₂₃及びR₂₄は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルを形成し；

R_{24} は、水素、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-(C_1\sim 6$ アルコキシ)(ヘテロシクリル)、ヘテロシクリルであり、あるいは、 R_{23} 及び R_{24} は、それらが結合している原子と一緒に互いに連結して、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルを形成する。

スキーム 3

【化1193】



このスキームにおいて、

LG は、脱離基であり；

Nu は、求核体であり；

L_2 、 L_3 、 L_4 及び L_4' は、各々独立して、 CH または N であり；

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3または4であり；

R_{20} は、水素または $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシまたは $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_1\sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-N(R_{15}R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

R_{17} は、水素またはアルキルである。

スキーム 4

10

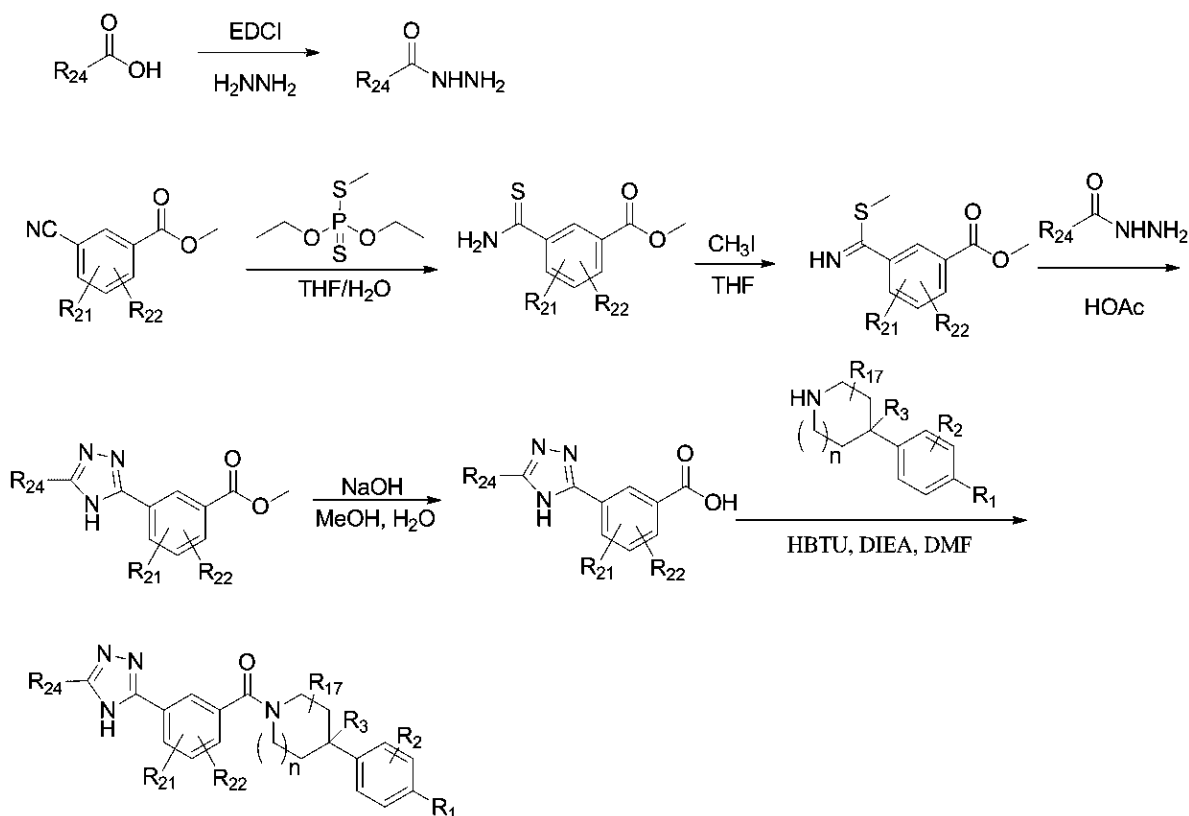
20

30

40

50

【化 1 1 9 4】



10

20

このスキームにおいて、

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(CH_2)_qC(=O)N(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3または4であり；

R_{20} は、水素または $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または $-N(R_{13})(R_{14})$ であり；

30

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシまたは $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_1\sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアリール、アルキルアミノ、 $-N(R_{15})(R_{16})$ 、または $-S(=O)_2R_{20}$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアリールまたはアルキルアミノであり；

R_{17} は、水素またはアルキルであり；

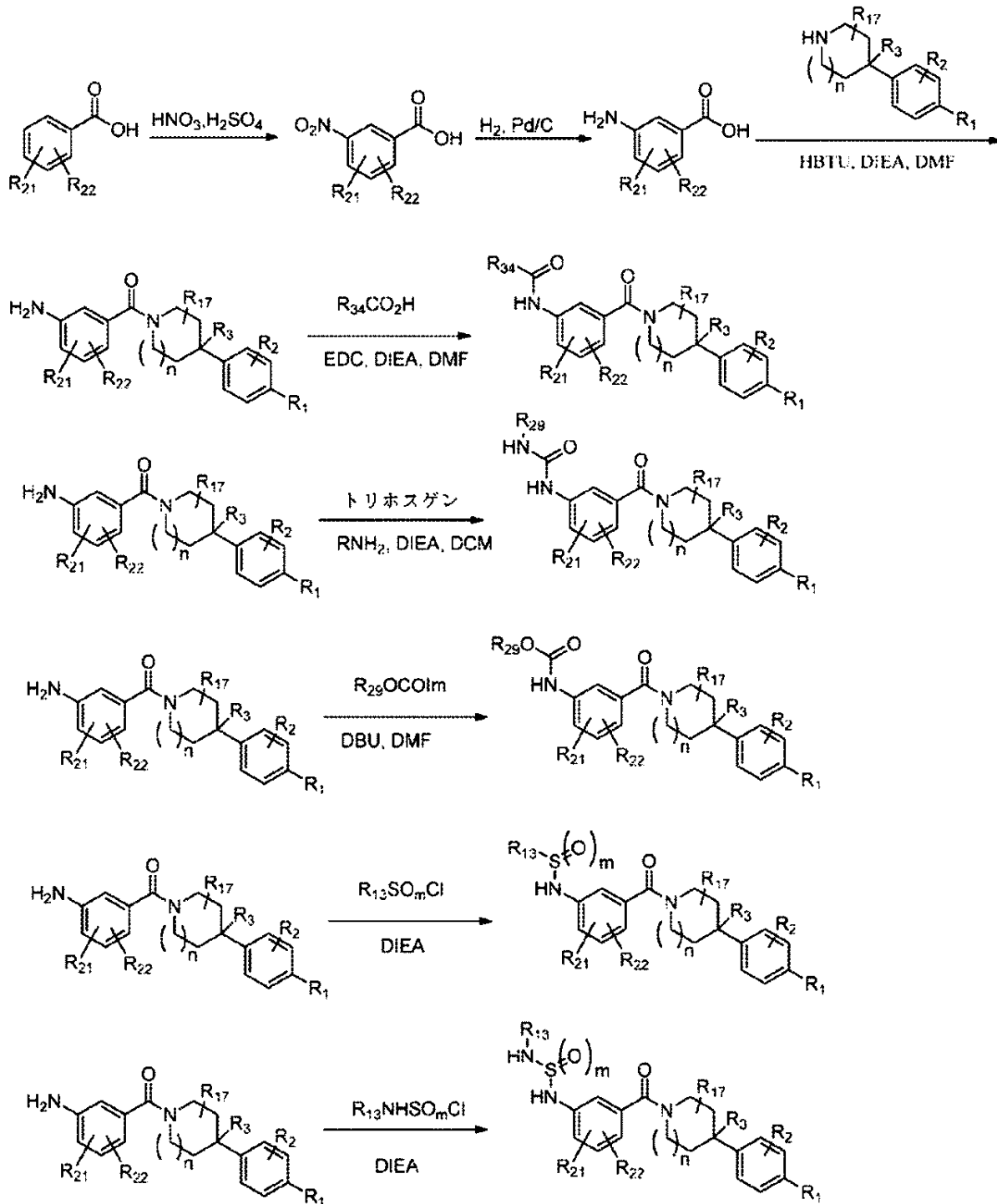
40

R_{24} は、水素、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-(C_1\sim 6$ アルコキシ) (ヘテロシクリル) またはヘテロシクリルである。

スキーム 5

50

【化 1 1 9 5】



このスキームにおいて、

R_1 は、水素、シアノ、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{13})(R_{14})$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{13})(R_{14})$ 、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{20}$ であり；

q は、0、1、2、3または4であり；

R_{20} は、水素または $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、または $-\text{N}(R_{13})(R_{14})$ であり；

R_2 は、水素、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシまたは $C_1\sim 6$ アルキルであり；

R_3 は、水素、ヒドロキシル、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_1\sim 6$ アルコキシであり；

R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素、ハロ、シアノ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ア

ルコキシ、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{20}$ であり；

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立して、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノ、 $-\text{N}(\text{R}_{15}\text{R}_{16})$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{20}$ であり；

R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキルまたはアルキルアミノであり；

R_{17} は、水素またはアルキルであり；

R_{24} は、水素、 $-\text{N}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})$ 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $-(\text{C}_1\sim 6\text{アルコキシ})(\text{ヘテロシクリル})$ またはヘテロシクリルであり；

R_{29} は、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{N}(\text{R}_{15}\text{R}_{16})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{46}$ 、または $-\text{R}_{48}\text{C}(=\text{O})\text{R}_{47}$ であり；

R_{34} は、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アルキルアミノ、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{20}$ 、または $-\text{N}(\text{R}_{15}\text{R}_{16})$ であり；

m は、0、1または2である。

【0370】

スキーム6～13は、式IXの例示的な化合物についての合成を提供するものであり、このスキームにおいて、

R^1 は、H、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_3\sim 5$ シクロアルキル)、 $-\text{O}-$ ($\text{C}_1\sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル)であり、この場合、 $\text{C}_3\sim 5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^1 がHでも $-\text{CN}$ でもハロゲンでもないとき、 R^1 は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されており；

各 R^2 は、独立して、水素、ハロゲンまたは $\text{C}_1\sim 4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^3 は、H、 $-\text{OH}$ またはハロゲンであり；

R^{21} は、H、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim 4$ 直鎖または分枝鎖アルキル、 $\text{C}_3\sim 5$ シクロアルキルであり、この場合、 $\text{C}_3\sim 5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含み；

R^{22} は、H、ハロゲンまたは $\text{C}_1\sim 2$ アルキルであり；

R^{23} は、Hまたは $\text{C}_1\sim 4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルであり；

R^{24} は、H、 $\text{C}_1\sim 4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル、 $-(\text{C}_1\sim 4\text{アルキル})_t-\text{OH}$ 、 $-(\text{C}_1\sim 4\text{アルキル})_t-\text{O}-$ ($\text{C}_3\sim 5$ シクロアルキル)、または $-(\text{C}_1\sim 4\text{アルキル})_t-\text{O}-$ ($\text{C}_1\sim 4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキル)であり、この場合、 t は、0または1であり；

$\text{C}_3\sim 5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含む。

スキーム6

10

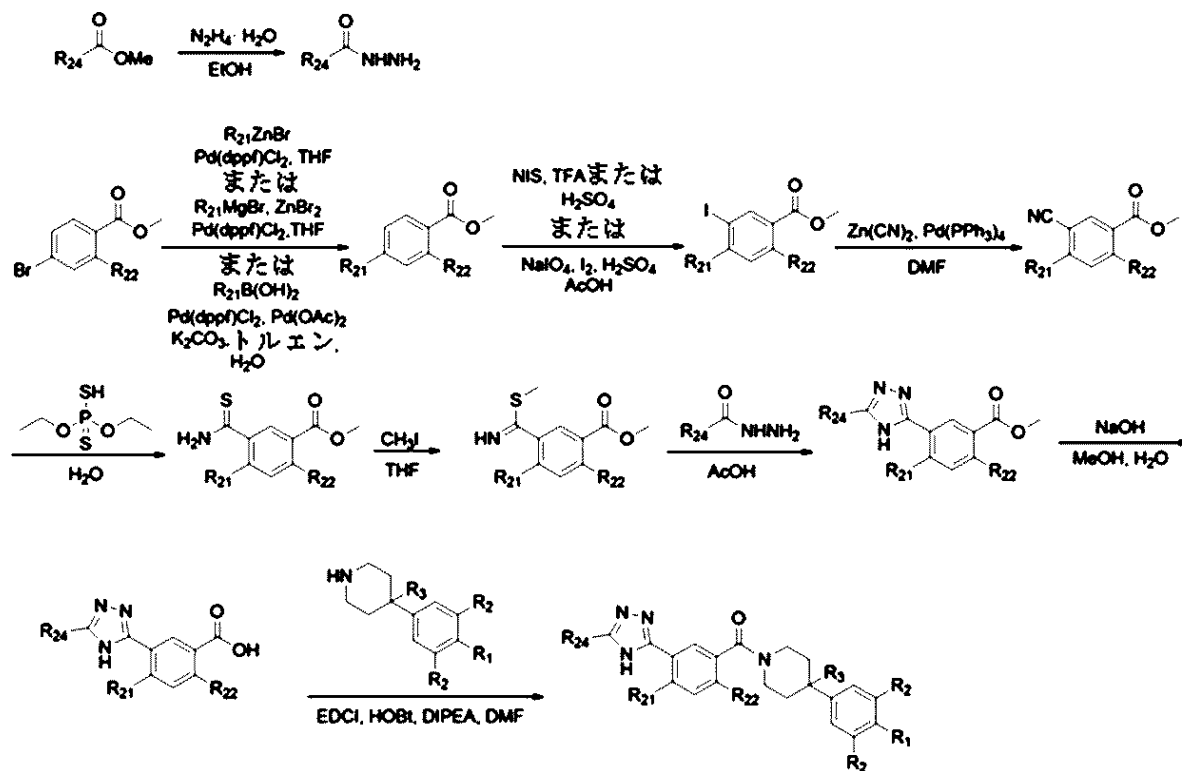
20

30

40

50

【化1196】

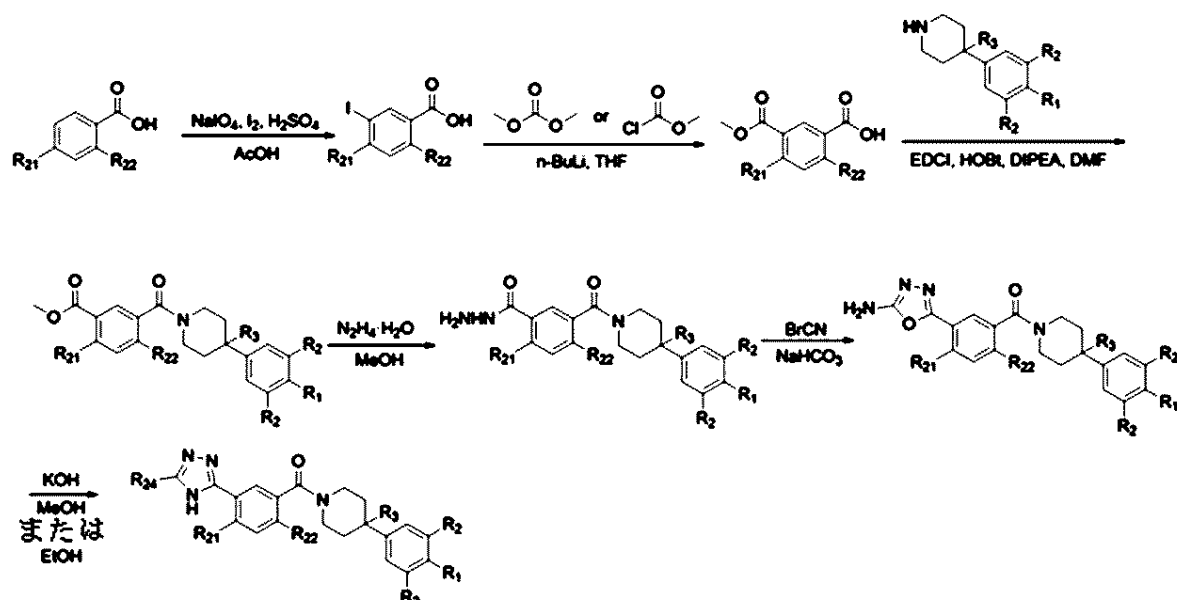


10

20

スキーム 7

【化1197】



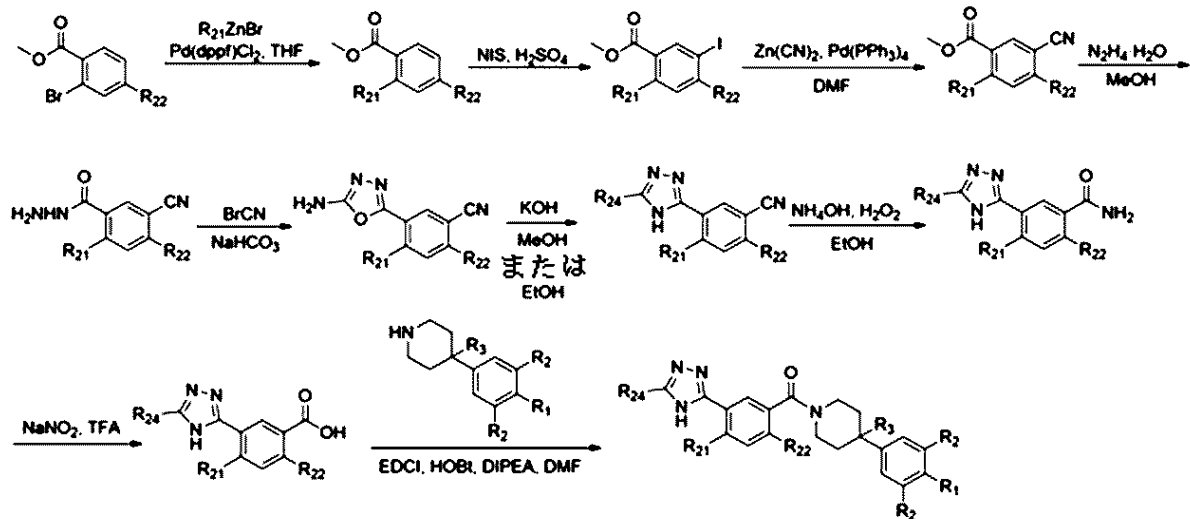
30

40

スキーム 8

50

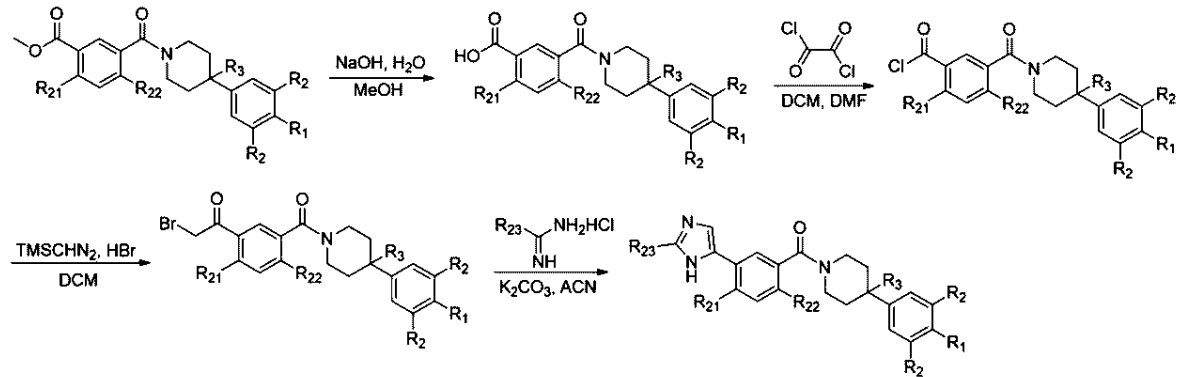
【化1198】



10

スキーム 9

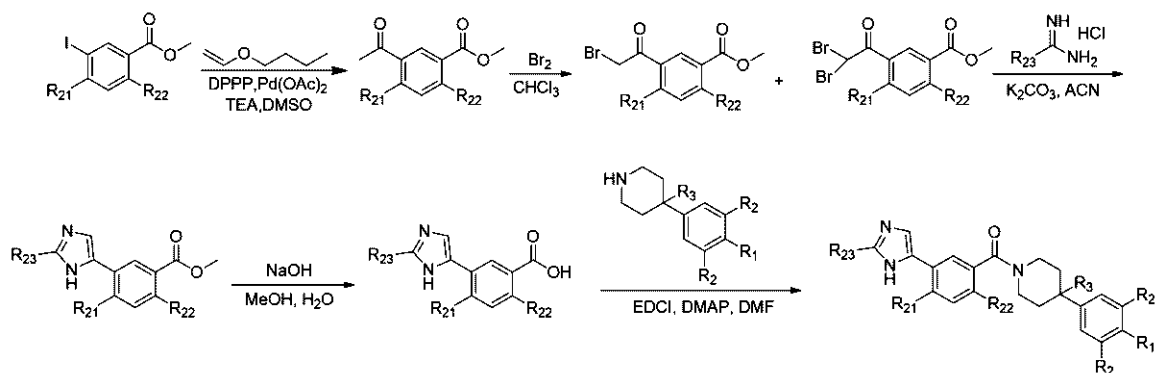
【化1199】



20

スキーム 10

【化1200】

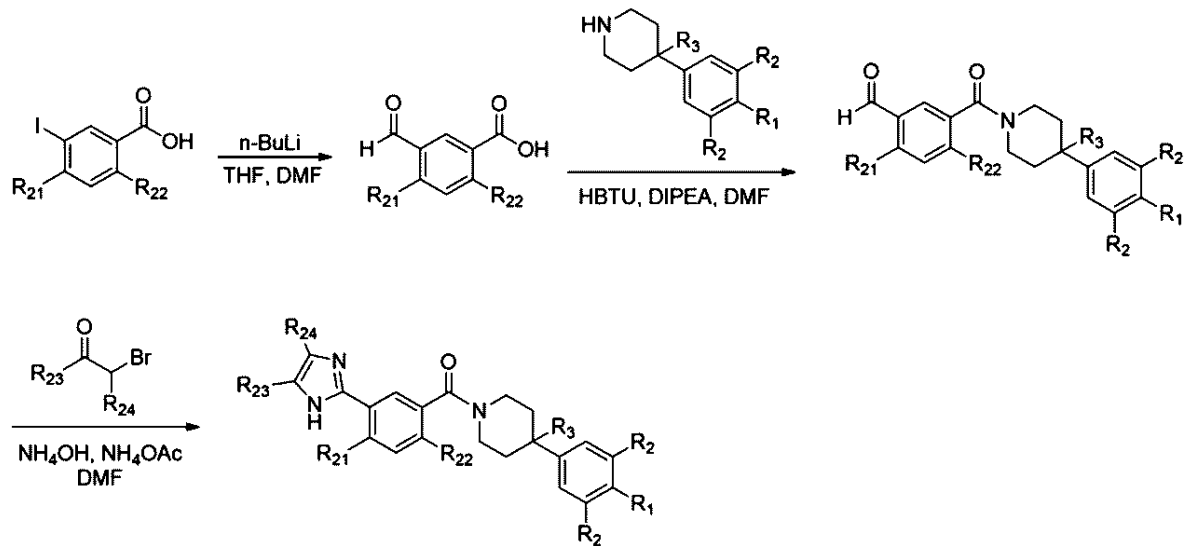


40

スキーム 11

50

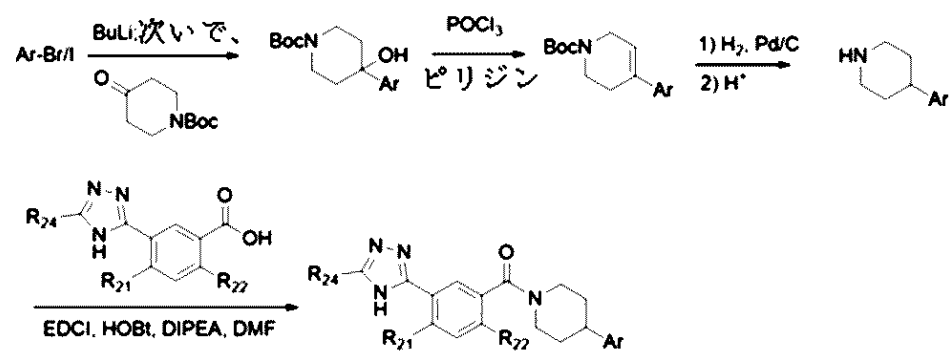
【化 1 2 0 1】



10

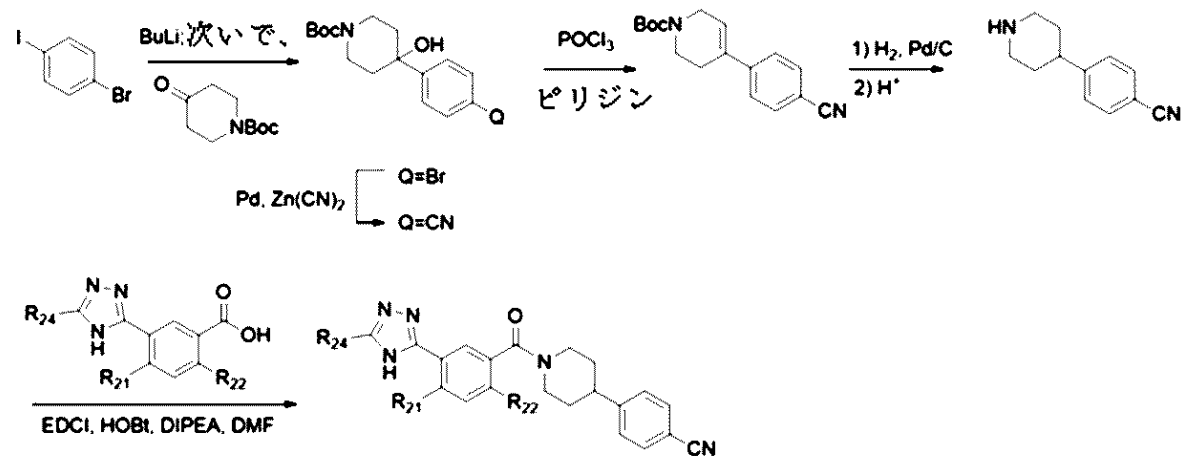
スキーム 1 2

【化 1 2 0 2】



20

30

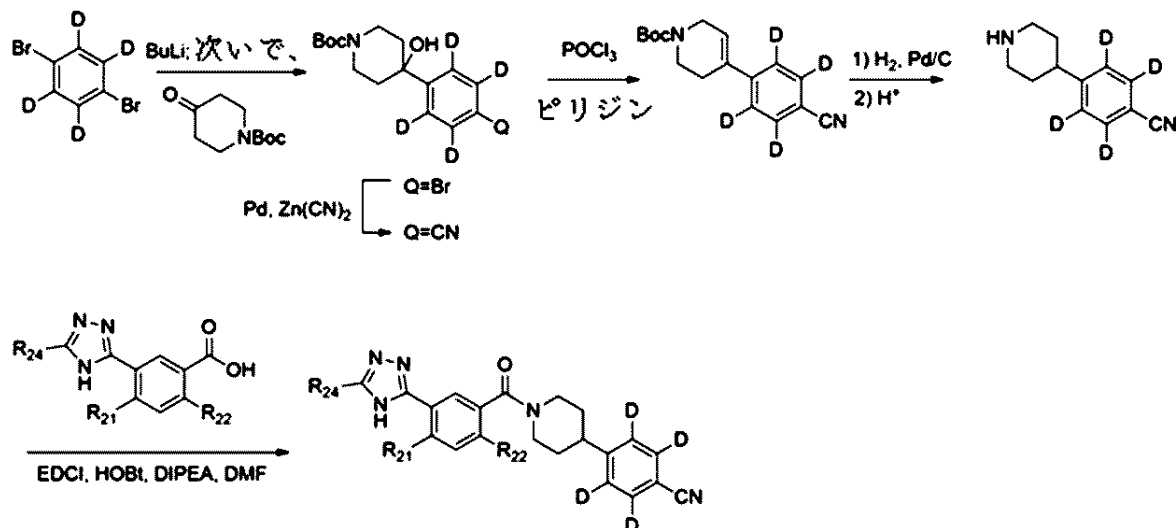


40

スキーム 1 3

50

【化 1 2 0 3】



10

【0 3 7 1】

本開示による特定の化合物を生成するための更なる方法を「実施例」に提供する。具体的に開示したスキームを当業者に公知の方法を用いて改変することにより他の構造の化合物を作製できることは、当業者には理解される。更なる例は、表 1 において見出すことができる。

20

【0 3 7 2】

多くのかかる技術が当該技術分野において周知である。しかしながら、それらの公知技術の多くは、Compendium of Organic Synthetic Methods (Vol. 1, 1971; Vol. 2, 1974; Vol. 3, 1977; Vol. 4, 1980; Vol. 5, 1984; 及び Vol. 6、ならびに March in Advanced Organic Chemistry (1985); Comprehensive Organic Synthesis Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes (1993); Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis, Second Edition (1983); Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, Second Edition (1977); Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition; ならびに Comprehensive Organic Transformations (1999) において詳しく述べられている。

30

【0 3 7 3】

ウイルス感染症経路

本化合物及び方法によって阻害される宿主細胞標的は、ウイルスの複製及び／または感染経路において役割を果たす。かかる宿主細胞標的を標的にすることで、ウイルスの複製及び／または感染経路を変調する。好ましい態様では、同定された宿主細胞標的を、本開示の組成物を使用して直接または間接的に変調させる。かかる宿主細胞標的の変調は、当該宿主細胞標的の上流または下流のシグナル伝達経路における実体 (entity) を標的にすることにより行うこともできる。

40

【0 3 7 4】

本開示によると、脂肪酸合成経路及び特に脂肪酸シンターゼを標的化することにより、ウイルス感染症を処置することができる。HRV は、本開示に従って処置できるウイルスの代表である。他のウイルスと同様に、HRV の複製は、6 相：伝播、侵入、複製、生合成、組み立て、脱出を伴う。エンドサイトーシスにより侵入が起こり、複製及び vRNP

50

の組み立てが核内で生じ、当該ウイルスが形質膜から発芽する。感染患者の体内で、当該ウイルスは、気道上皮細胞を標的にする。本化合物及び方法は、かかる経路に關与する少なくとも1つの宿主細胞標的を標的にして変調させる。

【0375】

一部のウイルスについては、宿主細胞の感染中に關与する段階の解明が大いに進んでいる。例えば、1980年代初期に開始された実験により、インフルエンザウイルスは、アルファウイルス及びラウドウイルスなどの他のウイルスと因子 (element) を共有する、段階的なエンドサイトーシスによる侵入プログラムに従うことが示された (Marsh and Helenius 1989; Whittaker 2006)。この段階には、1) 細胞表面のシアル酸含有複合糖質受容体への最初の付着；2) ウイルス粒子により誘導されるシグナル伝達；3) クラスリン依存性及びクラスリン非依存性の細胞機序によるエンドサイトーシス；4) 後期エンドソームからの酸誘導性ヘマグルチニン (HA) 媒介性透過；5) 酸により活性化される、M2及びマトリックスタンパク質 (M1) 依存性のカプシドの脱殻；ならびに6) vRNPのサイトゾル内輸送及び核移行が含まれる。これらの段階は、受容体の選別、小胞形成機構、キナーゼ媒介性調節、オルガネラの酸性化、及び最も可能性の高いものとしては細胞骨格の活性といった形での宿主細胞からの支援に依存する。

【0376】

細胞表面へのインフルエンザ付着は、末端シアル酸残基を含むオリゴ糖部分を保有する、細胞表面の糖タンパク質及び糖脂質へのHA1サブユニットの結合によって起こる (Skehel and Wiley 2000)。シアル酸を次の糖に結合させる結合 (linkage) は、種特異性の一因となる。H5N1をはじめとする鳥類株は、a(2,3)結合を選び、ヒト株は、a(2,6)結合を選択する (Matrosovich 2006)。上皮細胞では、頂端側表面の微絨毛への結合が優先的に起こり、これらの突起の基部でエンドサイトーシスが起こる (Matlin 1982)。受容体結合により、細胞に侵入の備えをさせるシグナルが誘導されるかどうかは未だ不明であるが、その可能性はある。なぜなら、効率的な侵入には、プロテインキナーゼCの活性化及びホスファチジルイノシトール-3-リン酸 (PI3P) の合成が必要であるからである (Sieczkarski et al. 2003; Whittaker 2006)。

【0377】

結合後数分以内にエンドサイトーシスによる内在化が起こる (Matlin 1982; Yoshimura and Ohnishi 1984)。組織培養細胞の場合、インフルエンザウイルスは、3つの異なるタイプの細胞プロセスを用いる：1) 既存のクラスリン被覆ピット、2) ウイルスにより誘導されるクラスリン被覆ピット、及び3) 明らかな被膜を有さない小胞へのエンドサイトーシス (Matlin 1982; Sieczkarski and Whittaker 2002; Rust et al. 2004)。蛍光ウイルスを使用したビデオ顕微鏡検査により、ウイルス粒子は、アクチンにより媒介される急速な運動を細胞周囲で経験し、その後、微小管により媒介される細胞核周囲エリアへのマイナス方向輸送を経験することが示された。生細胞イメージングは、ウイルス粒子が、先ず、可動性の辺縁初期エンドソームの亜集団に入り、当該エンドソームが当該ウイルス粒子を細胞質のより深部に運び、その後、透過が生ずることを示した (Lakadamyali et al. 2003; Rust et al. 2004)。エンドサイトーシスプロセスは、プロテインキナーゼ及び脂質キナーゼ、プロテアソーム、ならびにRab5及びユビキチン依存性選別因子により調節される (Khor et al. 2003; Whittaker 2006)。

【0378】

膜透過段階は、三量体で準安定性であるHAの低pH媒介性活性化、及びこのI型ウイルス融合タンパク質の膜融合能力のある立体構造への変換により媒介される (Maeda et al. 1981; White et al. 1982)。これは、内在化の約16分後に起こり、そのpH閾値は、株によって様々であり、5.0~5.6の範囲である。標

10

20

30

40

50

的膜は中期または後期エンドソームの境界膜である。この融合の機序は広範に研究されている (Kielian and Rey 2006)。更に、融合自体は、脂質二重膜以外及び機能的酸性化システム以外に宿主細胞成分を一切必要としないようであることが観察された (Maeda et al. 1981; White et al. 1982)。透過段階は、リソソーム向性弱塩基、カルボン酸イオノフォア、及びプロトンポンプインヒビターなどの剤によって阻害される (Matlin 1982; Whittaker 2006)。

【0379】

入ってくるvRNPの核内移行を可能にするためには、カプシドが分解されなければならない。この段階は、アマンタジン感受性M2チャンネルによるウイルス内部の酸性化を伴い、vRNPからのM1の解離を引き起こす (Bukrinskaya et al. 1982; Martin and Helenius 1991; Pinto et al. 1992)。個々のvRNPの核膜孔複合体への輸送及び核内への移入は、細胞の核輸送受容体に依存する (O'Neill et al. 1995; Cros et al. 2005)。ウイルスRNAの複製 (プラス鎖及びマイナス鎖の合成) 及び転写は、核内のクロマチンと密に会合した複合体で起こる。これらの段階の多くはウイルスポリメラーゼによって触媒されるが、RNAポリメラーゼ活性化因子、シャペロンHSP90、hCLE及びヒトスプライシング因子UAP56をはじめとする細胞因子が関与することは明らかである。ウイルス遺伝子発現は、転写レベルで複雑な細胞制御を受けており、これは細胞キナーゼ依存性の制御システムである (Whittaker 2006)。

【0380】

インフルエンザ粒子の最終の組み立ては、形質膜での発芽プロセス中に起こる。上皮細胞では、発芽は頂端膜ドメインでしか起こらない (Rodriguez-Boulan 1983)。子孫vRNPは、先ず、核質内の核エンベロープへ輸送され、その後、その核から細胞質に輸送され、最終的に細胞周囲に蓄積する。核からの脱出は、ウイルスタンパク質NEP及びM1に依存することはもちろん、CRM1 (核外輸送受容体)、カスパーゼ及び場合により一部の核タンパク質シャペロンを含む、様々な細胞タンパク質にも依存する。リン酸化は、M1及びNEP合成を調節することにより、またMAPK/ERK系を通して、核外輸送において役割を果たす (Bui et al. 1996; Ludwig 2006)。Gタンパク質及びプロテインキナーゼシグナル伝達は、感染宿主細胞からのインフルエンザウイルス発芽に関与する (Hui E. and Nayak D, 2002)。

【0381】

ウイルスの3つの膜タンパク質は、ER内で合成され、フォールディングされ、オリゴマーへと組み立てられる (Doms et al. 1993)。これらは、ゴルジ複合体を通過し、その炭水化物部分の修飾及びタンパク質分解性切断により成熟に至る。形質膜に到達した後、これらの膜タンパク質は、発芽プロセス中にM1及びvRNPと会合し、その結果、8つ全てのvRNPが含まれ、脂質を除くほとんどの宿主細胞成分が排除される。

【0382】

インフルエンザ感染は、MAPK経路 (ERK、JNK、p38及びBMK-1/ERK5)、IkB/NF-κBシグナル伝達モジュール、Raf/MEK/ERKカスケード及びプログラム細胞死をはじめとする、いくつかのシグナル伝達カスケードの活性化に関連する (Ludwig 2006)。これらの経路から、感染の進行を制限する様々な作用、例えば、IFNβの転写活性化、アポトーシス細胞死、及び後期エンドソームからのウイルス回避の阻止がもたらされる (Ludwig 2006)。

【0383】

ウイルスと細胞の相互作用に関するほとんどの以前の研究は、組織培養ウイルス株または卵順化ウイルス株を使用して組織培養において行われた。これらの例におけるウイルスは、受容体結合及び指向性に影響を及ぼす変化が誘導されるよう順化された (Matrosovich 2006)。野生型病原性株による感染は、宿主タンパク質とウイルスの

相互作用のより自然な臨床像をもたらす。ヒト気道では、インフルエンザ A 及び B が、主として、上気道内の NeuSAc a (2, 6) - Gal を有する非線毛上皮細胞に感染するのに対して、鳥類株は、気道内のより深部の a (2, 3) 結合シアル酸を有する線毛上皮細胞に感染することは公知である (Matrosovich et al. 2004a)。

【0384】

加えて、宿主細胞の HRV による感染中に関与する段階の解明が進んでいる。正常ヒト気道のライノウイルス感染における選択事象は、逐次的に起こると考えることができる。ライノウイルス病発生の初期段階は、鼻を通したウイルス侵入、後咽頭へのウイルスの粘液線毛輸送、ならびに上気道の線毛及び非線毛上皮細胞での感染開始を伴うと考えられる。ウイルス複製は、平均で感染開始の 48 時間以内にピークに達し、最長で 3 週間の間、持続する。感染後にいくつかの炎症機序が活性化され、それらとしては、インターロイキン、ブラジキニン、プロスタグランジン及び場合によりヒスタミンの放出または生成、ならびに副交感神経反射の刺激を挙げることができる。鼻血管の血管拡張、血漿の濾出、腺分泌及び神経線維刺激を含む病態生理学的プロセスが開始され、それが疼痛の原因となり、くしゃみ及び咳反射を誘発する。結果として生ずる臨床疾患は、副鼻腔炎、咽頭炎及び気管支炎であり、それが平均で 1 週間続く。

【0385】

in vivo ライノウイルス感染中の遺伝子発現プロファイルの変化が同定されている (Proud D. et al. Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 962-968, 2008)。実験的ライノウイルス感染前及び感染中に鼻上皮擦過標本が採取され、遺伝子発現がマイクロアレイによって評価された。ビペリンは、インターフェロン (IFN)、ウイルス感染及び病原関連分子によって誘導される抗ウイルスタンパク質として同定される。自然獲得ライノウイルス感染、培養ヒト上皮細胞、及び短鎖干渉 RNA ノックダウンを用いて、ライノウイルス感染におけるビペリンの役割を更に評価した。ライノウイルスを接種した被験体またはシャム対照の症状スコア及びウイルス力価が測定され、遺伝子発現の変化が接種から 8 時間後及び 48 時間後に評定された。ライノウイルスによって誘導される遺伝子発現の変化は、ウイルス感染の 8 時間後には観察されなかったが、接種の 2 日後に得た擦過標本では 11, 887 個の遺伝子転写物が有意に変化した。アップレギュレートされた遺伝子の主な群としては、ケモカイン、シグナル伝達分子、インターフェロン応答性遺伝子、及び抗ウイルス物質が挙げられる。ライノウイルス感染は、ケモカイン及び抗ウイルス物質をはじめとする、免疫応答に関連した多くの遺伝子の発現を有意に変化させる。HRV-16 感染によって著しく誘導される遺伝子の一部としては、CCL2、CCL8、CXCL11、CXCL10、CXCL13、CXCL9、CCL20、IFIT2、GBP1、IFIT1、GIP2、IFIT4、IL28B、IRF7、CIG5、NOS2A、OAS3、OASL、OAS2、OAS1、MX2、MX1、PLSCR1、SOCS1、SOCS2、MDA5、RIGI、SOCS3、ICAM-1、HAPLN3、MMP12、EPSTI1 及び TNF が挙げられるが、これらに限定されない。

【0386】

脂肪酸合成経路

本開示の様々な態様は、ウイルス感染症を処置し、またはがんを処置するための、脂肪酸合成経路の活性を変調させる組成物及び方法に関する。ヒトにおける脂肪酸合成経路は、次の 4 つの酵素を使用し得る：1) マロニル-CoA を合成することができる、アセチル-CoA カルボキシラーゼ (ACC)；2) NADPH を生成することができる、リンゴ酸酵素；3) アセチル-CoA を合成することができる、クエン酸リアーゼ；及び 4) アセチル-CoA 及びマロニル-CoA からの脂肪酸の NADPH 依存性合成を触媒することができる、脂肪酸シンターゼ。様々な態様において、本開示は、脂肪酸シンターゼタンパク質の活性を変調させることによる、ウイルス感染症及びがんの処置に関する。

【0387】

脂肪酸シンターゼの最終産物は、遊離脂肪酸であり、これは、他の産物への組み込みのための、補酵素Aとの別個の酵素的誘導体化に使用され得る。ヒトの場合、脂肪酸合成は、次の2部位で起こり得る：パルチミン酸を作ることができる肝臓（Roncari, (1974) Can. J. Biochem., 52:221-230）及びC₁₀~C₁₄脂肪酸を作ることができる授乳期の乳腺（Thompson, et al., (1985) Pediatr. Res., 19:139-143）。

【0388】

脂肪酸は、細胞質においてアセチル-C o Aから合成され得る。アセチル-C o Aは、ピルビン酸からピルビン酸デヒドロゲナーゼ（PDH）によって、及びミトコンドリア内での脂肪酸のβ-酸化によって生成され得る。「クエン酸シャトル」は、アセチル-C o Aをミトコンドリアから細胞質に輸送することができる。アセチル-C o Aは、オキサロ酢酸と反応してクエン酸を生じさせることができ、トリカルボン酸トランスロカーゼは、クエン酸をミトコンドリアからサイトゾルに輸送することができる。細胞質内でクエン酸は分解されてオキサロ酢酸とアセチル-C o Aに戻ることができる。これは、ATPクエン酸リアーゼによって触媒され得る反応である。オキサロ酢酸は、ミトコンドリアへの再侵入のためにピルビン酸に戻し変換され得る。

【0389】

アセチル-C o Aは、マロニル-C o Aに変換され得る。アセチル-C o Aカルボキシラーゼ（ACC）は、ビオチンを含む複雑な多機能性の酵素系であり、アセチル-C o Aのマロニル-C o Aへのカルボキシル化を触媒することができる。この変換は、脂肪酸合成の不可逆的な律速段階である。ACCは、次の3機能を果たすことができる：ビオチンカルボキシルキャリアタンパク質、ビオチンカルボキシラーゼ及びカルボキシルトランスフェラーゼ。補欠分子団（補因子）であるビオチンのATP依存性カルボキシル化の後、カルボキシル基がアセチル-C o Aに転移され得る。

【0390】

$\text{HCO}_3^- + \text{ATP} + \text{アセチル-C o A} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i + \text{マロニル-C o A}$
ACCには、2つの異なる遺伝子によってコードされているアルファとベータの2つの形態があり、ACC-アルファ（ACC、ACAC、ACC1、ACCA及びACACAとしても公知）は、脂質生成組織内に高度に富化されたタンパク質をコードすることができる。この遺伝子については、配列の点で多様であり、別個のアイソフォームをコードしている多数の選択的スプライシング転写物バリエーションが発見されている。ACC-ベータ（ACC2、ACCB、HACC275、及びACACBとしても公知）は、ミトコンドリアによる脂肪酸の取込み及び酸化の律速段階であるカルニチン-パルミトイル-C o AトランスフェラーゼIを阻害するマロニル-C o Aの能力により脂肪酸酸化を制御すると考えられるタンパク質をコードすることができる。ACC-ベータは、脂肪酸生合成ではなく、脂肪酸酸化の調節に関与し得る。ACC-ベータには2つのアイソフォームが存在する証拠がある。

【0391】

ACCは、標的となるセリン残基のリン酸化／脱リン酸化によって調節され得る。例えば、AMP活性化キナーゼ（AMPK）は、ACCをリン酸化することができ、このリン酸化は、マロニル-C o Aを生成するACCの能力を阻害することができる。ACACAに対して、AMPKは、Ser79、Ser1200及びSer1215をリン酸化することができる（Park S. H. et al. (2002) J. Appl. Physiol. 92:2475-82）。AMPKは、ACACB上のSer218をリン酸化することができる（Hardie D. G. (1992) Biochim. Biophys. Acta 1123:231-8）。また、cAMP依存性プロテインキナーゼ（プロテインキナーゼAまたはPKA）は、ACCをリン酸化することができる。

【0392】

ACCは、クエン酸またはパルミトイル-C o Aによるアロステリック形質転換によって調節され得る。例えば、クエン酸は、正エフェクターであり得る（すなわち、クエン酸

10

20

30

40

50

は、ACCをアロステリックに活性化することができる）。クエン酸濃度は、クレブスサイクルに入る適切なアセチル-CoAがある場合、高くなり得る。このとき、過剰なアセチル-CoAは、マロニル-CoAを介して脂肪酸に変換され得る。パルミトイル-CoAは、負のエフェクターであり得る。脂肪酸シンターゼ（FASN）の産物であるパルミトイル-CoAは、ACCの不活性立体構造を促進することができ、これによりマロニル-CoAの生成を低減させること（フィードバック阻害プロセス）ができる。AMPは、マロニル-CoAの利用度を調節することにより脂肪酸合成を調節することができる。受容体へのインスリンの結合は、ホスファターゼを活性化してACCを脱リン酸化することができ、これにより阻害効果を除去することができる。

【0393】

脂肪酸シンターゼ遺伝子（FAS、OA-519、SDR27X1；MGC14367；MGC15706；FASNとしても公知）は、脂肪酸合成に関与する。この遺伝子によってコードされている酵素は、複数のドメインを有するおよそ272 kDaの多機能性タンパク質であり、その各々のドメインが、脂肪酸合成において役割を果たすことができる別個の酵素活性を有する。FASNは、NADPHの存在下で、アセチル-CoA及びマロニル-CoAから長鎖飽和脂肪酸へのパルミチン酸合成を触媒することができる。一部のがん細胞株において、FASNタンパク質がエストロゲン受容体-アルファ（ER-アルファ）と融合しており、FASNのN末端がER-アルファのC末端とインフレームで融合していることが見出された。

【0394】

FASNタンパク質は、同一サブユニットの二量体としてサイトゾルに存在し得る。FASNは、そのN末端部が3つの触媒ドメイン（ケトアシルシンターゼ（KS）、マロニル/アセチルトランスフェラーゼ（MAT）、及びデヒドラーゼ（DH））から構成されている。このN末端部は、約600アミノ酸のコア領域によって、4つのC末端ドメイン（エノイルレダクターゼ（ER）、ケトアシルレダクターゼ（KR）、アシルキャリアタンパク質（ACP）、及びチオエステラーゼ（TE））から隔てられている。哺乳動物脂肪酸シンターゼの結晶構造が報告されている（Maier T. et al. (2008) Science 321:1315-1322）。本発明のウイルス感染症を処置する方法では、FASNの各々の触媒ドメインを標的にすることができる。

【0395】

脂肪酸合成の酵素的段階は、脱カルボキシル化性縮合、還元、脱水、及び別の還元を伴い得、その結果、飽和アシル部分を生じさせることができる。NADPHは、還元反応における電子供与体であり得る。

【0396】

抗ウイルス活性

様々な態様において、本開示は、対象におけるウイルス感染症を処置するための方法であって、かかる処置を必要とする対象に、構造（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物または表1に記載するような化合物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。

【0397】

様々な態様において、本開示は、ウイルス感染症を処置するための方法であって、本開示の化合物を、当該薬剤を必要とする対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0398】

本開示は、宿主における脂肪酸合成経路を標的にする、特に、脂肪酸シンターゼの活性を変調することによる、任意のウイルス感染症の処置を企図している。例えば、本方法を用いて、インフルエンザ感染症、アデノウイルス感染症、呼吸器合胞体ウイルス感染症、ポックスウイルス感染症、灰白髄炎感染症、C型肝炎感染症、黄熱病感染症、デング熱感染症、ライノウイルス感染症などを処置することができる。

【0399】

様々な態様において、本開示は、本明細書に開示する1つ以上の化合物を対象に投与す

10

20

30

40

50

ることによる、C型肝炎感染症を処置するための方法を提供する。当該対象におけるFASN経路を変調させることで、C型肝炎感染症を処置する。ヒト肝癌細胞株Huh7において、これらの細胞がHCVに感染すると、FASNの発現がアップレギュレートされることが示されている。FASNインヒビターでのFASN生成の阻害は、HCVの生成を低減させた。したがって、本開示の化合物の対象への投与(Yang, W. et al. (2008) Hepatology 48 (5): 1396-1403)。FASN阻害がHCV阻害と相関することは、「実施例」において実証する。

【0400】

一定の態様では、ウイルス感染の阻害方法は、*in vitro*で行うことができる。更なる態様では、ウイルス感染の阻害方法は、*in vivo*で行うことができる。

10

【0401】

一定の態様では、本開示の化合物は、ウイルス感染症の処置の際に、他の抗ウイルス処置と併用することができる。

【0402】

様々な態様において、ウイルス感染症は、ヒト黄熱病感染症である。更なる態様において、ウイルス感染症は、ヒトC型肝炎感染症である。なお更なる態様において、ウイルス感染症は、ヒトライノウイルス感染症である。

【0403】

様々な態様において、本開示の化合物は、任意の大量のウイルスによる、ヒトなどの動物対象の感染症の処置のために使用することができる。

20

【0404】

一定の態様において、本開示の化合物は、呼吸器ウイルスによる宿主の阻害のために使用することができる。呼吸器ウイルスは、最も一般的には、空気伝搬飛沫または鼻分泌物によって伝播され、広範な疾病をもたらし得る。呼吸器ウイルスとしては、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、インフルエンザウイルス、コロナウイルス、例えばSARS、アデノウイルス、パラインフルエンザウイルス及びライノウイルス(HRV)が挙げられる。

【0405】

1つの態様によると、本開示を用いて、HRVによる感染症を処置することができる。ライノウイルス属は、Picornaviridae科のウイルスのメンバーである。この科の属としては、Enterovirus、Rhinovirus、Cardiovirus、Aphthovirus、Hepatovirus、Parechovirus、Erbovirus、Kobuvirus、Teschovirusの各属が挙げられる。ヒトライノウイルス(HRV)としては、ヒトに感染し、感冒の原因となり得る、最も一般的なウイルスを含む。HRVは、本質的に溶解性である。ライノウイルスは、7.2 kb~8.5 kbの間の長さの一本鎖プラスセンスRNAゲノムを有する。これらのゲノムの5'末端にウイルスコードタンパク質があり、哺乳動物mRNAと同様に3'ポリ-Aテールもある。ウイルスRNAの5'末端UMPは、小ウイルスタンパク質VPgに共有結合で連結されている(Paul AV, et al. Nature 1998, 393 (6682): 280-284)。5'UTRは、2つの構造因子を含有する。一方は、プラス鎖RNA合成と、翻訳から複製にスイッチするプロセスとに関与する、5'クローバーリーフ構造である(Huang H, et al. Biochemistry 2001, 40 (27): 8055-8064)。他方は、ポリタンパク質の翻訳を促進する内部リボソーム侵入部位(IRES)である。加えて、種特異的内部cis作用性複製エレメント(cis)がヒトエンテロウイルス(HEV)、HRV-A及びHRV-Bにおいて同定されている(Gerber K, Wimmer E, Paul AV, J Virol 2001, 75 (22): 10979-10990)。これらのウイルス粒子自体は、エンベロープを持たず、正二十面体の構造である。ライノウイルスはまた、33~35℃の間の温度で最もよく成長する。それらは、酸性環境に対して感受性でもある。

30

40

【0406】

HRVウイルスタンパク質は、1本の長いポリペプチドとして転写され、それがウイル

50

スの構造タンパク質及び非構造タンパク質へと切断される。ライノウイルスは、4つのウイルスタンパク質VP1、VP2、VP3及びVP4を含有するカプシドで構成されている(Rossmann M, et al. 1985 Nature 317(6033): 145-53; Smith T, et al. 1986, Science 233(4770): 1286-93)。等長性のヌクレオカプシドは、直径22~40nmである。VP1、VP2及びVP3は、そのタンパク質カプシドの主要部分を形成する。はるかに小さいVP4タンパク質は、より伸長された構造を有し、カプシドとRNAゲノムの界面に存する。これらの各タンパク質の60コピーが正二十面体として組み立てられる。VP1~VP3の外部領域に存するエピトープを標的にするヒト抗体は、HRVに対する免疫応答に役割を果たす。

【0407】

HRVは、次の2つの一般的な伝播様式を有する：1) 呼吸器飛沫のエアロゾルによる伝播様式、及び2) 人同士の直接接触を含む、汚染表面からの伝播様式。ライノウイルスの主な侵入経路は、上気道である。その後、HRVは、呼吸器上皮細胞上のCD54(Cluster of Differentiation 54: 分化クラスター54) 受容体としても公知のICAM-1(Inter-Cellular Adhesion Molecule 1: 細胞間接着分子1) に結合する。ウイルスが複製し、拡散すると、感染細胞はケモカイン及びサイトカインを放出し、するとそれらが炎症媒介因子を活性化する。感染が急速に起こり、ライノウイルスは、気道に侵入して15分以内に表面受容体に付着する。症状が生じ始めるまでの潜伏期間は、一般に8~10時間である。HRVは、ヒト集団の全ての年齢群にわたって最も頻度の高い感染原因である。複製は、上気道に限定されることが多く、その結果、感冒などの自己限定性疾患をもたらす。しかし、HRV感染症は、既存の気道障害を悪化させること、下気道に侵入すること、及び重篤な合併症をもたらすこともある。

【0408】

もう1つの態様では、本開示の化合物は、インフルエンザウイルスが感染または複製のために依存する経路を標的にすることによる、インフルエンザウイルスによる感染症の処置のために使用することができる。インフルエンザウイルスは、オルトミクソウイルス科のウイルスに属する。この科には、トゴトウイルス及びドリーウイルスも含まれる。ヒト及び他の種に感染するインフルエンザウイルスのいくつかの型及び亜型が公知である。A型インフルエンザウイルスは、ヒト、トリ、ブタ、ウマ、アザラシ及び他の動物に感染するが、野生のトリがこれらのウイルスの天然宿主である。A型インフルエンザウイルスは複数の亜型に分けられ、当該ウイルスの表面上の2つのタンパク質：ヘマグルチニン(HA)及びノイラミニダーゼ(NA)に基づいて名づけられている。例えば、「H7N2ウイルス」は、HA7タンパク質及びNA2タンパク質を有するインフルエンザA亜型を示す。同様に、「H5N1」ウイルスは、HA5タンパク質及びNA1タンパク質を有する。16の公知HA亜型及び9の公知NA亜型がある。HAタンパク質及びNAタンパク質の多くの異なる組み合わせが可能である。現在、ヒトの間では、ほんの数種のインフルエンザA亜型(すなわち、H1N1、H1N2、及びH3N2)しか一般に循環していない。他の亜型は、他の動物種で最も一般的に見出される。例えば、H7N7及びH3N8ウイルスは、ウマにおいて疾病を引き起こすが、最近、H3N8は、イヌにおいても疾病を引き起こすことが示された(www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htmを参照されたし)。

【0409】

インフルエンザ感染に関与する宿主細胞タンパク質を標的にする抗ウイルス剤は、高リスク群(病院ユニット、高齢者介護施設、免疫抑制個体)を保護するために、またケースバイケースで使用することができる。抗ウイルス剤についての潜在的な用途は、鳥H5N1に起因しようと、または他のインフルエンザウイルス株に起因しようと、将来のパンデミックの拡大及び重症度を制限することである。H5N1、H7N7及びH7N3ウイルスをはじめとする亜型H5及びH7の鳥インフルエンザAウイルスは、高い病原性に関連

10

20

30

40

50

し、これらのウイルスでのヒト感染は、軽度の疾患（H7N3、H7N7）から重度で致命的な疾患（H7N7、H5N1）にわたっている。非常に軽度の症状（例えば、結膜炎）からインフルエンザ様疾病までを含めて、低病原性ウイルスでの感染に起因するヒト疾病が記述されている。ヒトに感染したことがある低病原性ウイルスの例としては、H7N7、H9N2及びH7N2が挙げられる（www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htmを参照されたい）。

【0410】

インフルエンザBウイルスは、通常、ヒトにおいて見出されるが、アザラシにも感染し得る。インフルエンザAウイルスとは異なり、これらのウイルスは、亜型によって分類されない。インフルエンザBウイルスは、ヒトの間で罹病率及び死亡率の原因となることもあるが、一般にはインフルエンザAウイルスより重症度の低い流行病と関連づけられている。B型インフルエンザウイルスは、ヒト流行病を引き起こすことがあるが、パンデミックを引き起こしたことはない。（www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htmを参照されたい）。

【0411】

C型インフルエンザウイルスは、ヒトにおいて軽度の疾患を引き起こすが、流行病またはパンデミックを引き起こさない。これらのウイルスは、イヌ及びブタにも感染することができる。これらのウイルスは、亜型によって分類されない。（www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/flu-viruses.htmを参照されたい）。

【0412】

インフルエンザウイルスは、細胞表面受容体の特異性及び細胞指向性に関して互いに異なるが、共通の侵入経路を用いる。有利なことに、本開示の化合物は、複数のウイルスに共通である経路を標的にし、その結果、より広い抗ウイルス活性を生じさせる。したがって、本化合物はまた、同様の経路を用いる無関係のウイルスに対して有用であることが判明し得る。例えば、これらの薬剤は、インフルエンザウイルスに加えて多数の異なるウイルスから気道上皮細胞を保護することができる。

【0413】

一定の態様では、本開示の化合物は、アデノウイルスによる感染症の処置のために使用することができる。大部分のアデノウイルスは、一般に、呼吸器疾病を引き起こす；アデノウイルス感染によって引き起こされる呼吸器疾病の症状は、感冒症候群から肺炎、クループ及び気管支炎にわたる。免疫系の力が低下した患者は、アデノウイルス感染の重症合併症に特に罹患しやすい。急性呼吸器疾患（ARD）は、第二次世界大戦中に軍隊入隊者間で最初に認められたものであり、密集及びストレス状態の間にアデノウイルスによって引き起こされ得る。アデノウイルスは、二本鎖DNAを含有する中型（90～100nm）の非エンベロップ正二十面体ウイルスである。ヒトに感染症を引き起こし得る49の免疫学的に異なる型（6亜属：AからF）がある。アデノウイルスは、通常は化学的または物理的因子及び有害なpH条件に対して安定性であり、そのため体外での長期生存が可能である。一部のアデノウイルス、例えば、AD2及びAd5（C種）は、感染性侵入のためにクラスリン媒介エンドサイトーシス及びマクロピノサイトーシスを用いる。Ad3（B種）などの他のアデノウイルスは、感染性侵入のためにダイナミン依存性エンドサイトーシス及びマクロピノサイトーシスを用いる。

【0414】

一定の態様において、本開示の化合物は、呼吸器合胞体ウイルス（RSV）による感染症の処置のために使用することができる。RSVは、乳児及び1歳未満の小児の間での細気管支炎及び肺炎の最も一般的な原因である。疾病は、最も多くの場合、発熱、鼻汁、咳、及びときには喘鳴で始まる。最初のRSV感染中に、25%～40%の乳児及び低年齢小児が細気管支炎または肺炎の徴候または症状を有し、0.5%～2%が入院を要する。ほとんどの小児は、8～15日間で疾病から回復する。RSV感染症のために入院する小児の大部分は、6月齢未満である。RSVはまた、生涯にわたって繰り返し感染を引き起

10

20

30

40

50

こし、通常、この感染は、中等度から重度の風邪様症状を伴う。しかし、重度の下気道疾患は、いずれの年齢でも、とりわけ高齢者間、または心臓、肺もしくは免疫系の力が低下した者の間で起こり得る。RSVは、マイナスセンスのRNAエンベロープウイルスである。このビリオンは、形状及びサイズが様々であり（120nm～300nmの間の平均直径）、環境の中で不安定性であり（環境表面で数時間しか生存しない）、石鹼及び水及び消毒剤で容易に不活化される。

【0415】

一定の態様において、本開示の化合物は、ヒトパラインフルエンザウイルス（HPIV）による感染症の処置のために使用することができる。HPIVは、低年齢小児における下気道疾患の一般的原因として呼吸器合胞体ウイルス（RSV）に次ぎ第二位である。RSVと同様に、HPIVは、生涯にわたって繰り返し感染を引き起こすことができ、通常、この感染は、上気道疾病（例えば、風邪及び／または咽喉痛）を呈する。HPIVはまた、反復感染を伴う重症の下気道疾患（例えば、肺炎、気管支炎及び細気管支炎）を、とりわけ高齢者間、及び免疫系の力が低下した患者間で引き起こすことがある。4つのHPIVの各々が異なる臨床的及び疫学的特徴を有する。HPIV-1及びHPIV-2の最も特色のある臨床的特徴は、クループ（すなわち、喉頭気管気管支炎）である；HPIV-1は、小児におけるクループの主因であるが、HPIV-2は、あまり検出されない。HPIV-1及びHPIV-2は、両方とも、他の上気道疾病及び下気道疾病を引き起こし得る。HPIV-3は、より多くの場合、細気管支炎及び肺炎に関連づけられる。HPIV-4は、おそらく重度の疾患を引き起こす可能性が低いため、稀にしか検出されない。HPIVの潜伏期間は、一般に1～7日間である。HPIVは、それらの表面に融合及びヘマグルチニン-ノイラミニダーゼ糖タンパク質「スパイク」を有する、マイナスセンス一本鎖RNAウイルスである。HPIVの血清型には4つの型（1～4）及び2つの亜型（4a及び4b）がある。そのビリオンは、サイズ（150nm～300nmの間の平均直径）及び形状が様々であり、環境の中で不安定性であり（環境表面で数時間しか生存しない）、石鹼及び水で容易に不活化される。

【0416】

様々な態様において、本開示の化合物は、コロナウイルスによる感染症の処置のために使用することができる。コロナウイルスは、コロナウイルス科に属する動物ウイルスの属である。コロナウイルスは、プラスセンス一本鎖RNAゲノム及びらせん対称を有するエンベロープウイルスである。コロナウイルスのゲノムサイズは、おおよそ16～31キロ塩基にわたり、RNAウイルスとしては並はずれて大きい。「コロナウイルス」という名は、ウイルスエンベロープが電子顕微鏡検査の下で小球状構造の特徴的なリングにより戴冠しているように見えるので、冠を意味するラテン語のコロナ（corona）に由来する。この形態は、実際にはウイルスのスパイク・ペプロマーによって形成され、当該ペプロマーは、当該ウイルスの表面を占めるタンパク質であり、宿主の指向性を決定する。コロナウイルスは、ニドウイルス目に分類され、ニドウイルス目という名は、この目の全てのウイルスが、感染中に3'末端が互いに入れ子状になった一組のサブゲノムmRNAを生じさせるので、入れ子（nest）を意味するラテン語のニドス（nidus）から付けられた。全てのコロナウイルスの全部の構造に寄与するタンパク質は、スパイク、エンベロープ、膜及びヌクレオカプシドである。SARSの具体的例では、S上の被定義受容体結合ドメインが、当該ウイルスのその細胞受容体アンジオテンシン変換酵素2への結合を媒介する。

【0417】

本開示は、宿主における脂肪酸合成経路を標的にする任意のウイルス感染症の処置、特に、脂肪酸シンターゼの活性を変調することによる任意のウイルス感染症の処置を企図している。例えば、本方法は、エーベルソン白血病ウイルス、エーベルソンマウス白血病ウイルス、エーベルソンウイルス、急性喉頭気管気管支炎ウイルス、アデレイドリバーウイルス、アデノ随伴ウイルス群、アデノウイルス、アフリカ馬病ウイルス、アフリカブタ熱ウイルス、AIDSウイルス、アリュシャンミンク症パルボウイルス、アルファレトロ

ウイルス、アルファウイルス、A L V 関連ウイルス、アマパリウイルス、アフトウイルス、
 アクアレオウイルス、アルボウイルス、アルボウイルスC、A 群アルボウイルス、B 群
 アルボウイルス、アレナウイルス群、アルゼンチン出血熱ウイルス、アルゼンチン出血熱
 ウイルス、アルテリウイルス、アストロウイルス、アテライン (A t e l i n e) ヘルペ
 スウイルス群、アウエスキー病ウイルス、アウラウイルス、A u s d u k 病ウイルス、オ
 ーストラリアコウモリリッサウイルス、トリアデノウイルス、トリ赤芽球症ウイルス、ト
 リ感染性気管支炎ウイルス、トリ白血病ウイルス、トリ白血症ウイルス、トリリンパ腫症
 ウイルス、トリ骨髓芽球症ウイルス、トリパラミクソウイルス、トリ肺脳炎ウイルス、ト
 リ細網内皮症ウイルス、トリ肉腫ウイルス、トリC型レトロウイルス群、トリヘパドナウ
 イルス、トリボックスウイルス、B ウイルス、B 1 9 ウイルス、ババンキウイルス、ヒヒ
 ヘルペスウイルス、バキュロウイルス、バーマフォレストウイルス、ベバルウイルス、B
 e r r i m a h ウイルス、ベータレトロウイルス、ビルナウイルス、ビットナーウイルス
 、B K ウイルス、ブラッククリークカナルウイルス、ブルータングウイルス、ボリビア出
 血熱ウイルス、ボルナ (B o m a) 病ウイルス、ヒツジボーダー病ウイルス、ボルナウイ
 ルス、ウシアルファヘルペスウイルス1、ウシアルファヘルペスウイルス2、ウシコロナ
 ウイルス、ウシ一日熱ウイルス、ウシ免疫不全ウイルス、ウシ白血病ウイルス、ウシ白血
 症ウイルス、ウシ乳頭炎ウイルス、ウシ乳頭腫ウイルス、ウシ丘疹性口内炎ウイルス、ウ
 シパルボウイルス、ウシ合胞体ウイルス、ウシC型オンコウイルス、ウシウイルス性下痢
 症ウイルス、バギー・クリークウイルス、弾丸型ウイルス群、ブンヤムウェラウイルス超
 群、ブンヤウイルス、バーキットリンパ腫ウイルス、ブワンバ熱、C A ウイルス、カリシ
 ウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、ラクダ痘ウイルス、カナリア痘ウイルス、イヌ
 科動物ヘルペスウイルス、イヌコロナウイルス、イヌジステンパーウイルス、イヌヘルペ
 スウイルス、イヌ微小ウイルス、イヌパルボウイルス、C a n o D e l g a d i t o ウ
 イルス、ヤギ関節炎ウイルス、ヤギ脳炎ウイルス、ヤギヘルペスウイルス、ヤギボックス
 ウイルス、カルジオウイルス、テンジクネズミヘルペスウイルス1型、オナガザル科ヘル
 ペスウイルス1型、オナガザル亜科 (c e r c o p i t h e c i n e) ヘルペスウイルス
 1、オナガザル亜科ヘルペスウイルス2型、チャンディプラウイルス、チャングイノラウ
 イルス、アメリカナマズウイルス、シャルルヴィルウイルス、水痘ウイルス、チクングニ
 アウイルス、チンパンジーヘルペスウイルス、チャブレオウイルス、シロザケウイルス、
 コカルウイルス、ギンザケレオウイルス、嬌疹ウイルス、コロラドダニ熱ウイルス、コル
 ティウイルス、コロンビアS K ウイルス、感冒ウイルス、伝染性膿痂疹ウイルス、伝染性
 膿疱性皮膚炎ウイルス、コロナウイルス、コリパルタウイルス、コリザウイルス、牛痘ウ
 イルス、コクサッキーウイルス、C P V (細胞質多角体病ウイルス)、コオロギ麻痺病ウ
 イルス、クリミアーコンゴ出血熱ウイルス、クループ関連ウイルス、クリプトウイルス、
 サイボウイルス、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス群、細胞質多角体病ウイ
 ルス、シカ乳頭腫ウイルス、デルタレトロウイルス、デング熱ウイルス、デンソウイルス
 、ディペンドウイルス、ドーリウイルス、ジブロールナウイルス、ショウジョウバエC ウイ
 ルス、アヒルB型肝炎ウイルス、アヒル肝炎ウイルス1型、アヒル肝炎ウイルス2型、デ
 ユオウイルス、ドゥベンヘイジウイルス、チチレバネウイルスD W V、東部ウマ脳炎ウイ
 ルス、東部ウマ脳脊髄炎ウイルス、E B ウイルス、エボラウイルス、エボラ様ウイルス、
 エコー・ウイルス (e c h o v i r u s)、エコーウイルス (e c h o v i r u s)、エ
 コーウイルス10型、エコーウイルス28型、エコーウイルス9型、エクトロメリアウイ
 ルス、E E E ウイルス、E I A ウイルス、E I A ウイルス、脳炎ウイルス、脳心筋炎群ウ
 イルス、脳心筋炎ウイルス、エンテロウイルス、酵素上昇ウイルス、酵素上昇ウイルス (L D H)、
 流行性出血熱ウイルス、動物間流行性出血性疾患ウイルス、エプスタインーバ
 ーウイルス、ウマ類アルファヘルペスウイルス1型、ウマ類アルファヘルペスウイルス4
 型、ウマ類ヘルペスウイルス2型、ウマ流産ウイルス、ウマ動脈炎ウイルス、ウマ脳症ウ
 イルス、ウマ感染性貧血ウイルス、ウマ麻疹ウイルス、ウマ鼻肺炎ウイルス、ウマライノ
 ウイルス、E u b e n a n g u ウイルス、ヨーロッパエルク乳頭腫ウイルス、ヨーロッパ
 ブタ熱ウイルス、エバーグレーズウイルス、E y a c h ウイルス、ネコ科動物ヘルペスウ

10

20

30

40

50

イルス1型、ネコカリシウイルス、ネコ線維肉腫ウイルス、ネコヘルペスウイルス、ネコ
 免疫不全ウイルス、ネコ感染性腹膜炎ウイルス、ネコ白血病／肉腫ウイルス、ネコ白血病
 ウイルス、ネコ汎白血球減少症ウイルス、ネコバルボウイルス、ネコ肉腫ウイルス、ネコ
 合胞体ウイルス、フィロウイルス、フランダースウイルス、フラビウイルス、口蹄病ウイ
 ルス、Fort Morganウイルス、フォーコーナーズハンタウイルス、鶏アデノウ
 イルス1型、鶏ボックスウイルス、フレンドウイルス、ガンマレトロウイルス、GB肝炎
 ウイルス、GBウイルス、ドイツ麻疹ウイルス、ゲタウイルス、テナガザル白血病ウイ
 ルス、腺熱ウイルス、ヤギ痘ウイルス、ゴールデンシャイナーウイルス、ゴノメタウイルス
 、ガチョウパルボウイルス、顆粒症ウイルス、グロスウイルス、地リスB型肝炎ウイルス
 、A群アルボウイルス、グアナリトウイルス、モルモットサイトメガロウイルス、モルモ
 ットC型ウイルス、ハンタンウイルス、ハンタウイルス、硬鶏眼レオウイルス、野兎線維
 腫ウイルス、HCMV（ヒトサイトメガロウイルス）、赤血球吸着ウイルス2型、センダ
 イウイルス（hemagglutinating virus of Japan）、出血
 熱ウイルス、ヘンドラウイルス、ヘニパウイルス、ヘパドナウイルス、A型肝炎ウイルス
 、B型肝炎ウイルス群、C型肝炎ウイルス、D型肝炎ウイルス、デルタ肝炎ウイルス、E
 型肝炎ウイルス、F型肝炎ウイルス、G型肝炎ウイルス、非A非B型肝炎ウイルス、肝炎
 ウイルス、肝炎ウイルス（非ヒト）、肝脳脊髄炎レオウイルス3型、ヘパトウイルス、サ
 ギB型肝炎ウイルス、ヘルペスBウイルス、単純ヘルペスウイルス、単純ヘルペスウイル
 ス1型、単純ヘルペスウイルス2型、ヘルペスウイルス、ヘルペスウイルス7型、ヘルペ
 スウイルス・アテレス、ヘルペスウイルス・ホミニス、ヘルペスウイルス感染症、リスザ
 ルヘルペスウイルス、ヘルペスウイルス・スイス（suiss）、水痘ヘルペスウイルス、
 ハイランドJウイルス、ヒラメラブドウイルス、豚コレラウイルス、ヒトアデノウイル
 ス2型、ヒトアルファヘルペスウイルス1型、ヒトアルファヘルペスウイルス2型、ヒトア
 ルファヘルペスウイルス3型、ヒトBリンパ球向性ウイルス、ヒトベータヘルペスウイル
 ス5型、ヒトコロナウイルス、ヒトサイトメガロウイルス群、ヒト泡沫状ウイルス、ヒト
 ガンマヘルペスウイルス4型、ヒトガンマヘルペスウイルス6型、ヒトA型肝炎ウイルス
 、ヒトヘルペスウイルス1群、ヒトヘルペスウイルス2群、ヒトヘルペスウイルス3群、
 ヒトヘルペスウイルス4群、ヒトヘルペスウイルス6群、ヒトヘルペスウイルス8群、ヒ
 ト免疫不全ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス1型、ヒト免疫不全ウイルス2型、ヒト乳頭
 腫ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルスI型、ヒトT細胞白
 血病ウイルスII型、ヒトT細胞白血病ウイルスIII型、ヒトT細胞リンパ腫ウイルス
 I型、ヒトT細胞リンパ腫ウイルスII型、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス1型、ヒト
 T細胞リンパ球向性ウイルス2型、ヒトTリンパ球向性ウイルスI型、ヒトTリンパ球向
 性ウイルスII型、ヒトTリンパ球向性ウイルスIII型、イクノウイルス、乳児胃腸炎
 ウイルス、ウシ感染性鼻気管炎ウイルス、伝染性造血器壊死症ウイルス、伝染性脾臓壊
 死症ウイルス、インフルエンザウイルスA、インフルエンザウイルスB、インフルエンザウ
 イルスC、インフルエンザウイルスD、インフルエンザウイルスpr8、昆虫イリデスセ
 ントウイルス、昆虫ウイルス、イリドウイルス、日本B型ウイルス、日本脳炎ウイルス、
 JCウイルス、フニンウイルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス、ケメロボウイルス、
 キルハムラットウイルス、クラマスウイルス、コロongoウイルス、韓国出血熱ウイルス、
 クンバウイルス、キャサヌール（Kysanur）森林病ウイルス、Kyzylagach
 hウイルス、ラクロスウイルス、乳酸デヒドロゲナーゼ上昇ウイルス、乳酸デヒドロゲナ
 ーゼウイルス、ラゴスコウモリウイルス、ランゲールウイルス、ウサギパルボウイルス、
 ラッサ熱ウイルス、ラッサウイルス、潜伏性ラットウイルス、LCMVウイルス、リーキー
 ウイルス、レンチウイルス、ウサギボックスウイルス、白血病ウイルス、ロイコウイルス
 、ランピースキン病ウイルス、リンパ節症関連ウイルス、リンホクリプトウイルス、リン
 パ球性脈絡髄膜炎ウイルス、リンパ増殖性ウイルス群、マクボウイルス、仮性恐水病ウイ
 ルス、哺乳動物B型オンコウイルス群、哺乳動物B型レトロウイルス、哺乳動物C型レト
 ロウイルス群、哺乳動物D型レトロウイルス、乳房腫瘍ウイルス、マプエラウイルス、マ
 ールブルクウイルス、マールブルク様ウイルス、マソン・ファイザー・サルウイルス、マ

10

20

30

40

50

ストアデノウイルス、マヤロウイルス、MEウイルス、麻疹ウイルス、メナングルウイルス、
 メンゴ・ウイルス、メンゴウイルス、ミドレブルクウイルス、搾乳者結節ウイルス、
 ミンク腸炎ウイルス、マウス微小ウイルス、MLV関連ウイルス、MMウイルス、モコラ
 ウイルス、モルシボックスウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、サルBウイルス、サル痘ウ
 イルス、モノネガウイルス目、麻疹ウイルス属、マウントエルゴンコウモリウイルス、マ
 ウスサイトメガロウイルス、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス、マウスKウ
 イルス、マウス白血病ウイルス、マウス乳房腫瘍ウイルス、マウス微小ウイルス、マウス
 肺炎ウイルス、マウス灰白髄炎ウイルス、マウスポリオーマウイルス、マウス肉腫ウイル
 ス、マウス痘ウイルス、モザンビークウイルス、ムカンボウイルス、粘膜病ウイルス、流
 行性耳下腺炎ウイルス、ネズミベータヘルペスウイルス1型、ネズミサイトメガロウイル
 ス2型、マウスサイトメガロウイルス群、マウス脳脊髄炎ウイルス、マウス肝炎ウイルス
 、マウス白血病ウイルス、マウス小結節誘発ウイルス、マウスポリオーマウイルス、マウ
 ス肉腫ウイルス、ムロメガロウイルス、マレーバレー脳炎ウイルス、粘液腫ウイルス、ミ
 クソウイルス、多形ミクソウイルス、耳下腺炎ミクソウイルス (Myxovirus p
 arotitidis)、ナイロビヒツジ病ウイルス、ナイロウイルス、ナニルナウイル
 ス、ナリバウイルス、Ndumoウイルス、ニースリングウイルス、ネルソンペイウイル
 ス、神経向性ウイルス、新世界アレナウイルス、新生児肺実質炎ウイルス、ニューカッ
 スル病ウイルス、ニパーウイルス、非細胞変性ウイルス、ノーウォークウイルス、核多角体
 病ウイルス (NPV)、乳頭頸部ウイルス、オニョンニョンウイルス、オケルボウイルス
 、発がんウイルス、発がんウイルス様粒子、オンコルナウイルス、オルビウイルス、オル
 フウイルス、オロポーチウイルス、オルトヘパドナウイルス、オルトミクソウイルス、オル
 トボックスウイルス、オルトレオウイルス、オランゴ、ヒツジ乳頭腫ウイルス、ヒツジ
 カタル熱ウイルス、ヨザルヘルペスウイルス、パリアムウイルス、乳頭腫ウイルス、ワタ
 ウサギ乳頭腫ウイルス、パポバウイルス、パラインフルエンザウイルス、パラインフルエ
 ンザウイルス1型、パラインフルエンザウイルス2型、パラインフルエンザウイルス3型
 、パラインフルエンザウイルス4型、パラミクソウイルス、パラボックスウイルス、パラ
 ワクシニアウイルス、パルボウイルス、パルボウイルスB19、パルボウイルス群、ペス
 チウイルス、フレボウイルス、アザラシジステンパーウイルス、ピコドナウイルス、ピコ
 ルナウイルス、ブタサイトメガロウイルスー鳩痘ウイルス、ビリウイルス、ピクスナウイル
 ス、マウスの肺炎ウイルス、ニューモウイルス、灰白髄炎ウイルス、ポリオウイルス、
 ポリドナウイルス、多角体ウイルス、ポリオーマ・ウイルス、ポリオーマウイルス、ウシ
 ポリオーマウイルス、オナガザルポリオーマウイルス、ポリウイルスホミニス2、ポリオー
 マウイルス・マカカエ (maccacae) 1、ポリオーマウイルス・ムリス (mur
 is) 1、ポリオーマウイルス・ムリス2、ポリオーマウイルス・パピオニス (papi
 onis) 1、ポリオーマウイルス・パピオニス2、ワタオウサギポリオーマウイルス、
 Pongineヘルペスウイルス1、ブタ流行性下痢症ウイルス、ブタ赤血球凝集性脳脊
 髄炎ウイルス、ブタパルボウイルス、ブタ伝染性胃腸炎ウイルス、ブタC型ウイルス、ポ
 ックス・ウイルス、ポックスウイルス、ポックスウイルス・バリオラエ (variola
 e)、プロスペクトヒルウイルス、プロウイルス、偽牛痘ウイルス、仮性狂犬病ウイルス
 、オウム痘ウイルス、ウズラ痘ウイルス、ウサギ線維腫ウイルス、ウサギ腎空胞形成 (v
 acu l o l a t i n g) ウイルス、ウサギ乳頭腫ウイルス、狂犬病ウイルス、アライグ
 マパルボウイルス、アライグマ痘ウイルス、ラニケットウイルス、ラットサイトメガロウ
 イルス、ラットパルボウイルス、ラットウイルス、ローシャーウイルス、組換えワクシニ
 アウイルス、組換えウイルス、レオウイルス、レオウイルス1型、レオウイルス2型、レ
 オウイルス3型、爬虫類C型ウイルス、呼吸器感染症ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、
 呼吸器ウイルス、細網内皮症ウイルス、ラブドウイルス、ラブドウイルス・カルピア、ラ
 ジノウイルス、リノウイルス、リジディオウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ライリー
 ウイルス、牛痘ウイルス、RNA腫瘍ウイルス、ロスリバーウイルス、ロタウイルス、麻
 疹 (rougeole) ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、風疹ウイルス、はしかウイルス
 、ルビウイルス、ロシア秋脳炎ウイルス、SA11シミアンウイルス、SA2ウイルス、

10

20

30

40

50

サビアウイルス、サギヤマウイルス、サイミリン (Saimirine) ヘルペスウイルス1型、唾液腺ウイルス、砂バエ熱ウイルス群、Sandjimbavirus、SARSウイルス、SDAV (唾液腺涙腺炎ウイルス)、アザラシ痘ウイルス、セムリキ森林ウイルス、ソウルウイルス、ヒツジ痘ウイルス、ショープ線維腫ウイルス、ショープ乳頭腫ウイルス、シミアン泡沫状ウイルス、シミアンA型肝炎ウイルス、シミアンヒト免疫不全ウイルス、シミアン免疫不全ウイルス、シミアンパラインフルエンザウイルス、シミアンT細胞リンパ向性 (lymphotropic) ウイルス、シミアンウイルス、シミアンウイルス40、単純ウイルス、シンノンブルウイルス、シンドビスウイルス、天然痘ウイルス、南アメリカ出血熱ウイルス、スズメ痘ウイルス、スプーマウイルス、リス線維腫ウイルス、リスザルレトロウイルス、SSV1ウイルス群、STLV (シミアンTリンパ球向性ウイルス) I型、STLV (シミアンTリンパ球向性ウイルス) II型、STLV (シミアンTリンパ球向性ウイルス) III型、丘疹性口内炎ウイルス、下顎ウイルス、ブタアルファヘルペスウイルス1型 (suid alphaherpesvirus1)、ブタヘルペスウイルス2型、スイポックスウイルス、沼沢熱ウイルス、ブタポックスウイルス、スイスマウス白血病ウイルス、TACウイルス、タカリベウイルス群、タカリベウイルス、タナポックスウイルス、タテラポックスウイルス、テンチレオウイルス、タイレル脳脊髄炎ウイルス、タイレルウイルス、トゴトウイルス、トッタパラヤンウイルス、ダニ媒介脳炎ウイルス、ティオマンウイルス、トガウイルス、トロウイルス、腫瘍ウイルス、ツパイウイルス (Tupaia virus)、シチメンチョウ鼻気管炎ウイルス、シチメンチョウ痘ウイルス、C型レトロウイルス、D型オンコウイルス、D型レトロウイルス群、潰瘍性疾患ラブドウイルス、ウナウイルス、ウークニエミウイルス群、ワクシニアウイルス、空胞形成ウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、バリセロウイルス、Varicellaウイルス、大痘瘡ウイルス、痘瘡ウイルス、Vasin Gishu病ウイルス、VEEウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳脊髄炎ウイルス、ベネズエラ出血熱ウイルス、水疱性口内炎ウイルス、ベシクロウイルス、ビリユイスクウイルス、クサリヘビレトロウイルス、ウイルス性出血性敗血症ウイルス、ビスナ・マエディウイルス、ビスナウイルス、ハタネズミ痘ウイルス、VSV (水疱性口内炎ウイルス)、ウォーラルウイルス、ウォリゴウイルス、いぼウイルス、WEEウイルス、ウエストナイルウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳脊髄炎ウイルス、ワタロアウイルス、冬季嘔吐ウイルス、ウッドチャックB型肝炎ウイルス、ウーリーサル肉腫ウイルス、創傷腫瘍ウイルス、WRSVウイルス、ヤバサル腫瘍ウイルス、ヤバウイルス、ヤタポックスウイルス、黄熱病ウイルス、及びYug Bogdanovacウイルスによって引き起こされる感染症を処置するために使用することができる。

【0418】

代謝障害における有用性

様々な態様において、本開示の化合物は、代謝疾患の処置に有用性を有する。FASNがグルコース、脂質及びコレステロール代謝の調節に関与することは実証されている。FASNの肝臓特異的不活性化を有するマウスは、ゼロ脂肪食を給餌しない限り正常な生理機能を有し、ゼロ脂肪食を給餌した場合は、当該マウスは、低血糖及び脂肪肝を発現し、これらの両方が食事性脂肪で逆転される。(Chakravarthy, M. V., et al., (2005) Cell Metabolism 1:309-322)。高フルクトース食を給餌したDb/+マウスは、FASNの共有結合阻害剤であるプラテンシマイシンで28日間処置すると、肝臓トリグリセリドレベル低下及びインスリン感受性向上を示す。(Wu, M. et al., (2011) PNAS 108(13):5378-5383)。db/dbマウスでは、プラテンシマイシンでの処置後に周囲グルコースレベルも低減される。これらの結果は、FASNの阻害が糖尿病及び関連代謝障害の動物モデルにおいて治療上適切な恩恵をもたらすことができるという証拠を提供する。したがって、本開示FASN阻害剤は、これらの系における調節不全を特徴とする障害の処置に有用である。限定ではなく、例としては脂肪症及び糖尿病が挙げられる。

【0419】

肝臓が5重量%を超える脂肪を含有し、アルコール摂取に起因しない状態である、非アルコール性肝疾患（NAFLD）は、現在、米国及び西欧諸国全般の人口の約20～30%が罹患している疾患であり、肝臓を超えて心臓血管疾患、慢性腎臓疾患及び悪性腫瘍にまで拡大する、罹患率の有意な上昇リスクに関連している。肥満症及びメタボリックシンドロームは、エネルギーの利用と貯蔵の不均衡を特徴とするNAFLDの2つの主要なリスク因子である。この不均衡により、代謝経路の調節異常及び炎症反応が生じ、更に肝障害及び合併症に至る変化を引き起こす。メタボリックシンドロームの進行とともに、NAFLDは、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）から始まる、より進行した肝疾患をもたらす。NASHは、その後、肝硬変及び肝細胞癌を含む重大な肝疾患に進行し得る。

【0420】

メタボリックシンドローム及びNAFLDを有する対象では、肝臓における新規脂質生成（DNL）とも呼ばれる経路である、肝臓における脂肪酸の合成が増加する。DNL経路は、トリグリセリドの肝臓貯蔵の上昇に寄与する脂肪酸を生成するだけでなく、生成される脂肪酸が飽和脂肪酸種であり、主にパルミチン酸（C16：0）であることから、肝炎症を増大させるシグナル伝達事象に寄与している。遊離パルミチン酸脂肪酸はまた、マクロファージ動員及び小胞体ストレス応答の活性化などの肝炎症プロセスにも関与している。

【0421】

種々の実施形態において、本開示の化合物（例えば、化合物364A）は、AST及びALTレベルの上昇、肝臓トリグリセリドレベル及びコレステロールレベルの上昇、肝脂肪化、肝炎症、肝臓風船化、肝線維化ならびにNAFLD活動性スコアなどのNASHの症状の進行を予防的に防ぐように作用し得る。例えば、実施例7は、本開示の化合物（例えば、化合物364A）が肝疾患（例えば、NASH）などの代謝疾患の進行を阻害することができることを示している。

【0422】

加えて、本開示の化合物（例えば、化合物364A）は、確立されたNASH型疾患モデルにおいて、NASHの症状を逆転させることができる。例えば、実施例10は、44週間の高脂肪フルクトースコレステロール食餌後に確立されたNASHのマウスにおいて、本開示の化合物が、AST、ALT、肝臓トリグリセリド及びコレステロールのレベルを低下させ、更に、肝脂肪化、肝炎症、肝臓風船化、肝線維化及びNAFLD活動性スコアなどの症状の軽減できることを示している。実施例10において、NASH疾患の進行は、マウスに薬物を投与する前に、線維症を示す点まで進んだ。データは、疾患進行に関する全ての主要指標の用量反応を示した。

【0423】

したがって、様々な態様において、本開示は、対象におけるNASHまたはNASHの症状を処置するための方法であって、かかる処置を必要とする対象に、構造（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物または表1に記載するような化合物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。更なる態様において、構造（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）を有する化合物または表1に記載するような化合物を、NASHまたはNASHの症状を処置するための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）を有する化合物または表1に記載するような化合物を、NASHまたはNASHの症状を処置するために使用することができる。いくつかの実施形態において、NASHは、対象において確立されたものであり、本開示の化合物による処置は、例えば、一般的な脂肪症、肝臓の脂肪症、脂肪性肝炎、炎症、肝臓の炎症、リソソーム酸リパーゼ欠損症及び肝硬変などのNASHの症状及び病因を軽減または排除することができる。他の実施形態において、処置は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の発症、NASHの発症、NAFLDからNASHへの進行を防ぐために、またはNASH疾

10

20

30

40

50

患の進行を止めるために、予防的に使用することができる。NAFLDまたはNASH疾患の処置が予防的であるものか確立された疾患に対するものであるかにかかわらず、脂肪性肝疾患の処置は、糖尿病、肝臓癌、心臓血管疾患、高トリグリセリド、腎臓疾患及びメタボリックシンドロームの確立または進行に関連する危険因子を減少させる。

【0424】

したがって、いくつかの実施形態において、本開示は、非アルコール性脂肪性肝炎を処置する方法であって、それを必要とする対象に構造(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)を有する化合物または表1に記載するような化合物を投与することを含み、確立された非アルコール性脂肪性肝炎の少なくとも1つの症状を逆転させることを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、方法は、非アルコール性脂肪性肝炎の少なくとも1つの症状の進行を防ぐことを含む。いくつかの実施形態において、症状は、ASTレベルの上昇、ALTレベルの上昇、肝臓トリグリセリドレベルの上昇、コレステロールレベルの上昇、肝脂肪化、肝炎、肝臓風船化、肝線維化及びNAFLD活動性スコアから選択される。

【0425】

更に、実施例12に記載するように、本開示の化合物(例えば、化合物364A)は、ヒト肝細胞において、線維症遺伝子発現を低下させることがわかった。したがって、いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、線維症遺伝子発現(例えば、Col 1a1、 α SMA、 β PDGFR、TGFB1、TIMP1、TIMP2及び/またはMMP2)を低下させることができる。いくつかの実施形態において、遺伝子発現は、化合物(例えば、化合物364A)の使用中止後に戻ることがある。したがって、理論に束縛されることを望むものではないが、線維症遺伝子のダウンレギュレーションは、本開示の化合物の毒性作用ではない。

【0426】

したがって、様々な態様において、本開示は、対象(例えば、対象の肝細胞)における線維症遺伝子発現を低下させる方法であって、かかる処置を必要とする対象に、構造(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物または表1に記載するような化合物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。更なる態様において、構造(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)を有する化合物または表1に記載するような化合物を、線維症遺伝子発現(例えば、肝細胞における)を低下させるための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)を有する化合物または表1に記載するような化合物を、線維症遺伝子発現(例えば、肝細胞における)を低下させるために使用することができる。

【0427】

心臓血管疾患は、メタボリックシンドロームの進行と密接に関連している。一方で、NAFLDはまた、メタボリックシンドロームの存在とは無関係である、頸動脈アテローム斑及び内皮機能不全のリスク上昇などの心臓血管疾患の強力な予測因子でもある(Francis W. B., et. als., "De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose." Biol. Rev. (2016), 91, pp. 452-468)。NAFLDはまた、II型糖尿病の発現に寄与する独立した因子であることが示唆されている。前糖尿病またはII型糖尿病の発病率は、NAFLDの個体で2.6倍高く、これは、II型糖尿病の病因において、初期インスリン抵抗性を超える独立した役割を示唆している(Francis W. B., Biol. Rev. (2016), pp. 452-468、Bae, J. C., et. als., "Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose

on the development of type 2 diabetes.” *Diabetes Care*, 2011, 34, 727–729)。したがって、DNLは、メタボリックシンドローム及びNAFLDに関連する影響を軽減するための治療的介入に重要な経路である (Bae, J. C., *Diabetes Care*, 2011, 727–729)。

【0428】

NAFLD及びNASHは、高脂肪高カロリー食を摂取しているヒトの肥満症及び糖尿病に関連している。肝臓における脂肪酸の合成（すなわち、肝臓における新規脂質生成（DNL）経路を介して合成される）は、メタボリックシンドローム及びNAFLDを有する対象において増加する。DNLにおける主要な酵素の1つは、脂肪酸シンターゼ（FASN）である。FASN、DNL及びNAFLDの間には有望な関連性があるが、FASNの直接阻害がNAFLDの処置または肝脂肪症の進行制御のための有力な機序であるという証拠はごくわずかである。遺伝子ノックアウトまたは小分子阻害剤によるFASNへの直接介入に関するいくつかの文献報告は、肝脂肪化の悪化を示唆する結果を与えており、NAFLDまたはNASHの処置に必要な効果と正反対である。これらの結果は、FASN阻害が、肝脂肪症を軽減すること、または脂肪性肝疾患の進行を促進する根本的な代謝調節不全もしくは炎症シグナル伝達を制御するのに好適な機序であるということは期待できないことを教示している。

【0429】

例えば、肝臓特異的FASNノックアウトマウスは、標準食で維持した場合、正常な肝臓を持つことが示されている。予期せぬことに、ゼロ脂肪／高炭水化物食の場合、マウスは、脂肪肝（肝脂肪症）及び低血糖症を発現し、脂肪制限食の哺乳動物の肝臓におけるFASNの完全な阻害は、NASHの前兆であるNAFLDの発現を招くことを示している (Chakravarthy, M. V., et al., “New hepatic fat activates PPARalpha to maintain glucose, lipid, and cholesterol homeostasis,” *Cell Metabol.* 1 (5), 2005, 309–322)。ノックアウトマウスに標準食を与えた場合、ノックアウトによるFASNの完全阻害に起因する肝脂肪症の代謝または発現に対する影響は観察されず、これは、肝臓におけるFASN阻害が、脂肪含有食を摂取する哺乳動物にいかなる影響も与えないこと、または低脂肪／高炭水化物食を摂取する哺乳動物に脂肪肝状態（NAFLD及びNASHをもたらす）を誘発し、NASHの処置に必要な効果とは逆の効果を与えることを示している。

【0430】

FASNの小分子阻害剤は、インスリン抵抗性及び肝脂肪症を評価するために使用されている。肥満インスリン抵抗性Zuckerラット（II型糖尿病モデル）での最近の研究では、小分子FASN阻害剤による新規脂質生成の阻害は、インスリン感受性を改善せず、肝臓の脂肪レベルを実際に増加させた（すなわち、肝脂肪症）。FASN阻害剤はまた、肝臓における新規脂質生成の阻害を示したが、肝脂肪症または肝臓脂肪蓄積の増加をもたらした (“A Novel Fatty Acid Synthase Inhibitor (FASi) Suppresses De Novo Lipogenesis but induces Hepatic Steatosis, Dermatitis and does not enhance Insulin Sensitivity in Obese Zucker Rats,” *Am. Diabetes Assoc. 68th Scientific Sessions*, June 6–10, 2008, San Francisco, CA, poster 58LB; WO2008059214)。これらの研究は、FASNの直接阻害が、肥満糖尿病哺乳動物において、肝臓における脂肪合成を減少させるが、NAFLD及びNASHの発現を加速させることを示している。したがって、FASN阻害は、NAFLD及びNASH疾患を発現するリスクが最も高い肥満糖尿病個体において、脂肪性肝疾患に対して治療効果を有することは期待されない。

【0431】

本願のFASN阻害剤のNAFLDに対する活性を試験した。予期せぬことに、本願のFASN阻害剤は、NAFLDの齧歯類モデルにおける有効性と、高脂肪食を摂取したラットにおける炎症促進性IL-1ベータ（IL-1 β ）の低下を示した。本願のFASN阻害剤はまた、細胞の抗炎症活性、特に、ヒト末梢血単核細胞（PBMC）及び単球細胞におけるIL-1 β の減少を示し、マウス及びヒトCD4+ナイーブT細胞の分化を調節して、Th₁₇（炎症促進性ヘルパーT細胞）の減少及びTreg細胞（抗炎症性制御性T細胞）の刺激をもたらすことが示された。

【0432】

本願のFASN阻害剤は、齧歯類のNAFLDを制御し、IL-1 β などの炎症促進性サイトカインを減少させ、Th₁₇細胞などの炎症促進性細胞から抗炎症性Treg細胞へのT細胞分化を調節するのに有用である。本願のFASN阻害剤は、非アルコール性肝疾患（NAFLD）及びより進行した疾患である非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を含むメタボリックシンドロームの各種側面を処置するために使用することができる。これらの肝機能障害の疾患状態は、処置せずにおくと、肝臓が脂肪症、炎症、線維症、脂肪性肝炎を示す状態である肝硬変を含む重大な肝疾患に進行する場合があります、また肝臓癌（肝細胞癌）に進行するおそれもある。肝硬変は、クモ状血管腫またはクモ状母斑、手掌紅斑、女性化乳房、性腺機能低下症、腹水症、肝臭、黄疸、脾腫を引き起こす門脈圧亢進症、食道静脈瘤、メズサ頭、肝性脳症及び急性腎障害（特に、肝腎症候群）を含む肝機能障害による直接的な健康影響を有する。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、メタボリックシンドローム、非アルコール性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝硬変、肝線維症及び／または肝臓癌（肝細胞癌）を処置するために使用することができる。

【0433】

本願のFASN阻害剤化合物はまた、炎症誘発性サイトカインに変化を誘導することによって、炎症性疾患を処置するために使用することができる。本願のFASN阻害剤化合物を用いて処置することができる炎症性疾患の例としては、IL-1ベータの遮断に応答性である疾患またはIL-1ベータの発現増加に関連する疾患などのIL-1ベータが関与する炎症性疾患；家族性地中海熱（FMF）；化膿性関節炎、壊疽性膿皮症、ざ瘡（PAPA）；クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）；高IgD症候群（HIDS）；成人及び若年スチル病；シュニッツラー症候群；TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）；ブラウ症候群；スウィート症候群；IL-1受容体拮抗分子欠損症（DIRA）；再発性特発性心膜炎；マクロファージ活性化症候群（MAS）；蕁麻疹様血管炎；抗合成酵素症候群；再発性軟骨炎；ベーチェット病；エルドハイム・チェスター症候群（組織球症）；滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨化症、骨炎（SAPHO）；関節リウマチ；周期熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節炎症候群（PFAPA）；尿酸結晶性関節炎（痛風）；2型糖尿病；くすぶり型多発性骨髄腫；心筋梗塞後心不全；骨関節炎；輸血関連急性肺障害；人工呼吸器誘発肺損傷；特発性を含む肺線維症；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；ならびに喘息が挙げられるが、これらに限定されない。

【0434】

本願のFASN阻害剤はまた、炎症性T細胞のレベル上昇及び／または抗炎症性T細胞のレベル低下もしくは不十分なレベルに関連する疾患または状態を処置するために使用することができ、あるいは、白血球（すなわち、T細胞）のヘルパーT細胞以外への分化の調節及び抗炎症性制御性T細胞（Treg）の増加が有益であり得る疾患または状態を処置するために使用することができる。Treg細胞は、免疫寛容に必須であり、ヘルパーT細胞（すなわち、Th₁、Th₂、Th₉、Th₁₇など）によって引き起こされる過剰な免疫応答及び炎症反応を抑えることにおいて重要な役割を果たす。したがって、FASN阻害によるヘルパーT細胞の制御性T細胞への分化の切り替えは、炎症性疾患を処置するために使用することができる。

【0435】

本願のFASN阻害剤による処置は、T細胞の炎症性ヘルパーT細胞への成熟を阻害す

ることができ（阻害することができるヘルパーT細胞としては、 T_h1 、 T_h2 、 T_h9 及び T_h17 が挙げられるが、これらに限定されない）、 T_{reg} 細胞への分化を促進する。ナイーブCD4+細胞は、ヘルパーT細胞及び制御性T細胞に分化して免疫機能を発揮する。分化は、サイトカインの存在に依存する。 T_h17 細胞などのヘルパーT細胞は、細胞内病原体に対する防御免疫応答において重要な役割を果たすが、これらのヘルパーT細胞によって実行される過剰な免疫応答は、自己免疫疾患及び炎症性疾患も引き起こす。本願のFASN阻害剤によって処置することができる免疫媒介性疾患の例としては、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患（IBD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、腫瘍形成及び移植拒絶反応が挙げられるが、これらに限定されない。（Laura, A., et. al., “Th17 cells in human disease,” Immunol. Rev. 223, 2008, 87–113; Lee, Y., et. al. “Unexpected targets and triggers of autoimmunity. J. Clin. Immunol., 34 Suppl 1, 2014, S56–60）。

【0436】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、限定するものではないが、非アルコール性脂肪酸疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、脂肪症及び糖尿病を含む、これらの系における調節不全を特徴とする障害の処置に有用である。一実施形態において、本開示は、本開示のFASN阻害剤化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いて非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を処置する方法に関する。

【0437】

もう1つの実施形態において、本開示は、本開示のFASN阻害剤化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いて非アルコール性脂肪性肝炎非アルコール性脂肪酸疾患（NAFLD）を処置する方法に関する。

【0438】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、メタボリックシンドロームの処置に有用である。一実施形態において、本開示は、本開示の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いてメタボリックシンドロームを処置する方法に関する。

【0439】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、肝硬変の処置に有用である。一実施形態において、本開示は、本開示の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いて肝硬変を処置する方法に関する。

【0440】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、肝線維症の処置に有用である。一実施形態において、本開示は、本開示の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いて肝線維症を処

置する方法に関する。

【0441】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、炎症の処置に有用である。一実施形態において、本開示は、本開示の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いて炎症を処置する方法に関する。

【0442】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、インターロイキン1ベータ（IL1β）レベルが上昇している疾患または状態の処置に有用である。一実施形態において、本開示は、本開示の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いて、インターロイキン1ベータ（IL1β）レベルが上昇している疾患または状態を処置する方法に関する。いくつかの実施形態において、インターロイキン1ベータ（IL1β）レベルが上昇している疾患または状態は、家族性地中海熱（FMF）、化膿性関節炎、壊疽性膿皮症、ざ瘡（PAPA）、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、高IgD症候群（HIDS）、成人及び若年スチル病、シュニッツラー症候群、TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）、ブラウ症候群、スウィート症候群、IL-1受容体拮抗分子欠損症（DIRA）、再発性特発性心膜炎、マクロファージ活性化症候群（MAS）、蕁麻疹様血管炎、抗合成酵素症候群、再発性軟骨炎、ベーチェット病、エルドハイム・チェスター症候群（組織球症）、滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨化症、骨炎（SAPHO）、関節リウマチ、周期熱、アフタ性口内炎、咽頭炎、リンパ節炎症候群（PFAPA）、尿酸結晶性関節炎（痛風）、2型糖尿病、くすぶり型多発性骨髄腫、心筋梗塞後心不全、骨関節炎、輸血関連急性肺障害、人工呼吸器誘発肺損傷、特発性を含む肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、ならびに喘息から選択される。

【0443】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、ヘルパーT細胞（Th）レベルが上昇している疾患または状態の処置に有用である。一実施形態において、本開示は、本開示の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いて、ヘルパーT細胞（Th）レベルが上昇している疾患または状態を処置する方法に関する。いくつかの実施形態において、ヘルパーT細胞（Th）レベルが上昇している疾患または状態は、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、喘息、腫瘍形成及び移植拒絶反応から選択される。

【0444】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、制御性T細胞（Treg）が減少または抑制されている疾患または状態の処置に有用である。一実施形態において、本開示は、本開示の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）を用いて、制御性T細胞（Treg）が減少または抑制されている疾患または状態を処置する方法に関する。いくつかの実施形態において、制御性T細胞（Treg）が減少または抑制されている疾患または状態は、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、喘息、腫瘍形成及び移植拒絶反応から選択される。

【0445】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本開示のFASN阻害剤（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）はまた、限定するものではないが、脂肪症、グルコース代謝及び脂質生成を含む、脂肪肝またはメタボリックシンドロームに関する疾患または状態の処置における1つ以上の他の治療剤と併用することができる。かかる治療剤としては、（1）ステアロイル補酵素A不飽和化酵素1（SCD1）阻害剤、例えば、アラムコール；（2）線維芽細胞増殖因子（FGF）作動薬、例えば、BMS-986036；（3）ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α/δ 作動薬、例えば、エラフィブラノール、アレグリタザル、ムラグリタザル及びテサグリタザル；（4）グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）作動薬、例えば、リラグルチド、エキセナチド、リキシセナチド、アルビグルチド、デュラグルチド、タスポグルチド、及びセマグルチド；（5）肝臓X受容体アルファ（LXR- α ）阻害剤、例えば、オルチプラス；（6）ジペプチジルペプチダーゼ（DPP4）阻害剤、例えば、シタグリプチンリン；（7）ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）- γ 作動薬、例えば、チアゾリジンジオン、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、ロベグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、ネトグリタゾン及びリボグリタゾン；（8）ビグアニド、例えば、メトホルミン、ブホルミン及びフェンホルミン；（9）スタチンまたは吸収阻害剤、例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、シムバスタチン、エゼチミブ、SCH-48461、ナイアシン、タウリン及びオルリスタット；（10）抗高脂血症薬及びフィブラート系薬、例えば、ゲムフィプロジル、ベザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、ペントキシフィリン及びウルソジオール；（11）アルファグルコシダーゼ阻害剤、例えば、アカルボース；（12）PPAR α リガンド、例えば、N-3多不飽和脂肪酸、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）；（13）FXR作動薬、例えば、オベチコール酸（INT-747）及びPX-104；（14）ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤、例えば、SHP626；（15）SGLT2阻害剤、例えば、レモグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン及びエンパグリフロジン；ならびに（15）アセチル-CoAカルボキシラーゼ（ACC）阻害剤、例えば、ND-630、ND-654、NDI-010976（GS-0976）、CP-640186及びPF-05175157が挙げられるが、これらに限定されない。

【0446】

いくつかの実施形態において、本開示のFASN阻害剤（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）はまた、脂肪肝またはメタボリックシンドロームに関する疾患または状態の処置における1つ以上の他の治療剤と併用することができる。かかる治療剤としては、（1）免疫シグナル伝達モジュレーター；（2）TLR拮抗薬またはTLR4拮抗薬、例えば、JKB-121、2；（13）TNF- α 合成の阻害剤、例えば、ペントキシフィリン；（4）アンギオテンシンIIタイプ1遮断剤、例えば、テルミサルタン、ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、アジルサルタン及びオルメサルタン；ならびに（5）炎症促進性シグナル伝達メディエーター、例えば、IMM-124E、FGF19及びNGM282が挙げられるが、これらに限定されない。

【0447】

いくつかの実施形態において、本開示のFASN阻害剤（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）はまた、

10

20

30

40

50

脂肪肝またはメタボリックシンドロームに関する疾患または状態の処置のために酸化ストレスを減少させるために使用される1つ以上の他の治療剤と併用することができる。かかる治療剤としては、(1) ROSに対する線維化促進反応を緩和する働きをするアポトーシスシグナル調節キナーゼ (ASK1) 阻害剤、ならびに(2) 酸化ストレスの他のメディエーター、例えば、GS-4997及びビタミンEが挙げられるが、これらに限定されない。

【0448】

いくつかの実施形態において、本開示のFASN阻害剤(すなわち、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)または(XX)の化合物)はまた、脂肪肝またはメタボリックシンドロームに関する処置状態における1つ以上の抗線維症処置剤と併用することができる。かかる抗線維症処置剤としては、(1) C-Cケモカイン受容体の阻害剤またはC-Cケモカイン受容体タイプ2(CCR2)とC-Cケモカイン受容体タイプ5(CCR5)経路の二重阻害剤、例えば、セニクリビロック；(2) ガレクチン拮抗薬またはガレクチン-3拮抗薬、例えば、GR-MD-02；(3) レニンアンギオテンシン系を崩壊させるアンギオテンシン受容体遮断剤(ARB)、例えば、ロサルタン；(4) リシルオキシダーゼ様2(LOXL2)阻害剤、例えば、シムツズマブ；ならびに(5) 線維症メディエーター、例えば、ビタミンA、ビタミンC及びビタミンDが挙げられるが、これらに限定されない。

【0449】

いくつかの実施形態において、本開示のFASN阻害剤(すなわち、式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)または(XX)の化合物)はまた、脂肪肝またはメタボリックシンドロームに関する疾患または状態の処置における1つ以上の他のアポトーシス阻害剤と併用することができる。かかるアポトーシス阻害剤としては、(1) カスパーゼ阻害剤、例えば、GS-9450またはエムリカサン；及び(2) ガレクチンタンパク質阻害剤、例えば、GR-MD-02またはGCS-100が挙げられるが、これらに限定されない。

【0450】

抗がん活性

様々な態様において、本開示は、対象におけるがんを処置するための方法であって、かかる処置を必要とする対象に、構造(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物または表1に記載するような化合物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。更なる態様において、構造(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)を有する化合物または表1に記載するような化合物を、がんを処置するための医薬品の製造に使用することができる。

【0451】

一定の態様において、本開示は、対象における腫瘍細胞成長を阻害するための方法であって、かかる処置を必要とする対象に、構造(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)の化合物または表1に記載するような化合物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。更なる態様において、腫瘍は、卵巣、乳房、肺、甲状腺、リンパ節、腎臓、尿管、膀胱、卵巣、精巣、前立腺、骨、骨格筋、骨髄、胃、食道、小腸、結腸、直腸、脾臓、肝臓、平滑筋、脳、脊髄、神経、耳、眼、鼻咽頭、中咽頭、唾液腺または心臓組織に由来し得る。一定の態様では、本化合物を1つ以上の更なる抗がん処置剤と併せて投与することができる。

【0452】

様々な態様において、本開示のFASN阻害剤は、肝臓癌の処置に有用である。一実施

形態において、本開示は、本開示の化合物（すなわち、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）の化合物）による、肝臓癌を処置する方法に関する。

【0453】

急速に増殖するがん細胞は、脂肪酸合成経路を活性化して、膜の組み立て及び酸化的代謝に必要とされる高レベルの脂質を供給する（Flavin, R. et al. (2010) *Future Oncology*, 6 (4): 551-562）。脂肪酸合成の阻害剤では、前臨床がんモデルにおいて *in vivo* 活性が証明された（Orita, H. et al. (2007) *Clinical Cancer Research*, 13 (23): 7139-7145 and Puig, T. et al. (2011) *Breast Cancer Research*, 13 (6): R131）。加えて、脂肪酸合成は、新規血管形成を支持し、この経路の阻害剤は、新脈管形成の *in vitro* モデルにおいて活性を有する（Browne, C. D., et al. (2006) *The FASEB Journal*, 20 (12): 2027-2035）。本開示化合物では、アポトーシスによる一般的な細胞死を生じさせることなく、HUVEC細胞において細胞周期停止を選択的に誘導できることが証明された。実施例を参照されたい。

【0454】

本発明のがん処置は、反応率、疾患増悪までの時間及び／または生存率などの従来の手段によって評定することができる抗腫瘍効果を含む。本発明の抗腫瘍効果としては、腫瘍成長の阻害、腫瘍成長の遅延、腫瘍の退縮、腫瘍の収縮、処置中止における腫瘍の再成長までの時間の増加、及び疾患増悪の遅速が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、固形腫瘍を含むがんの処置を必要とする温血動物（例えばヒト）に本発明の組み合わせを投与すると、かかる処置方法は、例えば、抗腫瘍効果の程度、反応率、疾患増悪までの時間及び生存率のうちの1つ以上によって測定されるような効果を生じさせることが予想される。

【0455】

皮膚線維症

様々な態様において、本開示は、対象における皮膚線維症を処置するための方法であって、かかる処置を必要とする対象に、構造（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）の化合物または表1に記載するような化合物の有効量を投与することを含む、方法を提供する。更なる態様において、構造（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）を有する化合物または表1に記載するような化合物を、皮膚線維症を処置するための医薬品の製造に使用することができる。更なる態様において、構造（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）を有する化合物または表1に記載するような化合物を、皮膚線維症を処置するために使用することができる。

【0456】

例えば、実施例11に記載するように、本開示の化合物（例えば、化合物364A）は、ブレオマイシン誘発性皮膚線維症マウスモデルにおいて、皮膚コラーゲン含量を減少させることができる。実施例11に記載するように、本開示の化合物を使用したFASN阻害は、処置がブレオマイシン注射と同時であったかどうか、または処置がブレオマイシン注射後（例えば、注射から1週間後、注射から2週間後）に開始されたかどうかにかかわらず、皮膚コラーゲン含量を減少させることができた。したがって、本開示の化合物は、コラーゲン蓄積などの皮膚線維症の症状の進行を防ぐために使用することができる。本開示の化合物は、皮膚線維症の症状を逆転させるために使用することができる。

【0457】

処置方法

本開示の化合物を含む薬学的組成物も本明細書において提供される。本組成物及び方法は、抗ウイルス及び／または抗がん活性を有する。

【0458】

様々な態様において、本開示は、構造（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）または（XI）の化合物のうちのいずれか1つと、薬学的に許容され得るキャリア、賦形剤または希釈剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0459】

一定の態様において、本開示は、表1の化合物のいずれか1つと、薬学的に許容され得るキャリア、賦形剤または希釈剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0460】

本開示の一定の態様は、ウイルス感染症を阻害もしくは減少させ、またはがんを処置するための、脂肪酸合成経路を阻害する1つ以上の薬剤を含む、薬学的組成物及びキットの使用方法に関する。本開示の一定の態様は、ウイルス感染症を阻害もしくは減少させ、またはがんを処置するための、脂肪酸シンターゼを阻害する1つ以上の薬剤を含む、薬学的組成物及びキットの使用方法に関する。本発明のもう1つの態様は、ウイルス感染症もしくはがんを有する動物対象またはウイルス感染症もしくはがんを発症するリスクがある動物対象を処置するための方法、薬学的組成物及びキットを提供する。本明細書において用いる場合の用語「対象」は、ヒトはもちろん、他の哺乳動物も含む。本明細書において用いる場合の用語「処置すること」は、治療的恩恵及び／または予防的恩恵を達成することを含む。治療的恩恵とは、基礎をなすウイルス感染の根絶または軽減を意味する。また、治療的恩恵は、その動物対象が基礎をなすウイルスに依然として苦しめられている場合があるという事実があったとしても、対象において改善が観察されるような、基礎をなすウイルス感染症に随伴する生理的症状の1つ以上の根絶または軽減で達成される。

【0461】

他の態様において、本発明は、脂肪肝疾患を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0462】

他の態様において、本発明は、非アルコール性脂肪性肝炎非アルコール性脂肪酸疾患（NAFLD）を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0463】

他の態様において、本発明は、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0464】

他の態様において、本発明は、肝硬変を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シンターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

10

20

30

40

50

【0465】

他の態様において、本発明は、肝線維症を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0466】

他の態様において、本発明は、炎症を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

10

【0467】

他の態様において、本発明は、インターロイキン1ベータ（IL1 β ）レベルが上昇している疾患または状態を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

20

【0468】

他の態様において、本発明は、ヘルパーT細胞（T_h）レベルが上昇している疾患または状態を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0469】

他の態様において、本発明は、制御性T細胞（T_{reg}）が減少または抑制されている疾患または状態を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

30

【0470】

他の態様において、本発明は、肝臓癌を処置することを、それを必要とする対象に行う方法であって、対象に、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、（XVIII）、（XIX）または（XX）を有する脂肪酸シターゼ阻害剤を投与することを含む、方法に関する。

【0471】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式（I）の化合物であり、式中、R₃は、Fである。

40

【0472】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式（I）の化合物であり、式中、Aは、CHである。

【0473】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式（I）の化合物であり、式中、Aは、Nである。

【0474】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式（I）の化合物

50

であり、式中、X、Y及びZは、NR'である。

【0475】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I)の化合物であり、式中、R₄は、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C(=O)N(R₅R₆)、-N(R₇)C(=O)R₈、-N(R₉R₁₀)、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、またはR₄及びR₁₁である。

【0476】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-A)を有する式(I)の化合物である。

【0477】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-B)を有する式(I)の化合物である。

【0478】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-C)を有する式(I)の化合物である。

【0479】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-D)を有する式(I)の化合物である。

【0480】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-E)を有する式(I)の化合物である。

【0481】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-F)を有する式(I)の化合物である。

【0482】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-G)を有する式(I)の化合物である。

【0483】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-H)を有する式(I)の化合物である。

【0484】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-I)を有する式(I)の化合物である。

【0485】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-J)を有する式(I)の化合物である。

【0486】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-K)を有する式(I)の化合物である。

【0487】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-L)を有する式(I)の化合物である。

【0488】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-M)を有する式(I)の化合物である。

【0489】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-N)を有する式(I)の化合物である。

【0490】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(I-O)を有

10

20

30

40

50

する式 (I) の化合物である。

【0491】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-P) を有する式 (I) の化合物である。

【0492】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-Q) を有する式 (I) の化合物である。

【0493】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-R) を有する式 (I) の化合物である。

【0494】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-S) を有する式 (I) の化合物である。

【0495】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-T) を有する式 (I) の化合物である。

【0496】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-U) を有する式 (I) の化合物である。

【0497】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-V) を有する式 (I) の化合物である。

【0498】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-W) を有する式 (I) の化合物である。

【0499】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-X) を有する式 (I) の化合物である。

【0500】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-Y) を有する式 (I) の化合物である。

【0501】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-Z) を有する式 (I) の化合物である。

【0502】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-AA) を有する式 (I) の化合物である。

【0503】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-AB) を有する式 (I) の化合物である。

【0504】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-AC) を有する式 (I) の化合物である。

【0505】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-AD) を有する式 (I) の化合物である。

【0506】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (I-AE) を有する式 (I) の化合物である。

【0507】

10

20

30

40

50

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（I-A F）を有する式（I）の化合物である。

【0508】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（I-A G）を有する式（I）の化合物である。

【0509】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（I-A H）を有する式（I）の化合物である。

【0510】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（II-A）を有する式（II）の化合物である。

10

【0511】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（II-B）を有する式（II）の化合物である。

【0512】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（II-C）を有する式（II）の化合物である。

【0513】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（II-D）を有する式（II）の化合物である。

20

【0514】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（II-E）を有する式（II）の化合物である。

【0515】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（II-F）を有する式（II）の化合物である。

【0516】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（III-A）を有する式（III）の化合物である。

【0517】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（III-B）を有する式（III）の化合物である。

30

【0518】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（III-C）を有する式（III）の化合物である。

【0519】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（III-D）を有する式（III）の化合物である。

【0520】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（III-E）を有する式（III）の化合物である。

40

【0521】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（III-F）を有する式（III）の化合物である。

【0522】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 R_1 は、水素、シアノ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ である。

【0523】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合

50

物であり、式中、 R_1 は、シアノである。

【0524】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 R_2 は水素またはハロゲンであり； R_2 は、水素である。

【0525】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 R_3 は、水素である。

【0526】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素または $C_{1\sim6}$ アルキルである。

10

【0527】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0528】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 R_{25} は、水素である。

【0529】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 L_2 は、Nである。

20

【0530】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 L_1 は、CHである。

【0531】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 L_3 は、CHである。

【0532】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 L_4 は、CHである。

【0533】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、A は、Nである。

30

【0534】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、A は、CHである。

【0535】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 R_{26} は、ヘテロシクリルである。

【0536】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 R_{24} は、 $-N(R_{13})(R_{14})$ である。

40

【0537】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、 L_5 及び L_6 は、各々独立して、Nである。

【0538】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、s は、1である。

【0539】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV）の化合物であり、式中、s は、0である。

50

【0540】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-A）を有する式（IV）の化合物である。

【0541】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-B）を有する式（IV）の化合物である。

【0542】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-C）を有する式（IV）の化合物である。

【0543】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-D）を有する式（IV）の化合物である。

【0544】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-E）を有する式（IV）の化合物である。

【0545】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-F）を有する式（IV）の化合物である。

【0546】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-G）を有する式（IV）の化合物である。

【0547】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-H）を有する式（IV）の化合物である。

【0548】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-I）を有する式（IV）の化合物である。

【0549】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-J）を有する式（IV）の化合物である。

【0550】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-K）を有する式（IV）の化合物である。

【0551】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-L）を有する式（IV）の化合物である。

【0552】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-M）を有する式（IV）の化合物である。

【0553】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-N）を有する式（IV）の化合物である。

【0554】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IV-O）を有する式（IV）の化合物である。

【0555】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V）の化合物であり、式中、L₇は、Nである。

【0556】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V）の化合物

10

20

30

40

50

であり、式中、 L_7 は、Oである。

【0557】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、Aは、Nである。

【0558】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、Aは、CHである。

【0559】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_1 は、水素、シアノ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ である。

【0560】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_1 は、シアノである。

【0561】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_2 は、水素またはハロゲンである。

【0562】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_2 は、水素である。

【0563】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_3 は、フッ素である。

【0564】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素または $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0565】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0566】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_{31} は、水素である。

【0567】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_{30} は、水素である。

【0568】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 L_8 は、Oである。

【0569】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 L_9 は、Oである。

【0570】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 L_{10} は、Oであり、 L_{11} は、Nである。

【0571】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 L_{12} は、Nである。

【0572】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(V)の化合物であり、式中、 R_{32} 及び R_{33} は、各々独立して、水素である。

10

20

30

40

50

【0573】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-A）を有する式（V）の化合物である。

【0574】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-B）を有する式（V）の化合物である。

【0575】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-C）を有する式（V）の化合物である。

【0576】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-D）を有する式（V）の化合物である。

【0577】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-E）を有する式（V）の化合物である。

【0578】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-K）を有する式（V）の化合物である。

【0579】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-L）を有する式（V）の化合物である。

【0580】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-M）を有する式（V）の化合物である。

【0581】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-N）を有する式（V）の化合物である。

【0582】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（V-O）を有する式（V）の化合物である。

【0583】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VI）の化合物であり、式中、 R_1 は、水素、シアノ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、または $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ である。

【0584】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VI）の化合物であり、式中、 R_1 は、シアノである。

【0585】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VI）の化合物であり、式中、 R_2 は、水素またはハロである。

【0586】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VI）の化合物であり、式中、 R_2 は、水素である。

【0587】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VI）の化合物であり、式中、 R_3 は、フッ素である。

【0588】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VI）の化合物であり、式中、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素または $C_{1\sim6}$ アルキルである。

。

10

20

30

40

50

【0589】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI)の化合物であり、式中、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0590】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI)の化合物であり、式中、 R_{35} は、水素である。

【0591】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI)の化合物であり、式中、 R_{34} は、ヘテロアリアルである。

【0592】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI)の化合物であり、式中、 R_{34} は、チエニル、ピリル、フリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、ピラニル、テトラゾリル、ピロリル、ピロリニル、ピリダジニル、トリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアゾリルまたはベンゾチアジアゾリルである。

【0593】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI)の化合物であり、式中、 L_{13} は、Nである。

【0594】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI)の化合物であり、式中、 L_{14} 及び L_{15} は、各々独立して、CHである。

【0595】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI)の化合物であり、式中、Aは、Nである。

【0596】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI)の化合物であり、式中、Aは、CHである。

【0597】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI-A)を有する式(VI)の化合物である。

【0598】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI-B)を有する式(VI)の化合物である。

【0599】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI-C)を有する式(VI)の化合物である。

【0600】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI-D)を有する式(VI)の化合物である。

【0601】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI-E)を有する式(VI)の化合物である。

【0602】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI-F)を有する式(VI)の化合物である。

【0603】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VI-G)を

10

20

30

40

50

有する式 (V I) の化合物である。

【0604】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I - H) を有する式 (V I) の化合物である。

【0605】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I - I) を有する式 (V I) の化合物である。

【0606】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_1 は、水素、シアノ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、または $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ である。

10

【0607】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_1 は、シアノである。

【0608】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_2 は、水素またはハロである。

【0609】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_2 は、水素である。

20

【0610】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_3 は、水素である。

【0611】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、水素または $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【0612】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_{21} 及び R_{22} は、各々独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

30

【0613】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_{39} は、水素である。

【0614】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 R_{40} は、水素である。

【0615】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 L_{16} は、Nである。

【0616】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 L_{17} は、Nである。

40

【0617】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 L_{18} は、CHである。

【0618】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化合物であり、式中、 L_{18} は、Nである。

【0619】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (V I I) の化

50

合物であり、式中、Aは、Nである。

【0620】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VII)の化合物であり、式中、Aは、CHである。

【0621】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VII)の化合物であり、式中、R₄₂は、C₁~6アルキルである。

【0622】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VII)の化合物であり、式中、R₄₁は、C₁~6アルキルである。

10

【0623】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VII-A)を有する式(VII)の化合物である。

【0624】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VII-B)を有する式(VII)の化合物である。

【0625】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VII-C)を有する式(VII)の化合物である。

【0626】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VII-D)を有する式(VII)の化合物である。

20

【0627】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、R₁は、水素、シアノ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、または-C(=O)NN(R₁₃)(R₁₄)である。

【0628】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、R₁は、シアノである。

【0629】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、R₂は、水素またはハロである。

30

【0630】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、R₂は、水素である。

【0631】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、R₃は、水素である。

【0632】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、水素またはC₁~6アルキルである。

40

【0633】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、R₂₁及びR₂₂は、各々独立して、C₁~6アルキルである。

【0634】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、R₃₉は、水素である。

【0635】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の

50

化合物であり、式中、 L_{19} は、Nである。

【0636】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、Aは、Nである。

【0637】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII)の化合物であり、式中、Aは、CHである。

【0638】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII-A)を有する式(VIII)の化合物である。

【0639】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII-B)を有する式(VIII)の化合物である。

【0640】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII-C)を有する式(VIII)の化合物である。

【0641】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VIII-D)を有する式(VIII)の化合物である。

【0642】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(IX)の化合物であり、式中、 R_{24} は、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルまたは $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{直鎖もしくは分枝鎖アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1である。

【0643】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(IX)の化合物であり、式中、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、この場合、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルは、酸素または窒素ヘテロ原子を必要に応じて含む。

【0644】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(IX)の化合物であり、式中、 R^3 は、Hまたはハロゲンである。

【0645】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(IX)の化合物であり、式中、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0646】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(IX)の化合物であり、式中、 L^1 及び L^2 の両方がNである。

【0647】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(IX)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0648】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(IX)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0649】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(IX)の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ であり、この場合、 t は、0または1である。

10

20

30

40

50

【0650】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0651】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0652】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^{21} は、シクロブチルである。

10

【0653】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^3 は、HまたはFである。

【0654】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0655】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

20

【0656】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0657】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^{22} は、Hである。

【0658】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^{22} は、メチルである。

【0659】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 及び L^2 は、Nであり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、2-メトキシエチルである。

30

【0660】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 及び L^2 は、Nであり、 R^{24} は、メトキシまたはエトキシである。

【0661】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 は、CHであり、 L^2 は、Nであり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、または2-メトキシエチルである。

40

【0662】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（IX）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 L^1 は、Nであり、 L^2 は、CHであり、 R^{24} は、メチル、エチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル

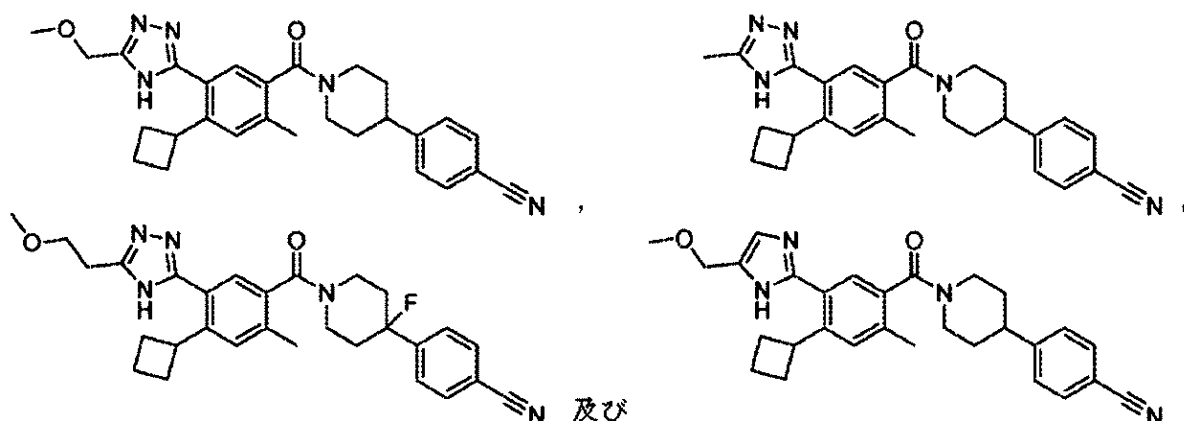
50

、または 2-メトキシエチルである。

【0663】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (IX) の化合物であり、

【化1204】



10

から選択される化合物である。

【0664】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ 直鎖もしくは分枝鎖アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。

20

【0665】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 R^3 は、H またはハロゲンである。

【0666】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0667】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 R^3 は、H または F である。

30

【0668】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0669】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0670】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 n は、1 である。

40

【0671】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 n は、2 である。

【0672】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 m は、1 である。

【0673】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シターゼ阻害剤は、式 (X) の化合物であり、式中、 m は、2 である。

50

【0674】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0675】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0676】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 n は、2であり、 m は、1であり、 L^3 は、

10

【0677】

$-N-C(O)-O-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ である。

【0678】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 L^3 は、 NR^{50} であり、 R^{50} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルであり、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、Hまたはメチルであり、 R^3 は、Hであり、 R^1 は、 $-CN$ であり、 m は、2であり、 n は、1または2である。

【0679】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 n は、2であり、 m は、1であり、 L^3 は、Oであり、 s は、0である。

20

【0680】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0681】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 R^{22} は、メチルである。

【0682】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 R^{22} は、Hである。

30

【0683】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 n は、2であり、 L^3 は、 NR^{50} であり、この場合、 R^{50} は、メチルまたはエチルである。

【0684】

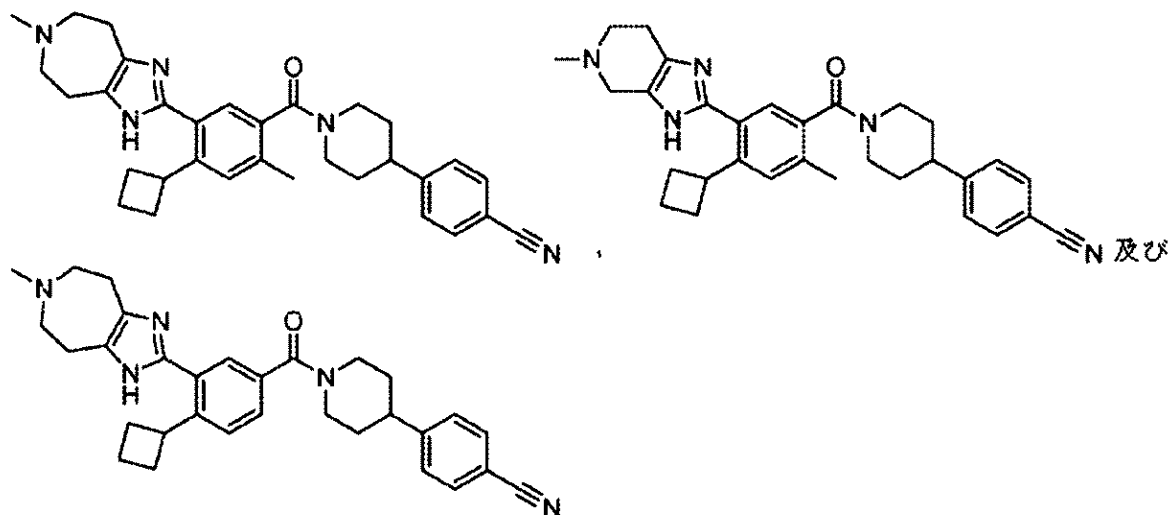
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、メチルであり、 n は、2であり、 L^3 は、Oである。

40

【0685】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(X)の化合物であり、

【化 1 2 0 5】



から選択される化合物である。

【0686】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^3 は、Hまたはハロゲンである。

【0687】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0688】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0689】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0690】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^{21} は、シクロブチルである。

【0691】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^3 は、HまたはFである。

【0692】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0693】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0694】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0695】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の化合物であり、式中、 R^{22} は、Hである。

【0696】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（VJ-I）の

化合物であり、式中、 R^{22} は、メチルである。

【0697】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、式中、 R^{351} は、 $-C(O)-NHR^{351}$ である。

【0698】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、式中、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、または(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

10

【0699】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、式中、 R^{351} は、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルまたは(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチルである。

【0700】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、Hであり、 R^{351} は、 $-C(O)-NHR^{351}$ であり、ここで、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、または(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

20

【0701】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、式中、 R^{351} は、 $-C(O)-O-R^{351}$ である。

【0702】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、式中、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、または(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

30

【0703】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、式中、 R^{351} は、(R)-3-テトラヒドロフラニルまたは(S)-3-テトラヒドロフラニルである。

【0704】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、Hであり、 R^{351} は、 $-C(O)-O-R^{351}$ であり、ここで、 R^{351} は、イソプロピル、イソブチル、(R)-3-テトラヒドロフラニル、(S)-3-テトラヒドロフラニル、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、(R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル、または(S)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルである。

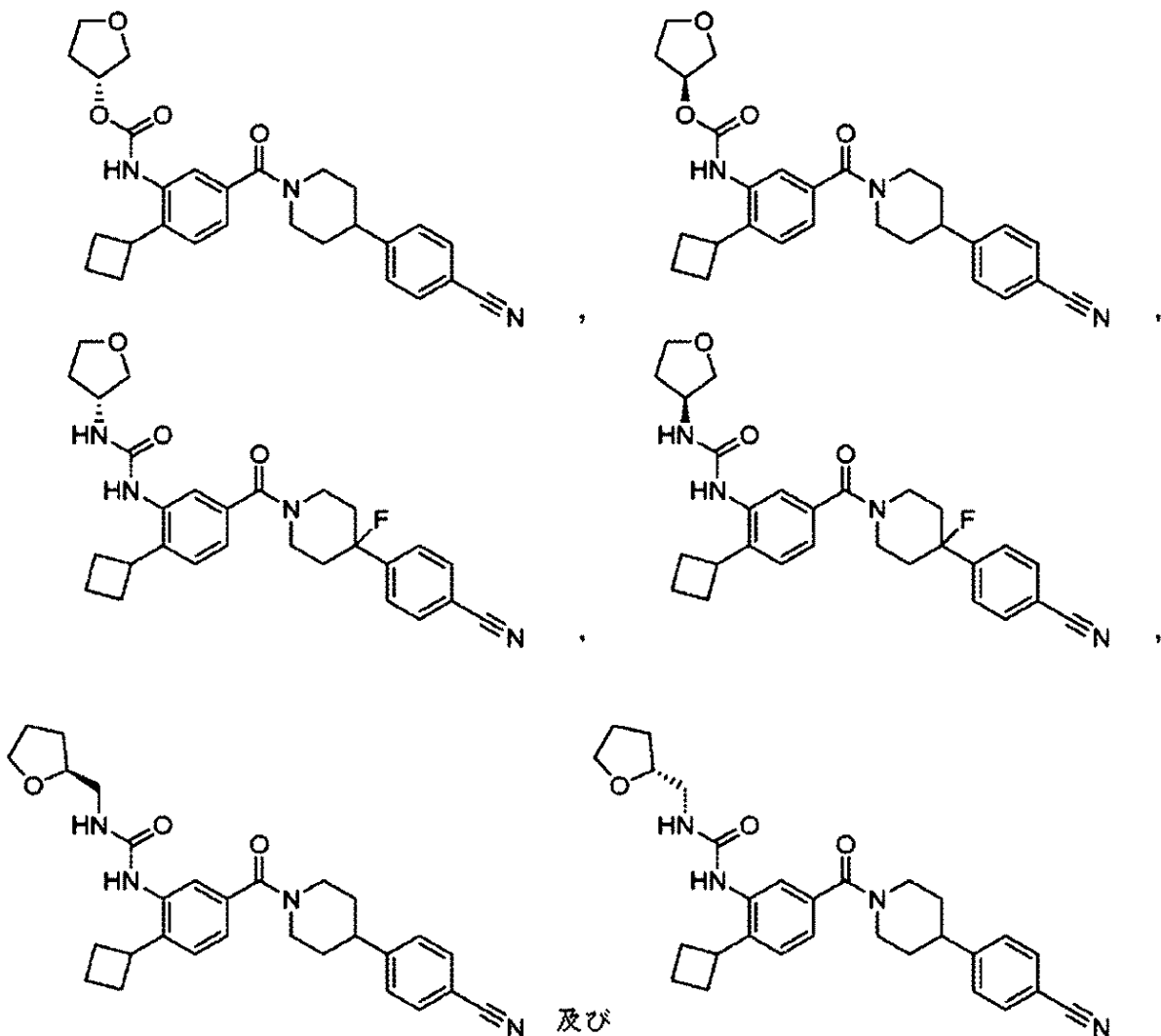
40

【0705】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(VJ-I)の化合物であり、

50

【化 1 2 0 6】



から選択される化合物である。

【0706】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XI)の化合物であり、式中、 R^3 は、Hまたはハロゲンである。

【0707】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XI)の化合物であり、式中、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0708】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XI)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0709】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XI)の化合物であり、式中、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0710】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XI)の化合物であり、式中、 R^{21} は、シクロブチルである。

【0711】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XI)の化合物であり、式中、 R^3 は、HまたはFである。

10

20

30

40

50

【0712】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XI）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0713】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XI）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CF_3$ である。

【0714】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XI）の化合物であり、式中、 R^{22} は、H、メチルまたはエチルである。

【0715】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XI）の化合物であり、式中、 R^{22} は、Hである。

【0716】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XI）の化合物であり、式中、 R^{22} は、メチルである。

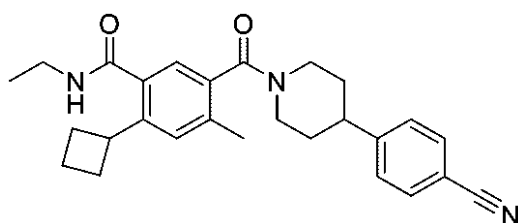
【0717】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XI）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ であり、各 R^2 は、Hであり、 R^3 は、HまたはFであり、 R^{21} は、シクロブチルであり、 R^{22} は、メチルであり、 R^{351} は、メチルまたはエチルである。

【0718】

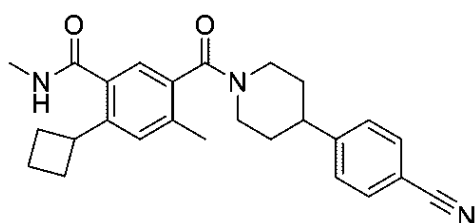
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XI）の化合物であり、

【化1207】



及び

【化1208】

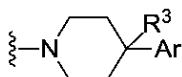


から選択される化合物である。

【0719】

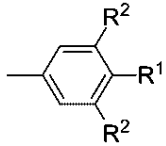
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XII）の化合物であり、式中、 $L-Ar$ は、

【化1209】



であり、 Ar は、

【化 1 2 1 0】



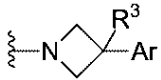
ではない。

【 0 7 2 0】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X I I）の化合物であり、式中、L - A r は、

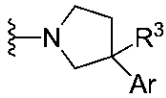
10

【化 1 2 1 1】



または

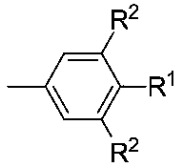
【化 1 2 1 2】



20

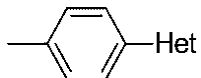
であり、A r は、

【化 1 2 1 3】



、

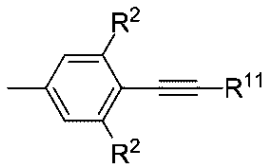
【化 1 2 1 4】



30

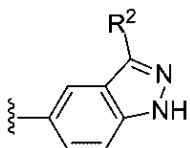
、

【化 1 2 1 5】



、

【化 1 2 1 6】

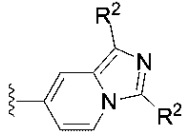


40

または

50

【化 1 2 1 7】



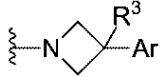
である。

【 0 7 2 1】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X I I）の化合物であり、式中、L - A r は、

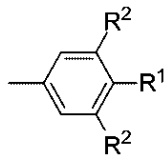
10

【化 1 2 1 8】



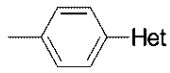
であり、A r は、

【化 1 2 1 9】

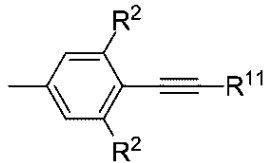


20

【化 1 2 2 0】

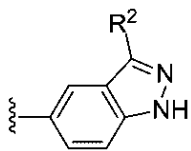


【化 1 2 2 1】



30

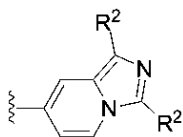
【化 1 2 2 2】



40

または

【化 1 2 2 3】



である。

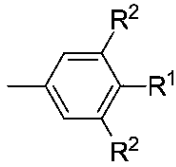
【 0 7 2 2】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X I I）の化

50

合物であり、式中、Arは、

【化1224】



である。

【0723】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R¹は、ハロゲン、-CNまたはC₁~C₂ハロアルキルである。

10

【0724】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R¹は、-CNである。

【0725】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²は、Hである。

【0726】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²¹は、ハロゲン、C₁~C₄アルキルまたはC₃~C₅シクロアルキルである。

20

【0727】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²¹は、C₁~C₄アルキルまたはC₃~C₅シクロアルキルである。

【0728】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²¹は、C₁~C₂アルキルまたはC₃~C₅シクロアルキルである。

【0729】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²¹は、C₁~C₂アルキルである。

30

【0730】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²¹は、-CH₃である。

【0731】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²²は、HまたはC₁~C₂アルキルである。

【0732】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²²は、Hまたは-CH₃である。

40

【0733】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²²は、-CH₃である。

【0734】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、H、-CN、-(C₁~C₄アルキル)-CN、C₁~C₄アルキル、-(C₁~C₄アルキル)-OH、-(C₁~C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁~C₄アルキル)-O_u-(C₃~C₆シクロアルキル)、-(C₁~C₄アルキル)-O_u-(4~6員複素環)または-(C₁~C₄アルキル)-O-(C₁~

50

C₄アルキル)である。

【0735】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、H、C₁~C₄アルキル、-(C₁~C₄アルキル)-OH、-(C₁~C₄アルキル)-N(R²⁴¹)₂、-(C₁~C₄アルキル)_t-O_u-(C₃~C₆シクロアルキル)、-(C₁~C₄アルキル)_t-O_u-(4~6員複素環)または-(C₁~C₄アルキル)-O-(C₁~C₄アルキル)である。

【0736】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、C₁~C₄アルキルまたは-(C₁~C₄アルキル)-O-(C₁~C₄アルキル)である。

10

【0737】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、-(C₁~C₂アルキル)-O-(C₁~C₂アルキル)である。

【0738】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、-CH₂-O-CH₃である。

【0739】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、C₁~C₂アルキルである。

20

【0740】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、-CH₃である。

【0741】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、C₃~C₆シクロアルキルである。

【0742】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、-CNまたは-(C₁~C₂アルキル)-CNである。

30

【0743】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、-CNである。

【0744】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、-(C₁~C₂アルキル)-CNである。

【0745】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、H、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OH、-(CH₂)₂OCH₃または-(CH₂)₂N(CH₃)₂である。

40

【0746】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、メチル、イソプロピル、シクロプロピル、-CN、または-(C₁~C₂アルキル)-CNである。

【0747】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XII)の化合物であり、式中、R²⁴は、C₁~C₂アルキル、オキソ、-CN、ハロゲン、アルカノイル、アルコキシカルボニル、-OH及びC₁~C₂アルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換されている。

【0748】

50

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、メチル、 $-F$ 、メトキシ、 $-C(=O)CH_3$ 及び $-C(=O)-OCH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。

【0749】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換されている。

【0750】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換されている。

【0751】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである。

【0752】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたはシクロプロピルである。

【0753】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-CN$ 、 $-Cl$ または $-CH_3$ である。

【0754】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-Cl$ である。

【0755】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-CH_3$ である。

【0756】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-OH$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキル及びアルキルカルボニルオキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。

【0757】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-F$ 、メチル及び $-O-C(=O)-CH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。

【0758】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換されている。

【0759】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換されている。

【0760】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、化合物は、

10

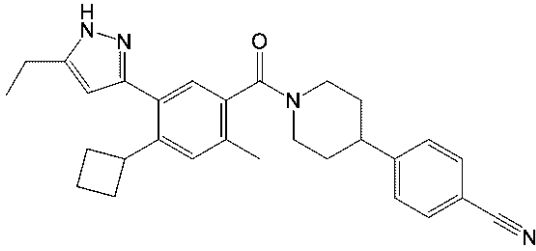
20

30

40

50

【化 1 2 2 5】



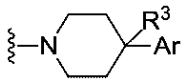
ではない。

10

【0 7 6 1】

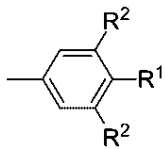
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X I I I）の化合物であり、式中、L-Arが

【化 1 2 2 6】



であるとき、Arは、

【化 1 2 2 7】



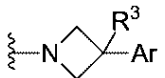
20

ではない。

【0 7 6 2】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X I I I）の化合物であり、式中、L-Arは、

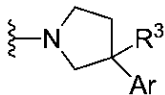
【化 1 2 2 8】



30

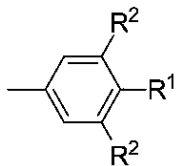
または

【化 1 2 2 9】



であり、Arは、

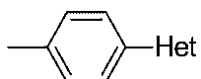
【化 1 2 3 0】



40

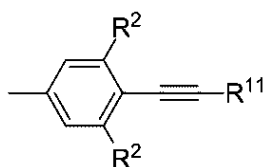
、

【化 1 2 3 1】

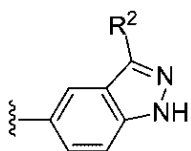


50

、
【化 1 2 3 2】



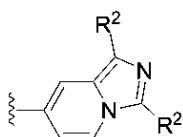
、
【化 1 2 3 3】



10

または

【化 1 2 3 4】



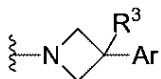
20

である。

【0 7 6 3】

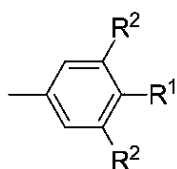
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X I I I）の化合物であり、式中、L-Arは、

【化 1 2 3 5】



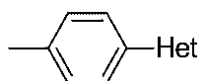
であり、Arは、

【化 1 2 3 6】



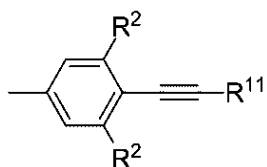
30

、
【化 1 2 3 7】



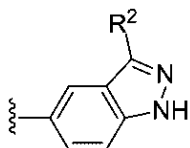
40

、
【化 1 2 3 8】



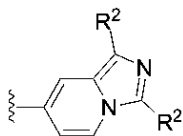
50

【化 1 2 3 9】



または

【化 1 2 4 0】



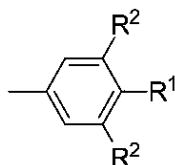
10

である。

【0 7 6 4】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、A r は、

【化 1 2 4 1】



20

である。

【0 7 6 5】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、R¹ は、ハロゲン、-C N または C₁ ~ C₂ ハロアルキルである。

【0 7 6 6】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、R¹ は、-C N である。

30

【0 7 6 7】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、R² は、H である。

【0 7 6 8】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、R²¹ は、ハロゲン、C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₅ シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員複素環である。

【0 7 6 9】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、R²¹ は、C₁ ~ C₄ アルキル、C₃ ~ C₅ シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員複素環である。

40

【0 7 7 0】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、R²¹ は、C₁ ~ C₂ アルキルまたは C₃ ~ C₅ シクロアルキルである。

【0 7 7 1】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、R²¹ は、C₁ ~ C₂ アルキルである。

【0 7 7 2】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の

50

化合物であり、式中、 R^{21} は、 $-CH_3$ である。

【0773】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{22} は、Hまたは $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0774】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{22} は、Hまたは $-CH_3$ である。

【0775】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{22} は、 $-CH_3$ である。

【0776】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、各 R^{24} 及び R^{25} は、独立して、H、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ である。

【0777】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、各 R^{24} 及び R^{25} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ である。

【0778】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{24} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-OH$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-N(R^{241})_2$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_u-(C_3 \sim C_5 \text{シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O_u-(4 \sim 6 \text{員複素環})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ である。

【0779】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ である。

【0780】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ である。

【0781】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})-O-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ である。

【0782】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0783】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $-CH_3$ である。

【0784】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIII)の化合物であり、式中、 R^{24} は、水素である。

【0785】

10

20

30

40

50

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、ハロゲン、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。

【0786】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $-F$ 、シクロプロピル及び $-OCH_3$ から選択される 1 つ以上の置換基で置換されている。

【0787】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、同じまたは異なる 2 つの置換基で置換されている。

10

【0788】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、同じまたは異なる 3 つの置換基で置換されている。

【0789】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、ハロゲン、メチル、エチルまたはシクロプロピルである。

【0790】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ である。

20

【0791】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-O-(C_3 \sim C_5 \text{ シクロアルキル})$ または $-O-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$ である。

【0792】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-CN$ 、 $-Cl$ または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0793】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-CH_3$ である。

30

【0794】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、 $-Cl$ である。

【0795】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、1 つ以上のハロゲンで置換されている。

【0796】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、1 つ以上の $-F$ で置換されている。

40

【0797】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、2 つの置換基で置換されている。

【0798】

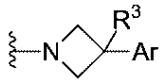
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I I I) の化合物であり、式中、 R^{25} は、3 つの置換基で置換されている。

【0799】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I V) の化合物であり、式中、 $L-Ar$ は、

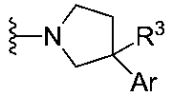
50

【化 1 2 4 2】



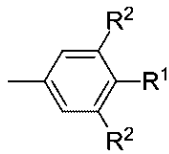
または

【化 1 2 4 3】



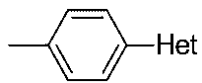
であり、Ar は、

【化 1 2 4 4】



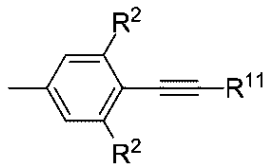
、

【化 1 2 4 5】



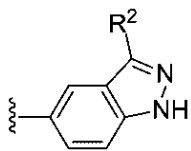
、

【化 1 2 4 6】



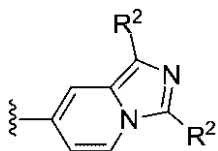
、

【化 1 2 4 7】



または

【化 1 2 4 8】



である。

【0 8 0 0】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (XIV) の化合物であり、式中、L-Ar は、

10

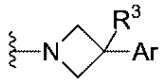
20

30

40

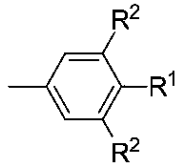
50

【化 1 2 4 9】



であり、Arは、

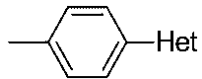
【化 1 2 5 0】



10

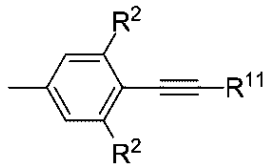
、

【化 1 2 5 1】



、

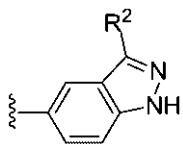
【化 1 2 5 2】



20

、

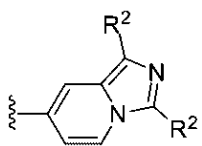
【化 1 2 5 3】



30

または

【化 1 2 5 4】



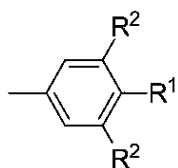
である。

【0 8 0 1】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I V) の化合物であり、式中、Arは、

40

【化 1 2 5 5】



である。

【0 8 0 2】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X I V) の化

50

合物であり、式中、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0803】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0804】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^2 は、 H である。

【0805】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環である。

10

【0806】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環である。

【0807】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。

【0808】

20

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0809】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。

【0810】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{22} は、 H または $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0811】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{22} は、 H である。

30

【0812】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0813】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{22} は、 $-CH_3$ である。

【0814】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ である。

40

【0815】

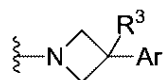
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIV)の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})_t-O-(C_1 \sim C_2 \text{アルキル})$ である。

【0816】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XV)の化合物であり、式中、 $L-Ar$ は、

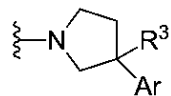
50

【化 1 2 5 6】



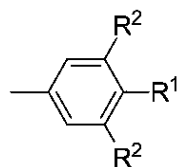
または

【化 1 2 5 7】



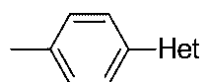
であり、Ar は、

【化 1 2 5 8】



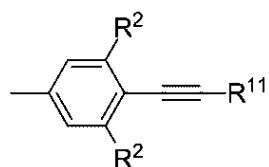
、

【化 1 2 5 9】



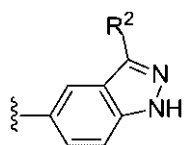
、

【化 1 2 6 0】



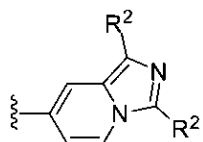
、

【化 1 2 6 1】



または

【化 1 2 6 2】



である。

【0 8 1 7】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V) の化合物であり、式中、L - Ar は、

10

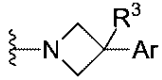
20

30

40

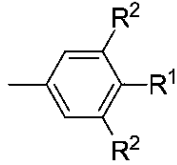
50

【化 1 2 6 3】



であり、Ar は、

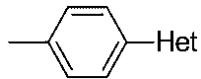
【化 1 2 6 4】



10

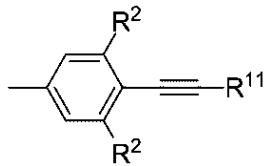
、

【化 1 2 6 5】



、

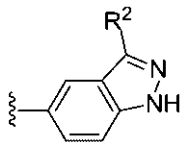
【化 1 2 6 6】



20

、

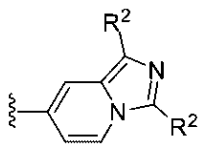
【化 1 2 6 7】



30

または

【化 1 2 6 8】



である。

【0 8 1 8】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V) の化合物であり、式中、R¹ は、H、-CN、-C₁~C₄アルキル、-O- (C₃~C₅シクロアルキル)、-O- (4~6員複素環) または -O- (C₁~C₄アルキル) であり、この場合、R¹ が H でも -CN でもないとき、R¹ は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている。

40

【0 8 1 9】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V) の化合物であり、式中、R¹ は、ハロゲン、-CN または C₁~C₂ハロアルキルである。

【0 8 2 0】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V) の化合物であり、式中、R¹ は、-CN または C₁~C₂ハロアルキルである。

50

【0821】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0822】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-Cl$ である。

【0823】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^2 は、 H である。

【0824】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環である。

【0825】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。

【0826】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。

【0827】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^{22} は、 H または $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0828】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^{22} は、 H である。

【0829】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0830】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 R^{22} は、 $-CH_3$ である。

【0831】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 L^3 は、 $-N(CH_3)-$ である。

【0832】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 n は、2であり、 m は、2である。

【0833】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 n は、1または2である。

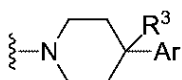
【0834】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V）の化合物であり、式中、 n は、1であり、 m は、2である。

【0835】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V I）の化合物であり、式中、 $L-Ar$ は、

【化1269】



10

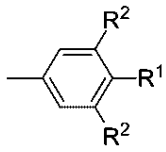
20

30

40

50

であり、Arは、
【化1270】

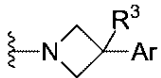


ではない。

【0836】

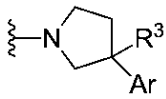
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XVI)の化合物であり、式中、L-Arは、

【化1271】

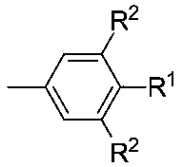


または

【化1272】

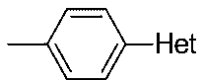


であり、Arは、
【化1273】



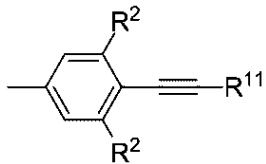
、

【化1274】



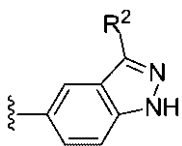
、

【化1275】



、

【化1276】



または

10

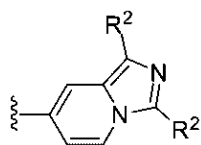
20

30

40

50

【化 1 2 7 7】



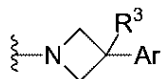
である。

【 0 8 3 7】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V I）の化合物であり、式中、L - A r は、

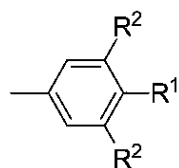
10

【化 1 2 7 8】



であり、A r は、

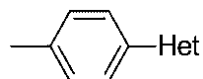
【化 1 2 7 9】



20

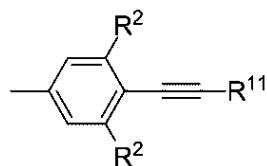
、

【化 1 2 8 0】



、

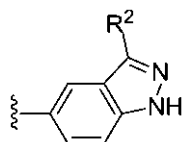
【化 1 2 8 1】



30

、

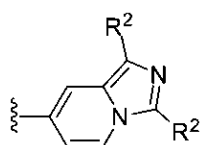
【化 1 2 8 2】



40

または

【化 1 2 8 3】



である。

【 0 8 3 8】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X V I）の化

50

合物であり、式中、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0839】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XVI)の化合物であり、式中、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは4～6員複素環である。

【0840】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XVI)の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $-CH_3$ である。

【0841】

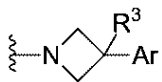
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XVI)の化合物であり、式中、 R^{22} は、Hである。

10

【0842】

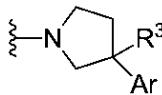
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XVII)の化合物であり、式中、 $L-Ar$ は、

【化1284】



または

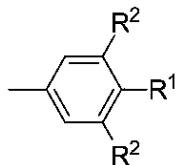
【化1285】



20

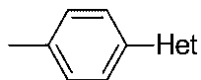
であり、 Ar は、

【化1286】

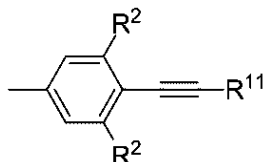


30

【化1287】

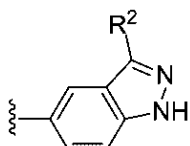


【化1288】



40

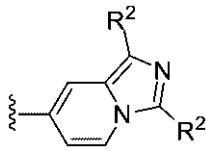
【化1289】



50

または

【化 1 2 9 0】



である。

【0 8 4 3】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^1 は、ハロゲン、 $-CN$ または $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

10

【0 8 4 4】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^1 は、 $-CN$ である。

【0 8 4 5】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^2 は、 H である。

【0 8 4 6】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{21} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルまたは 4～6 員複素環である。

20

【0 8 4 7】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルまたは $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。

【0 8 4 8】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0 8 4 9】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{21} は、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキルである。

30

【0 8 5 0】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{22} は、 H または $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

【0 8 5 1】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{22} は、 H である。

【0 8 5 2】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{22} は、 $C_1 \sim C_2$ アルキルである。

40

【0 8 5 3】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{22} は、 $-CH_3$ である。

【0 8 5 4】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ である。

【0 8 5 5】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式 (X V I I) の化合物であり、式中、 R^{24} は、 $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})$

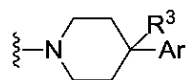
50

である。

【0856】

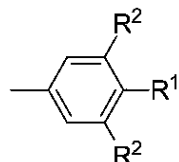
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XVII I)の化合物であり、式中、L-Arは、

【化1291】



であり、Arは、

【化1292】



ではない。

【0857】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XVII I)の化合物であり、式中、L²は、-NHR³⁵である。

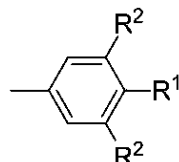
【0858】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XVII I)の化合物であり、式中、L²は、-C(O)NHR³⁵¹である。

【0859】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIX)の化合物であり、式中、Arは、

【化1293】



である。

【0860】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIX)の化合物であり、式中、Yは、-CR²⁶-であり、この場合、R²⁶は、-N(R²⁷)₂である。

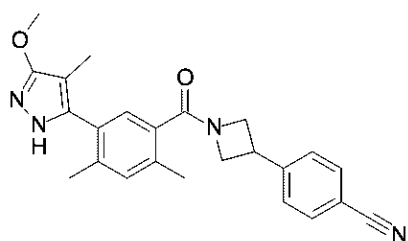
【0861】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XIX)の化合物であり、式中、Xは、-N-である。

【0862】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式(XX)の化合物であり、化合物は、

【化1294】



10

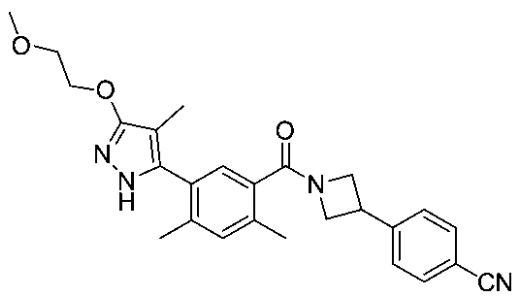
20

30

40

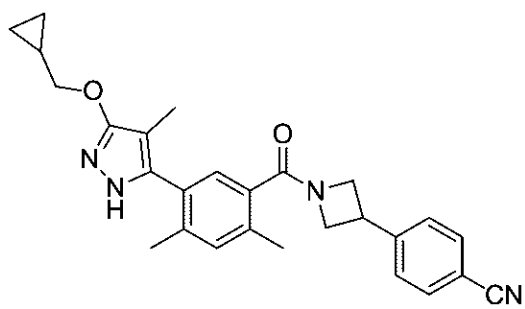
50

、
【化 1 2 9 5】



10

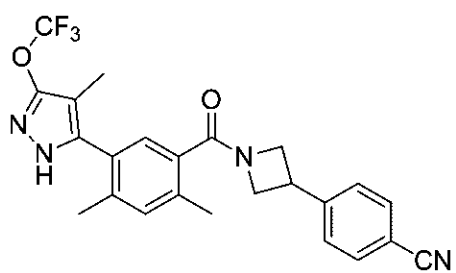
、
【化 1 2 9 6】



20

または

【化 1 2 9 7】



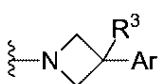
30

ではない。

【0 8 6 3】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X X）の化合物であり、式中、L - A r は、

【化 1 2 9 8】



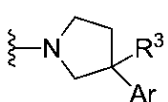
40

である。

【0 8 6 4】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（X X）の化合物であり、式中、L - A r は、

【化 1 2 9 9】



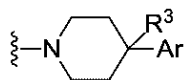
である。

50

【0865】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、L-Arは、

【化1300】



である。

【0866】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R³は、Hである。

10

【0867】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R¹は、-CNまたは-O-（C₁～C₄アルキル）であり、この場合、R¹が-CNでないとき、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている。

【0868】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R¹は、-CNである。

【0869】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R¹は、1つ以上のハロゲンで必要に応じて置換されている-O-（C₁～C₄アルキル）である。

20

【0870】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、各R²は、水素である。

【0871】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R²¹は、C₁～C₄アルキルである。

【0872】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R²²は、HまたはC₁～C₂アルキルである。

30

【0873】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R²⁴は、1つ以上のヒドロキシルまたはハロゲンで必要に応じて置換されている-O-（C₁～C₄アルキル）である。

【0874】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R²⁴は、1つ以上のヒドロキシルで必要に応じて置換されている-O-（C₁～C₄アルキル）である。

【0875】

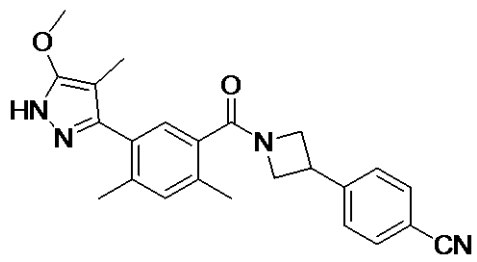
上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、式中、R²⁵は、-CH₃である。

40

【0876】

上記の方法の一部の実施形態において、脂肪酸シンターゼ阻害剤は、式（XX）の化合物であり、

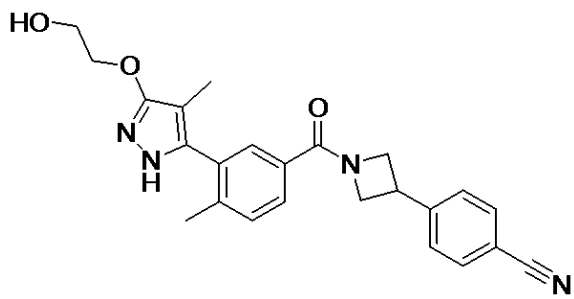
【化1301】



;

10

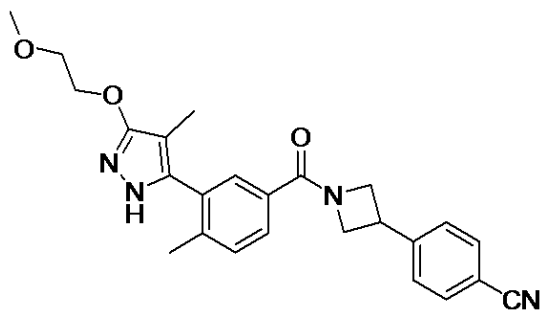
【化1302】



20

;

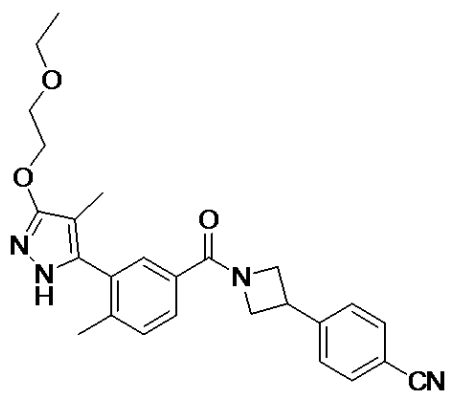
【化1303】



30

;

【化1304】

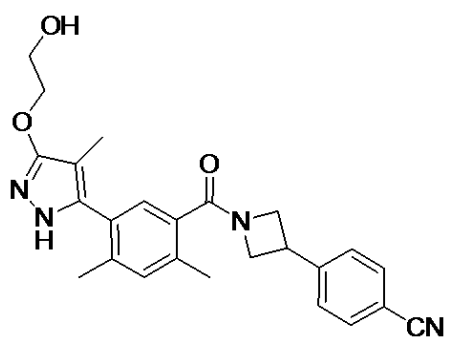


40

;

50

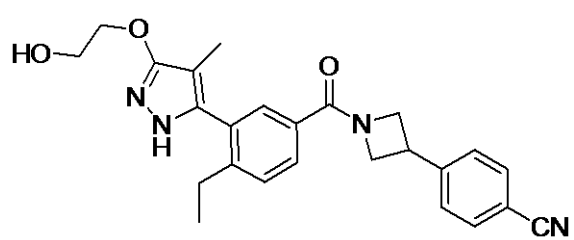
【化 1 3 0 5】



10

;

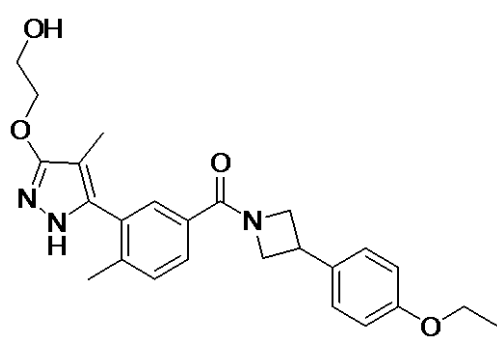
【化 1 3 0 6】



20

;

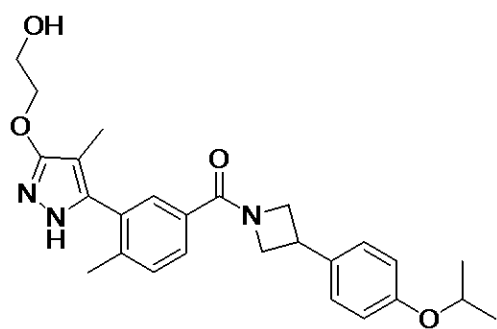
【化 1 3 0 7】



30

;

【化 1 3 0 8】

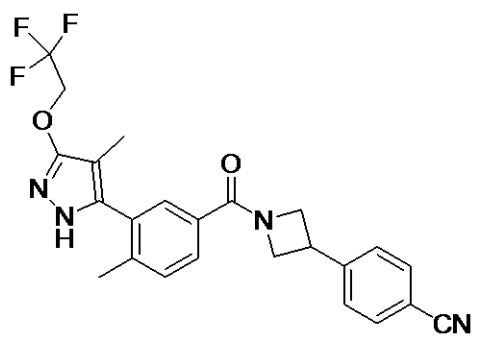


40

;

50

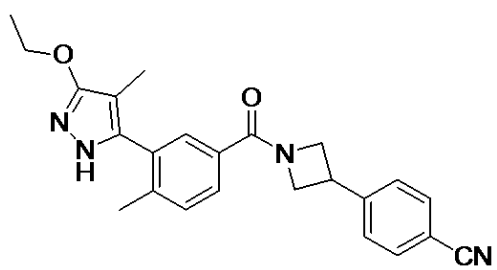
【化1309】



10

;

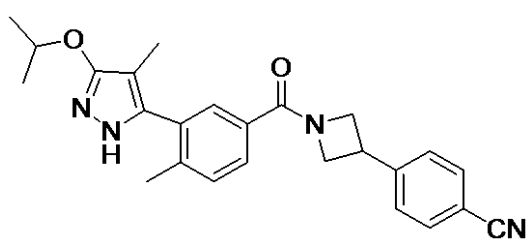
【化1310】



20

;

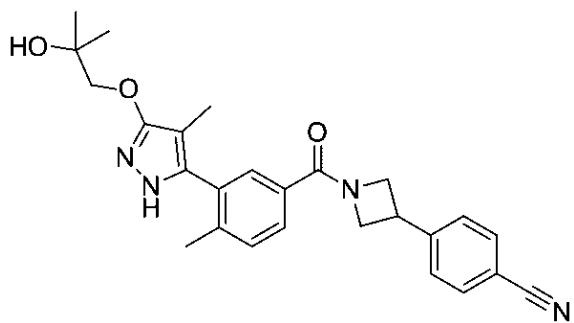
【化1311】



30

;

【化1312】

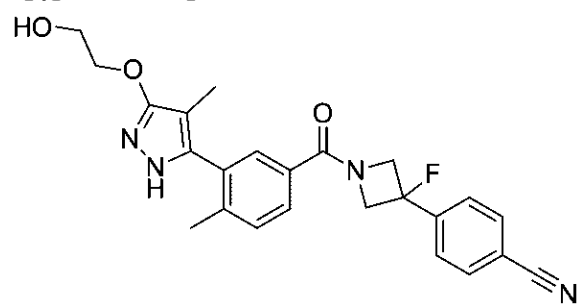


40

;

50

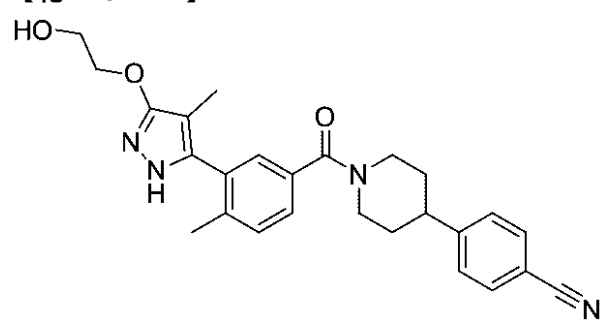
【化 1 3 1 3】



10

;

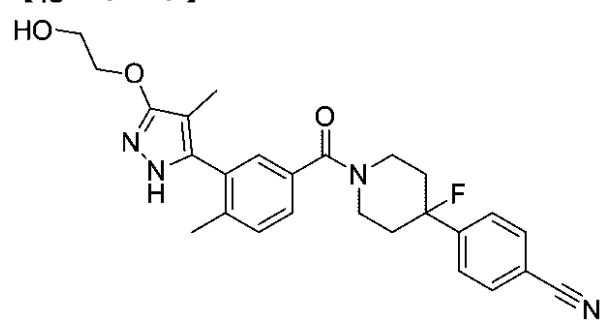
【化 1 3 1 4】



20

;

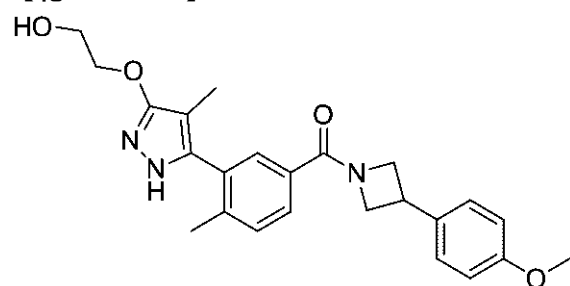
【化 1 3 1 5】



30

;

【化 1 3 1 6】

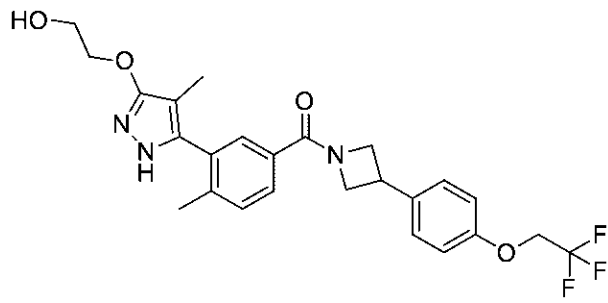


40

;

50

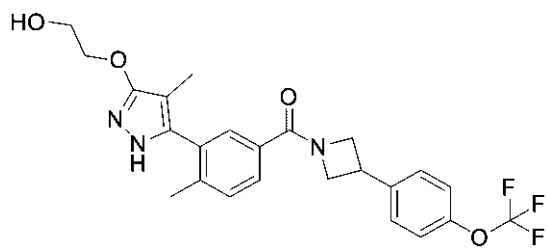
【化1317】



10

;

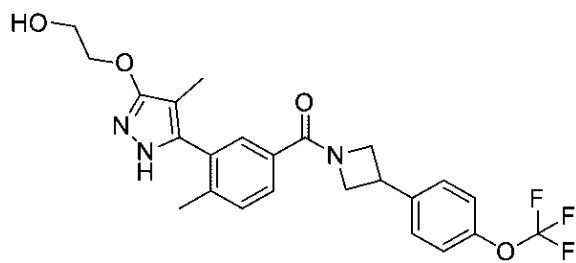
【化1318】



20

;

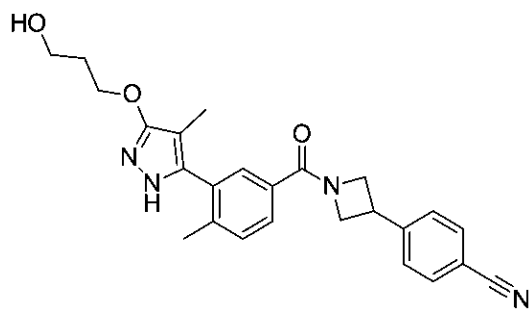
【化1319】



30

;

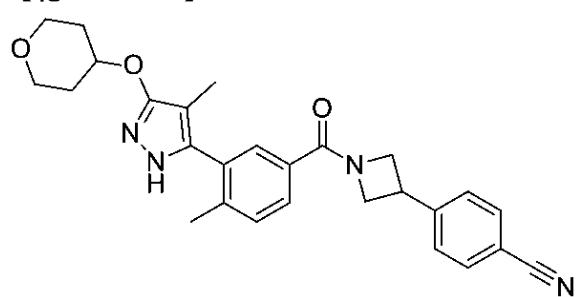
【化1320】



40

及び

【化1321】



50

から選択される化合物である。

【0877】

予防的恩恵が望まれる態様については、HRVもしくはHIVなどのウイルス感染症を発症するリスクのある患者に、またはウイルス感染症の生理的症状の1つ以上を報告する患者に、たとえその状態の診断がなされていなかったとしても、本発明の薬学的組成物を投与することができる。投与は、ウイルス感染症の発症を防止することができ、または発症するウイルス感染症を低減、減少、短縮及び／または別様に軽減することができる。薬学的組成物は、脂肪酸合成経路、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性を変調させることができる。この場合、変調させるという用語は、脂肪酸合成経路、例えば、FASN遺伝子発現もしくはFASNタンパク質活性の阻害、または代替的に脂肪酸合成経路、例えば、FASN遺伝子発現もしくはFASNタンパク質活性の活性化を含む。

10

【0878】

脂肪酸合成経路の活性、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の低減を、脂肪酸合成経路、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の「阻害」とも呼ぶ。用語「阻害する」及びその文法的語形変化、例えば「阻害的」は、脂肪酸合成活性、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の低減を指すが、完全阻害を必要としない。もう1つの態様において、かかる低減は、阻害効果の非存在下、例えば、阻害剤の非存在下での酵素の活性の少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%低減であり、少なくとも95%低減であることもある。逆に、「阻害しない」という句及びその文法的語形変化は、薬剤の存在下での酵素活性の低減が20%未満、10%未満であり、5%未満であることもある状況を指す。更に、「実質的に阻害しない」という句及びその文法的語形変化は、薬剤の存在下での酵素活性の低減が30%未満、20%未満、及び一部の態様では10%未満である状況を指す。

20

【0879】

脂肪酸合成経路の活性、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の増大を、脂肪酸合成経路、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の「活性化」とも呼ぶ。用語「活性化された」及びその文法的語尾変化、例えば、「活性化すること」は、脂肪酸合成経路活性、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の増大を指すが、完全活性化を必要としない。もう1つの態様において、かかる増加は、活性化効果の非存在下、例えば、活性化剤の非存在下での酵素の活性の少なくとも50%、少なくとも75%、少なくとも90%増大であり、少なくとも95%増大であることもある。逆に、「活性化させない」という句及びその文法的語形変化は、薬剤の存在下での酵素活性の増大が20%未満、10%未満であり、5%未満であることもある状況を指す。更に、「実質的に活性化させない」という句及びその文法的語形変化は、薬剤の存在下での酵素活性の増大が30%未満、20%未満、及び別の態様では10%未満である状況を指す。

30

【0880】

酵素活性を低減させる能力は、酵素へのまたは酵素に対する薬剤または薬剤の組み合わせの力価または活性の測度である。無細胞、全細胞及び／またはin vivoアッセイによって、IC50、Ki及び／またはED50の値に関して力価を測定することができる。IC50値は、所与のセットの条件下で酵素活性を半分(50%)阻害するために要する薬剤の濃度を表す。Ki値は、阻害剤の酵素への結合についての平衡親和定数を表す。ED50値は、生物学的アッセイにおいて最大半量の応答を果たすために要する薬剤の用量を表す。これらの測度の更なる詳細は、当業者には明らかであり、生化学、酵素学などに関する標準的な教科書の中で見出すことができる。

40

【0881】

本発明は、ウイルス感染症の処置またはがんの処置に使用することができるキットも含む。これらのキットは、脂肪酸合成経路、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性を阻害する薬剤または薬剤の組み合わせを含むとともに、本明細書に記載す

50

る様々な方法及びアプローチによる当該キットの使用を教示する指示を必要に応じて含む。かかるキットは、薬剤の活性及び／または利点を示すまたは定める情報、例えば、科学文献参照箇所、添付文書資料、臨床試験結果、及び／またはこれらの要約なども含むことがある。かかる情報は、様々な研究、例えば、*in vivo*モデルを含む実験動物を使用する研究、及びヒト臨床試験に基づく研究の結果に基づき得る。本明細書に記載するキットは、医師、看護師、薬剤師、調剤職員 (*formulary officials*) などをはじめとする医療従事者に提供、市販及び／または奨励することができる。

【0882】

製剤、投与経路及び有効用量

本発明の更にもう1つの態様は、本発明の薬剤または薬剤の組み合わせを含む薬学的組成物についての製剤、投与経路及び有効用量に関する。かかる薬学的組成物を使用して、上に記載したようなウイルス感染症を処置することができる。

【0883】

本発明の化合物は、経口（頬側及び舌下を含む）、直腸、鼻、局所、経皮パッチ、肺、腔、坐剤、もしくは非経口（筋肉内、動脈内、クモ膜下、皮内、腹腔内、皮下及び静脈内を含む）投与に適するものをはじめとする医薬製剤として投与することができ、またはエアゾール適用、吸入もしくは通気による投与に適する形態で投与することができる。薬物送達システムに関する一般情報は、Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)) において見出すことができる。

【0884】

様々な態様において、薬学的組成物は、キャリア及び賦形剤（緩衝剤、炭水化物、マンニトール、タンパク質、ポリペプチドまたはアミノ酸、例えばグリシン、抗酸化物質、抗菌剤、キレート剤、懸濁化剤、増粘剤及び／または保存剤を含むが、これらに限定されない）、水、油（石油、動物、植物または合成由来のもの、例えば、落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油などを含む）、食塩液、水性デキストロース及びグリセロール溶液、着香剤、着色剤、粘着防止剤 (*detackifier*) 及び他の許容され得る添加剤、アジュバントまたは結合剤、生理条件に近づけるために要するような他の薬学的に許容され得る補助物質、例えば pH 緩衝剤、張度調整剤、乳化剤、湿潤剤などを含む。賦形剤の例としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、フラワー、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが挙げられる。もう1つの態様において、薬学的調製物には保存剤が実質的にない。もう1つの態様において、薬学的調製物は、少なくとも1つの保存剤を含有することができる。医薬剤形に関する一般方法論は、Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (Lippencott Williams & Wilkins, Baltimore Md. (1999)) において見出すことができる。当業者に公知の任意の適するキャリアを本発明の組成物の投与に利用できるが、キャリアのタイプは、投与方式によって変わるということは理解される。

【0885】

化合物は、周知の技術を用いてリポソーム内に封入することもできる。本発明の薬学的組成物のためのキャリアとして、生体分解性マイクロスフェアを利用することもできる。適する生体分解性マイクロスフェアは、例えば、米国特許第4,897,268号、同第5,075,109号、同第5,928,647号、同第5,811,128号、同第5,820,883号、同第5,853,763号、同第5,814,344号及び同第5,942,252号に開示されている。

【0886】

リポソームまたはマイクロスフェア（または微粒子）中の化合物を投与することができ

10

20

30

40

50

る。患者に投与するためのリポソーム及びマイクロスフェアを調製するための方法は、当業者に周知である。米国特許第4,789,734号（この内容は参照により本明細書に援用されている）には、リポソーム内に生体材料を封入するための方法が記載されている。本質的には、材料を水溶液に溶解させ、所望される場合には界面活性剤とともに、適切なリン脂質及び脂質を添加し、必要に応じてその材料を透析または音波処理する。公知の方法の総説は、G. Gregoriadis, Chapter 14, "Liposome", Drug Carriers in Biology and Medicine, p. 2. sup. 87-341 (Academic Press, 1979) により提供されている。

【0887】

ポリマーまたはタンパク質で形成されたマイクロスフェアは当業者に周知であり、胃腸管を通して直接血流に進むようにマイクロスフェアを調製することができる。あるいは、化合物を組み込み、数日から数か月にわたる期間にわたってゆっくりと放出するように、マイクロスフェア、またはマイクロスフェアの複合材を埋め込むことができる。例えば、米国特許第4,906,474号、同第4,925,673号及び同第3,625,214号、ならびに Je in, TIPS 19:155-157 (1998) を参照されたい（これらの内容は参照により本明細書に援用されている）。

【0888】

当該技術分野において周知のとおり、静脈内注射に適合可能であるように、薬物の濃度を調整すること、その溶液のpHを緩衝化すること、及びその等張性を調整することができる。

【0889】

本発明の化合物は、当該技術分野において周知の適するビヒクル中の滅菌溶液または懸濁液として、製剤化することができる。薬学的組成物は、従来の周知の滅菌技術により滅菌することができ、または滅菌濾過することができる。得られた水溶液をそのままで使用するために包装することができ、または凍結乾燥させることができ、その凍結乾燥された調製物を投与前に滅菌溶液と合わせることもできる。適する製剤及び追加のキャリアは、Remington "The Science and Practice of Pharmacy" (20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore MD) に記載されており、この教示はそれら全体が参照により本明細書に援用されている。

【0890】

薬剤またはそれらの薬学的に許容され得る塩は、単独で提供することができ、または1つ以上の他の薬剤もしくは1つ以上の他の形態と組み合わせて提供することができる。例えば、ある製剤は、各薬剤の相対力価及び所期の適応症に依存して、1つ以上の薬剤を特定の割合で含むことができる。例えば、2つの異なる宿主標的を標的にするための組成物において、力価が同様である場合、約1:1比の薬剤を使用することができる。2つの形態を一緒に同じ投薬単位、例えば、1つのクリーム、坐剤、錠剤、カプセル、エアゾール噴霧剤、または飲料に溶解すべき1包の粉末に製剤化してもよいし、各形態を別々の単位、例えば2つのクリーム、2つの坐剤、2つの錠剤、2つのカプセル、錠剤とその錠剤を溶解するための液体、2つのエアゾール噴霧剤、または1包の粉末とその粉末を溶解するための液体などに製剤化してもよい。

【0891】

用語「薬学的に許容され得る塩」は、本発明において使用する薬剤の生物学的有効性及び特性を保持し、かつ生物学的または別様に望ましくないものでない塩を意味する。例えば、薬学的に許容され得る塩は、脂肪酸合成経路の阻害、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害に関する本発明の薬剤の有益効果に干渉しない。

【0892】

典型的な塩は、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのイオンなどのような、無機イオンの塩である。かかる塩としては、無機酸または有機酸、例えば、

10

20

30

40

50

塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸またはマレイン酸との塩が挙げられる。加えて、薬剤（複数可）が、カルボキシ基または他の酸性基を含有する場合、それを無機塩基または有機塩基との薬学的に許容され得る付加塩に転換させることができる。適する塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、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などが挙げられる。

【0893】

薬学的に許容され得るエステルまたはアミドは、本発明において使用する薬剤の生物学的有効性及び特性を保持し、かつ生物学的及び別様に望ましくないものでないものを指す。例えば、エステルまたはアミドは、脂肪酸合成経路の阻害、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害に関する本発明の薬剤の有益効果に干渉しない。典型的なエステルとしては、エチル、メチル、イソブチル、エチレングリコールなどが挙げられる。典型的なアミドとしては、非置換のアミド、アルキルアミド、ジアルキルアミドなどが挙げられる。

【0894】

もう1つの態様では、薬剤は、例えば、上に記載したような1つ以上の他の化合物、形態及び／または薬剤と併用で投与することができる。脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤と1つ以上の他の活性薬剤との組み合わせを含む薬学的組成物を、一定のモル比で製剤化することができる。例えば、約99：1～約1：99の脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤と他の活性薬剤のモル比を用いることができる。態様の一部のサブセットにおいて、脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤：他の活性薬剤のモル比の範囲は、約80：20～約20：80、約75：25～約25：75、約70：30～約30：70、約66：33～約33：66、約60：40～約40：60、約50：50及び約90：10～約10：90から選択される。脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤：他の活性薬剤のモル比は、約1：9であることがあり、別の態様では約1：1であることがある。2つの薬剤、形態及び／または化合物を一緒に同じ投薬単位、例えば、1つのクリーム、坐剤、錠剤、カプセル、または飲料に溶解すべき1包の粉末に製剤化してもよいし、各薬剤、形態及び／または化合物を別々の単位、例えば、2つのクリーム、2つの坐剤、2つの錠剤、2つのカプセル、錠剤とその錠剤を溶解するための液体、エアゾール噴霧剤、1包の粉末とその粉末を溶解するための液体などに製剤化することができる。

【0895】

必要な場合または望ましい場合には、薬剤及び／または薬剤の組み合わせを更に他の薬剤とともに投与することができる。本発明の薬剤及び／または薬剤の組み合わせとともに共投与することができる薬剤の選択は、少なくとも一部は、処置される状態に依存し得る。本発明の製剤における特定の用途の薬剤としては、例えば、ウイルス感染症に対して治療的効果がある任意の薬剤が挙げられ、それらとしては、例えば、炎症状態の処置に使用される薬物が挙げられる。例えば、HRVに対する処置において、一部の態様では、本発明の製剤は、1つ以上の従来の抗炎症薬、例えば、NSAID、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、ケトプロフェンまたはアスピリンを追加として含有することがある。インフルエンザの処置のための一部の代替形態において、本発明の製剤は、1つ以上の従来のインフルエンザ抗ウイルス剤、例えば、アマンタジン、リマンタジン、ザナミビル及びオセルタミビルを追加として含有することがある。HIVなどのレトロウイルス感染症に対する処置では、本発明の製剤は、1つ以上の従来の抗ウイルス薬物、例えば、プロテアーゼ阻害剤（ロピナビル／リトナビル（Kaletra）、インジナビル（Crixivan）、リトナビル（Norvir）、ネルフィナビル（Viracept）、サキナビルハードゲルカプセル（Invirase）、アタザナビル（Re

10

20

30

40

50

yataz)、アンブレナビル (Agenerase)、ホスアンブレナビル (Telzir)、チプラナビル (Aptivus)、逆転写酵素阻害剤 (非ヌクレオシド及びヌクレオシド/ヌクレオチド阻害剤 (AZT (ジドブジン、Retrovir)、ddI (ジダノシン、Videx)、3TC (ラミブジン、Epivir)、d4T (スタブジン、Zerit)、アバカビル (Ziagen)、FTC (エムトリシタビン、Emtriva)、テノホビル (Viread)、エファビレンツ (Sustiva) 及びネビラピン (Viramune)) を含む)、融合阻害剤 T20 (エンフビルチド、Fuzeon)、インテグラーゼ阻害剤 (MK-0518 及び GS-9137)、及び成熟阻害剤 (PA-457 (Bevirimat)) を追加として含有することがある。もう1つの例として、製剤は、1つ以上のサプリメント、例えば、ビタミンC、E または他の抗酸化物質を追加として含有することがある。

10

【0896】

一定の態様において、本開示の化合物 (compounds) は、公知のがん療法薬と併用で投与することができる。例えば、化合物は、パクリタキセル (Taxol (Bristol-Myers Squibb)) として市販されている)、ドキソルビシン (商品名 Adriamycin としても公知)、ビンクリスチン (商品名 Oncovin、Vincasar PES、及び Vincorex として公知)、アクチノマイシンD、アルトレタミン、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトブリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトザントロン、オキサリプラチン、プロカルバジン、ステロイド、ストレプトゾシン、タキソテル、タモゾロミド、チオグアニン、チオテパ、トムデックス、トポテカン、トレオスルファン、UTF (ウラシル-テガフル (tegufur))、ビンブラスチン及びビンデシンなどと併用で投与することができる。

20

【0897】

薬剤 (複数可) (またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはアミド) は、それ自体で投与することができ、またはその活性薬剤 (複数可) が1つ以上の薬学的に許容され得るキャリアとの混加物もしくは混合物の状態である薬学的組成物の形態で投与することができる。薬学的組成物は、本明細書において用いる場合、対象への投与のために調製された任意の組成物であり得る。本発明に従って使用するための薬学的組成物は、例えば、投与することができる調製物への活性薬剤の加工を容易にする、賦形剤、希釈剤及び/または助剤を含む1つ以上の生理学的に許容され得るキャリアを使用して、従来の手法で製剤化することができる。適切な製剤化は、少なくとも一部は、選択される投与経路に依存し得る。本発明において有用な薬剤 (複数可)、またはその薬学的に許容され得る塩、エステルもしくはアミドは、経口、頬側、局所、直腸、経皮、経粘膜、皮下、静脈内及び筋肉内適用をはじめとする多数の投与経路または投与方式を用いて、また吸入によって、患者に送達することができる。

30

【0898】

経口投与用の薬剤は、活性薬剤 (複数可) を当該技術分野において周知の薬学的に許容され得るキャリアと組み合わせることによって容易に製剤化することができる。かかるキャリアにより、本発明の薬剤を、処置すべき患者が経口摂取するための錠剤 (咀嚼錠を含む)、丸剤、糖衣丸、カプセル、ロゼンジ、ハードキャンディ、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、散剤、懸濁剤、エリキシル、ウエハースなどとして製剤化することが可能になる。かかる製剤は、固体希釈剤またはフィラー、滅菌水性媒体及び様々な非毒性有機溶媒をはじめとする、薬学的に許容され得るキャリアを含むことができる。固体キャリアは、希釈剤、着香剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤または封入材料としても作用することができる、1つ以上の物質であり得る。散剤の場合、キャリアは、一般に微細固体であり、それを微細活性構成要素 (component) と混合する

40

50

。錠剤の場合、一般に、必要な結合能力を有するキャリアと活性構成要素を適切な比率で混合し、所望される形状及びサイズに圧縮する。散剤及び錠剤は、好ましくは、活性化合物を約一（１）から約七十（７０）パーセント含有する。適切なキャリアとしては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂などが挙げられるが、これらに限定されない。一般に、本発明の薬剤を経口剤形の全組成の約０．５重量％、約５重量％、約１０重量％、約２０重量％または約３０重量％～約５０重量％、約６０重量％、約７０重量％、約８０重量％または約９０重量％にわたる濃度レベルで、所望の投薬単位を提供するのに十分な量で含める。

【０８９９】

経口使用のための水性懸濁剤は、本発明の薬剤（複数可）と、薬学的に許容され得る賦形剤、例えば、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース）、湿潤剤（例えば、レシチン、リゾレシチン及び／または長鎖脂肪アルコール）はもちろん、着色剤、保存剤、着香剤なども含有することができる。

【０９００】

もう１つの態様では、薬剤を溶液にするために油または非水性溶媒が、例えば、大きな親油性部分の存在のため、必要とされることがある。あるいは、エマルジョン、懸濁剤または他の調製物（例えばリポソーム調製物）を使用することがある。リポソーム調製物に関しては、状態の処置のためのリポソームの任意の公知調製方法を用いることができる。例えば、参照により本明細書に援用されている *Bangham et al., J. Mol. Biol.* 23: 238-252 (1965) 及び *Szoka et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 4194-4198 (1978) を参照されたし。リガンドをリポソームに結合させて、これらの組成物を特定の作用部位に指向させることもできる。本発明の薬剤を食料品、例えば、クリームチーズ、バター、サラダドレッシングまたはアイスクリームに組み込んで、可溶化、投与、及び／または一定の患者集団におけるコンプライアンスを促進することもできる。

【０９０１】

経口使用のための薬学的調製物を固形賦形剤として得ることができ、必要に応じて、その得られた混合物を粉砕し、所望される場合には適する助剤を添加した後、その顆粒混合物を加工して、錠剤または糖衣丸コアを得ることができる。適する賦形剤は、特に、フィラー、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールをはじめとする糖；着香剤要素、セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、馬鈴薯デンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び／またはポリビニルピロリドン（PVP）などである。所望される場合には、崩壊剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウムを添加してもよい。薬剤を徐放調製物として製剤化することもできる。

【０９０２】

糖衣丸コアに、適するコーティングを施すことができる。このために、濃縮糖溶液を使用することができ、当該溶液は、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール及び／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適する有機溶媒または溶媒混合物を含有することができる。活性薬剤の識別または活性薬剤の異なる組み合わせの特徴づけのために錠剤または糖衣丸コーティングに染料または色素を添加してもよい。

【０９０３】

経口使用することができる薬学的調製物としては、ゼラチン製のプッシュ・フィット・カプセル、及びゼラチンと可塑剤、例えば、グリセロールまたはソルビトールとで造られた密封ソフトカプセルが挙げられる。プッシュ・フィット・カプセルは、フィラー、例えば、ラクトース、結合剤、例えば、デンプン、及び／または滑沢剤、例えば、タルクもし

10

20

30

40

50

くはステアリン酸マグネシウム、ならびに必要なに応じて安定剤の混加物の状態で活性成分を含有することができる。ソフトカプセルでは、適する液体、例えば、脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールに活性薬剤を溶解または懸濁させることができる。加えて、安定剤を添加することができる。経口投与のための全ての製剤は、投与に適する投薬量でなければならない。

【0904】

経口投与に適する他の形態は、エマルジョン、シロップ、エリキシル、水性液剤、水性懸濁剤をはじめとする液体形態調製物、または使用直前に液体形態調製物に変換することを意図したものである固体形態調製物を含む。エマルジョンは、溶液、例えば、プロピレングリコール水溶液で調製することができ、または乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタンもしくはアラビアゴムなどを含有することができる。水性溶液は、活性構成要素を水に溶解させ、適する着色剤、香味剤、安定剤及び増粘剤を添加することによって調製することができる。水性懸濁剤は、微細活性構成要素を、粘稠材料、例えば、天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び他の周知の懸濁化剤とともに水に分散させることによって調製することができる。組成物とともに投与することができる、適するフィラーまたはキャリアとしては、寒天、アルコール、脂肪、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、多糖類、ポリビニルピロリドン、シリカ、滅菌食塩水など、または好適な量で使用されるそれらの混合物が挙げられる。固体形態調製物としては、液剤、懸濁剤及びエマルジョンが挙げられ、また固体形態調製物は、活性構成要素に加えて、着色剤、香味剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含有することができる。

【0905】

シロップまたは懸濁剤は、糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液に活性化合物を添加することによって造ることができ、この水溶液に任意の補助成分を添加することもできる。かかる補助成分としては、着香剤、糖の結晶化を遅らせるための剤、または任意の他の成分、例えば、多価アルコール、例えば、グリセロールもしくはソルビトールなどの溶解度を増加させるための剤を挙げることができる。

【0906】

本発明の化合物を経口投与用に製剤化するとき、胃腸（GI）管からの吸収を増進するために胃滞留性（*gastroretentive*）製剤を利用することが望ましいことがある。数時間にわたって胃の中に滞留する製剤は、本発明の化合物をゆっくりと放出することができ、かつ本発明の方法において用いることができる徐放をもたらすことができる。かかる胃滞留性（*gastro-retentive*）製剤の開示は、Klausner, E. A. ; Lavy, E. ; Barta, M. ; Cserepes, E. ; Friedman, M. ; Hoffman, A. 2003 “Novel gastroretentive dosage forms: evaluation of gastroretentivity and its effect on levodopa in humans.” *Pharm. Res.* 20, 1466-73, Hoffman, A. ; Stepensky, D. ; Lavy, E. ; Eyal, S. Klausner, E. ; Friedman, M. 2004 “Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms” *Int. J. Pharm.* 11, 141-53, Streubel, A. ; Siepmann, J. ; Bodmeier, R. ; 2006 “Gastroretentive drug delivery systems” *Exp. Opin. Drug Deliver.* 3, 217-3及びChavanpatil, M. D. ; Jain, P. ; Chaudhari, S. ; Shear, R. ; Vavia, P. R. “Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin” *Int. J. Pharm.* 2006 epub March 24において見出される。拡張性、浮動及び生体接着技術を利用して、本発明の化合物の吸収を

10

20

30

40

50

最大にすることができる。

【0907】

本発明の化合物は、（例えば、注射、例えばボーラス注射または持続注入による）非経口投与用に製剤化することができ、アンプル、プレフィルドシリンジ、少容量輸液での単位剤形で、または保存剤が添加された複数回用量容器で提供することができる。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョン、例えば、水性ポリエチレングリコール中の溶液の形態をとることができる。

【0908】

注射用製剤のためのビヒクルは、適していることが当該技術分野において公知のものから選択することができ、それらとしては、水溶液もしくは油性懸濁液、またはゴマ油、コーン油、綿実油もしくは落花生油を含むエマルジョン、ならびにエリキシル、マンニトール、デキストロースもしくは滅菌水溶液、及び同様の薬学的ビヒクルが挙げられる。製剤は、生体適合性であり、生体分解性であるポリマー組成物、例えば、ポリ（乳酸-コ（c）-グリコール酸）も含むことがある。これらの材料をマイクロスフェアまたはナノスフェアにすることができ、それに薬物を充填し、そして優れた徐放性能を提供するために更にコーティングまたは誘導体化することができる。眼周囲または眼内注射に適するビヒクルとしては、例えば、注射グレードの水中の治療剤の懸濁液、リポソーム、及び親油性物質に適するビヒクルが挙げられる。眼周囲または眼内注射用の他のビヒクルは、当該技術分野において周知である。

【0909】

好ましい態様では、組成物は、人間への静脈内投与に適合した薬学的組成物として、常習的手順に従って製剤化される。典型的に、静脈内投与用の組成物は、滅菌等張性水性緩衝液中の溶液である。必要な場合には、組成物は、注射部位の痛みを軽減するために可溶化剤及び局所麻酔薬（例えばリドカイン）を含むこともある。一般に、各成分は、別々に供給されるか、一緒に混ぜ合わせて単位剤形で、例えば、活性薬剤の量を示すアンプルまたはサッシュなどの気密封止容器内の乾燥した凍結乾燥粉末または無水濃縮物として供給される。組成物を注入によって投与すべき場合には、組成物は、無菌の薬学的グレードの水または食塩水が入っている輸液瓶を用いて施与することができる。組成物を注射によって投与する場合には、投与前に成分を混合できるように無菌の注射用水または食塩水のアンプルを提供することができる。

【0910】

投与が注射によるとき、活性化合物は、水性溶液で、具体的には生理学的に適合性の緩衝液、例えば、ハンクス溶液、リンガー溶液または生理的塩類緩衝液で、製剤化することができる。この溶液は、製剤化用剤、例えば、懸濁化剤、安定剤及び／または分散剤を含有することがある。あるいは、活性化合物は、使用前に、適するビヒクル、例えば、発熱物質不含の滅菌水で構成するための粉末形態であることがある。もう1つの形態において、薬学的組成物は、ペプチドによって刺激される免疫応答を強化するために添加されるアジュバントも任意の他の物質を含まない。もう1つの態様において、薬学的組成物は、ペプチドへの免疫応答を阻害する物質を含む。製剤化の方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Co., Easton P. に開示されているように、当該技術分野において公知である。

【0911】

前に記載した製剤に加えて、薬剤は、デポー調製物として製剤化することもできる。かかる長期作用性製剤は、移植もしくは皮膚を通しての送達（例えば、皮下もしくは筋肉内）、筋肉内注射、または経皮パッチの使用によって投与することができる。したがって、例えば、薬剤を、適するポリマー材料もしくは疎水性材料を用いて（例えば、許容され得る油中のエマルジョンとして）、またはイオン交換樹脂を用いて、またはやや難溶の誘導体（例えば、やや難溶の塩）として、製剤化することができる。

【0912】

もう1つの態様において、本発明の1つ以上の薬剤を含む薬学的組成物は、局所投与または特定の感染部位もしくはその付近に注射したとき、局所的及び限局的作用を発揮する。例えば、粘稠液、液剤、懸濁剤、ジメチルスルホキシド（DMSO）に基づく液剤、リポソーム製剤、ゲル、ゼリー、クリーム、ローション、軟膏、坐剤、フォームまたはエアゾール噴霧剤の直接局所塗布（Direct topical application）を局所投与のために用いて、例えば、局所的及び／または限局的作用を生じさせることができる。かかる製剤化のための薬学的に適切なビヒクルとしては、例えば、低級脂肪族アルコール、ポリグリコール（例えば、グリセロールまたはポリエチレングリコール）、脂肪酸のエステル、油、脂肪、シリコンなどが挙げられる。かかる調製物は、保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エステル）及び／または抗酸化物質（例えば、アスコルビン酸及びトコフェロール）も含むことがある。Dermatological Formulations: Percutaneous absorption, Barry (Ed.), Marcel Dekker Incl, 1983も参照されたし。もう1つの態様では、脂肪酸合成経路阻害剤（例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤）を含む局所（local）／局所（topical）用製剤を使用して、表皮または粘膜ウイルス感染症を処置する。

10

【0913】

本発明の薬学的組成物は、化粧品的または皮膚科学的に許容され得るキャリアを含有することができる。かかるキャリアは、皮膚、爪、粘膜、組織及び／または毛髪と適合性であり、ならびにこれらの要件を満たす任意の従来使用されている化粧品用または皮膚科学的キャリアを含むことができる。かかるキャリアを当業者は容易に選択することができる。皮膚軟膏を製剤化する際、本発明の薬剤または薬剤の組み合わせを、油性炭化水素基剤、無水吸収基剤、油中水型吸収基剤、水中油型の水で除去できる基剤及び／または水溶性基剤で製剤化することができる。かかるキャリア及び賦形剤の例としては、保水剤（例えば、尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピル及びラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、モノラウリン酸グリセロール、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及びポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0914】

軟膏及びクリームは、例えば、水性または油性基剤を用いて、適切な増粘剤及び／またはゲル化剤を添加して製剤化することができる。ローションは、水性または油性基剤を用いて製剤化することができ、一般に、1つ以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤または着色剤も含有する。医薬品の送達用の経皮パッチの作製及び使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号及び同第5,001,139号を参照されたし。かかるパッチを、医薬品の持続送達、拍動性送達またはオンデマンド送達用に作製することができる。

【0915】

本発明の薬学的組成物及び剤形を形成するために使用することができる滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、硬化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油及び大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、またはこれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。更なる滑沢剤としては、例えば、Sylodシリカゲル、合成シリカの凝固エアゾール、またはこれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は、必要に応じて、薬学的組成物の約1重量パーセント未満の量で添加することができる。

40

【0916】

本発明による組成物は、局所塗布に適する任意の形態であり得、当該形態としては、水

50

性、水性－アルコール性もしくは油性溶液、ローションもしくは血清分散液、水性、無水もしくは油性ゲル、水性相中に脂肪相を分散させることによって得られるエマルジョン（O/Wもしくは水中油）もしくは、逆に、（W/Oまたは油中水）、マイクロエマルジョンまたは代替的にマイクロカプセル、微粒子、またはイオン及び／または非イオンタイプの脂質小胞分散液が挙げられる。これらの組成物は、従来の方法に従って調製することができる。本発明の薬剤以外の、本発明による組成物の種々の構成成分（c o n s t i t u e n t）の量は、当該分野で従来使用されている量である。これらの組成物は、特に、顔用、手用、身体用及び／または粘膜用、または皮膚を洗浄するための、保護、処置またはケアのクリーム、ミルク、ローション、ゲルまたはフォームを構成する。組成物は、石鹸またはクレンジングバーを構成する固体調製物からなることもある。

10

【0917】

本発明の組成物は、化粧品分野及び皮膚科学分野に共通のアジュバント、例えば、親水性または親油性ゲル化剤、親水性または親油性活性薬剤、保存剤、抗酸化物質、溶媒、芳香剤、フィラー、日焼け止め、臭気吸収剤及び染料も含有することがある。これらの様々なアジュバントの量は、考慮される分野で従来使用されている量であり、例えば、その組成物の総重量の約0.01%から約20%である。これらのアジュバントをそれらの性質に依存して脂肪相に導入することもあり、水性相に導入することもあり、及び／または脂質小胞に導入することもある。

【0918】

もう1つの態様では、本発明の薬剤または薬剤の組み合わせを含む、眼科用液剤、懸濁剤、軟膏またはインサートで眼ウイルス感染症を有効に処置することができる。活性成分を滅菌水溶液、例えば、生理食塩水、緩衝溶液などに溶解することにより、または使用前に溶解すべき粉末組成物を組み合わせることにより、点眼剤を調製することができる。当該技術分野において公知であるような他のビヒクルを選んでもよく、それらとしては、平衡塩溶液、食塩液、水溶性ポリエーテル、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニル、例えば、ポリビニルアルコール及びポビドン、セルロース誘導体、例えば、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、石油誘導体、例えば、鉱油及び白色ワセリン、動物性脂肪、例えば、ラノリン、アクリル酸のポリマー、例えば、カルボキシポリメチレンゲル、植物性脂肪、例えば、落花生油、ならびに多糖類、例えば、デキストラン、及びグリコサミノグリカン、例えば、ヒアルロン酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。所望される場合には、点眼剤に通常使用されている添加剤を添加してもよい。かかる添加剤としては、等張化剤（例えば、塩化ナトリウムなど）、緩衝剤（例えば、ホウ酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなど）、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノールなど）、増粘剤（例えば、糖類、例えば、ラクトース、マンニトール、マルトースなど；例えば、ヒアルロン酸またはその塩、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、ヒアルロン酸カリウムなど；例えば、ムコ多糖類、例えば、コンドロイチン硫酸など；例えば、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、架橋ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、または当業者に公知の他の剤）が挙げられる。

20

30

40

【0919】

本組成物の構成要素の溶解度は、当該組成物中の界面活性剤または他の適切な共溶媒によって増強することができる。かかる共溶媒としては、ポリソルベート20、60及び80、Pluronic F68、F-84及びP-103、シクロデキストリン、または当業者に公知の他の剤が挙げられる。かかる共溶媒を約0.01重量%から2重量%のレベルで利用することができる。

【0920】

本発明の組成物は、複数回投与用形態に包装することができる。使用中の微生物汚染を防止するために保存剤が好まれることがある。適する保存剤としては、塩化ベンザルコニ

50

ウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Onamer M、または当業者に公知の他の剤が挙げられる。先行技術分野において、保存剤などの眼科用産物は、0.004%から0.02%のレベルで利用されることがある。本願の組成物では、保存剤（好ましくは、塩化ベンザルコニウム）を0.001重量%から0.01重量%未満のレベル、例えば0.001重量%~0.008重量%、好ましくは約0.005重量%で利用することがある。0.005%の塩化ベンザルコニウムの濃度は、本発明の組成物を微生物の攻撃から保護するのに十分であり得ることが判明している。

【0921】

もう1つの態様では、本発明の薬剤または薬剤の組み合わせを含む、耳用液剤、懸濁剤、軟膏またはインサートで耳のウイルス感染症を有効に処置することができる。

10

【0922】

もう1つの態様では、懸濁形態ではなく、作用部位へのより迅速で定量的な吸収を可能にする可溶性形態で、本発明の薬剤を送達する。一般に、ゼリー、クリーム、ローション、坐剤及び軟膏などの製剤は、一定のエリアに本発明の薬剤へのより長期の曝露をもたらすことができ、その一方で溶液での製剤、例えば、噴霧剤は、より即時的で短期の曝露をもたらす。

【0923】

局所／局所適用に関するもう1つの態様において、薬学的組成物は、1つ以上の浸透増強剤を含むことがある。例えば、それらの製剤は、本発明の薬剤もしくは薬剤の組み合わせの浸透を増大させ、または浸透性バリア、例えば、皮膚を越えた送達を助ける、適する固体またはゲル相キャリアまたは賦形剤を含むことがある。これらの浸透増強化合物の多くが局所用製剤の技術分野では公知であり、それらとしては、例えば、水、アルコール（例えば、テルペン様メタノール、エタノール、2-プロパノール）、スルホキシド（例えば、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、テトラデシルメチルスルホキシド）、ピロリドン（例えば、2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン）、ラウロカブラム、アセトン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフルフリルアルコール、L- α -アミノ酸、アニオン性、カチオン性、両性または非イオン性界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピル及びラウリル硫酸ナトリウム）、脂肪酸、脂肪アルコール（例えば、オレイン酸）、アミン、アミド、クロフィブリン酸アミド、ヘキサメチレンラウラミド、タンパク質分解酵素、 α -ビスアボロール (α -bisabolol)、d-リモネン、尿素及びN,N-ジエチル-m-トルアミドなどが挙げられる。更なる例としては、保水剤（例えば尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール）、モノラウリン酸グリセロール、アルカン、アルカノール、ORGELEASE、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、及び／または他のポリマーが挙げられる。もう1つの態様において、薬学的組成物は、1つ以上のかかる浸透増強剤を含む。

20

30

【0924】

もう1つの態様において、局所／局所塗布用の薬学的組成物は、1つ以上の抗菌保存剤、例えば、第四アンモニウム化合物、有機水銀化合物、p-ヒドロキシベンゾアート、芳香族アルコール、クロロブタノールなどを含むことがある。

40

【0925】

胃腸ウイルス感染症は、本発明の薬剤または薬剤の組み合わせを含む、経口または直腸送達液剤、懸濁剤、軟膏、浣腸剤及び／または坐剤で有効に処置することができる。

【0926】

呼吸器ウイルス感染症は、本発明の薬剤または薬剤の組み合わせを含むエアゾール液剤、懸濁剤または乾燥粉剤で有効に処置することができる。吸入による投与は、肺のウイルス感染症、例えば、HRV感染症の処置に特に有用である。エアゾールを、呼吸器系または鼻道を通して投与することができる。例えば、本発明の組成物を適するキャリア、例え

50

ば、薬学的に許容され得る噴射剤に懸濁または溶解させ、鼻噴霧剤または吸入剤を使用して肺に直接投与することができることは、当業者には理解される。例えば、脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤を含むエアゾール製剤を、例えば、鼻噴霧剤または吸入剤として投与するために、噴射剤または溶媒と噴射剤の混合物に溶解、懸濁または乳化させることができる。エアゾール製剤は、当該技術分野において従来使用されているような任意の許容され得る噴射剤、例えば、化粧品または皮膚科学的または薬学的に許容され得る噴射剤を圧力がかけられた状態で含有し得る。

【0927】

鼻投与用のエアゾール製剤は、一般に、滴剤または噴霧剤で鼻道に投与されるように設計された水性溶液である。鼻用液剤は、一般に等張性である点では鼻分泌物に類似したものであり得、また約5.5～約6.5のpHを維持するようにわずかに緩衝化され得るが、この範囲外のpH値を更に用いることができる。抗菌剤または保存剤もこの製剤に含めることができる。

【0928】

吸入及び吸入剤のためのエアゾール製剤は、本発明の薬剤または薬剤の組み合わせが鼻または口呼吸経路により投与されたときに対象の呼吸樹に運ばれるように、設計することができる。例えば、ネブライザーによって、吸入液剤を投与することができる。微粉状または液体薬物を含む吸入剤または吹入剤（*insufflation*）は、例えば、拡散（*disbursement*）を助けるために、噴射剤中の薬剤または薬剤の組み合わせの溶液または懸濁液の医薬エアゾールとして呼吸器系に送達することができる。噴射剤は、ハロカーボン、例えば、フルオロカーボン、例えば、フッ素化塩素化炭化水素、ヒドロクロロフルオロカーボン及びヒドロクロロカーボン、ならびに炭化水素及び炭化水素エーテルを含む、液化ガスであり得る。

【0929】

本発明において有用なハロカーボン噴射剤としては、全ての水素がフッ素で置換されているフルオロカーボン噴射剤、全ての水素が塩素及び少なくとも1個のフッ素で置換されているクロロフルオロカーボン噴射剤、水素含有フルオロカーボン噴射剤、ならびに水素含有クロロフルオロカーボン噴射剤が挙げられる。ハロカーボン噴射剤は、1994年12月27日に発行されたJohnsonの米国特許第5,376,359号；1993年3月2日に発行されたByronらの米国特許第5,190,029号；及び1998年7月7日に発行されたPurewalらの米国特許第5,776,434号に記載されている。本発明において有用な炭化水素噴射剤としては、例えば、プロパン、イソブタン、*n*-ブタン、ペンタン、イソペンタン及びネオペンタンが挙げられる。炭化水素のブレンドも噴射剤として使用することができる。エーテル噴射剤としては、例えば、ジメチルエーテル（単数）ならびにジメチルエーテル（複数）が挙げられる。本発明のエアゾール製剤は、1つより多くの噴射剤を含むこともある。例えば、エアゾール製剤は、同じクラスからの1つより多くの噴射剤、例えば、2つ以上のフルオロカーボン；または異なるクラスからの1つより多くの、2つより多くの、3つより多くの噴射剤、例えば、フルオロ炭化水素と炭化水素を含むことがある。圧縮ガス、例えば、不活性ガス、例えば、二酸化炭素、亜酸化窒素または窒素を用いて本発明の薬学的組成物を施与することもできる。

【0930】

エアゾール製剤は、他の構成要素、例えば、エタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ならびに界面活性剤または他の構成要素、例えば、油及び洗浄剤も含むことがある。これらの構成要素は、製剤の安定化及び／またはバルブ構成要素の潤滑に役立ち得る。

【0931】

エアゾール製剤を圧力がかけられた状態で包装することができ、また溶液、懸濁液、エマルジョン、粉末及び半固体調製物を使用してエアゾールとしてエアゾール製剤を製剤化することができる。例えば、溶液エアゾール製剤は、（実質的に）純粋な噴射剤中の、ま

10

20

30

40

50

たは噴射剤と溶媒の混合物としての、本発明の薬剤、例えば、脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤の溶液を含むことができる。溶媒は、薬剤を溶解し、及び／または噴射剤の蒸発を遅らせるために使用することができる。本発明において有用な溶媒としては、例えば、水、エタノール及びグリコールが挙げられる。適する溶媒の任意の組み合わせを使用することができ、必要に応じて、保存剤、抗酸化物質及び／または他のエアゾール構成要素と組み合わせることができる。

【0932】

エアゾール製剤は、分散液または懸濁液であることもある。懸濁エアゾール製剤は、本発明の薬剤、例えば、脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤または当該薬剤の組み合わせの懸濁液と、分散剤とを含むことがある。本発明において有用な分散剤としては、例えば、トリオレイン酸ソルビタン、オレイルアルコール、オレイン酸、レシチン及びコーン油が挙げられる。懸濁エアゾール製剤は、滑沢剤、保存剤、抗酸化物質及び／または他のエアゾール構成要素も含むことがある。

【0933】

同様に、エアゾール製剤をエマルジョンとして製剤化することができる。エマルジョンエアゾール製剤は、本発明の薬剤、例えば、脂肪酸合成経路阻害剤、例えばFASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤または当該薬剤の組み合わせばかりでなく、例えば、アルコール、例えば、エタノール、界面活性剤、水、及び噴射剤を含むことがある。使用される界面活性剤は、非イオン性、アニオン性またはカチオン性であり得る。エマルジョンエアゾール製剤の1つの例は、例えば、エタノール、界面活性剤、水及び噴射剤を含む。エマルジョンエアゾール製剤のもう1つの例は、例えば、植物油、モノステアリン酸グリセリル及びプロパンを含む。

【0934】

本発明の化合物は、坐剤としての投与用に製剤化することができる。低融点ワックス、例えば、トリグリセリドの混合物、脂肪酸グリセリド、Witepsol S55 (Dynamite Nobel Chemical, Germanyの商標)、またはカカオ脂を先ず融解し、活性構成要素を、例えば攪拌により均質に分散させる。その後、その融解均質混合物を慣習的なサイズの型に注入し、放置して冷却し、固化させる。

【0935】

本発明の化合物は、腔投与用に製剤化することができる。当該技術分野において適切であることが公知であるようなキャリアを活性成分に加えて含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたは噴霧剤。

【0936】

加えて、本発明の化合物は、局所、眼内、眼周囲または全身投与のためのインサート上の、インサート中の、またはインサートに結合させた徐放製剤において使用するために、生体適合性ポリマーに放出可能に結合し得ることが想定される。点眼可能な製剤を形成する水溶性ポリマーを用いて、生体適合性ポリマーからの制御放出を利用することもできる。眼内への移植または注入に適する製剤において、徐放投与のために、例えば、PLGAマイクロスフェアまたはナノスフェアなどの生体適合性ポリマーからの制御放出を利用することもできる。任意の適する生体分解性かつ生体適合性のポリマーを使用することができる。

【0937】

本発明での使用に適する薬学的組成物は、活性成分が有効量で存在し、すなわち、少なくとも1つのウイルス感染症を有する宿主においてまたはがんを有する対象において治療的及び／または予防的利益を達成するために有効な量で存在する組成物を含む。特定の用途のために有効な実際の量は、処置する状態（複数可）、対象の状態、製剤、及び投与経路、ならびに当業者に公知の他の要因に依存する。脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤の有効量の決定は、本開示にかんがみて当業者の能力の十分に範囲内であり、常習的最適化技術を用いて決定される。

【0938】

ヒトにおいて使用するための有効量を動物モデルから決定することができる。例えば、動物において有効であることが判明した、循環、肝臓、局所及び／または胃腸濃度を達成するように、ヒトのための用量を製剤化することができる。当業者は、特に、本明細書に記載する動物モデルの実験データにかんがみて、ヒトでの使用のための有効量を決定することができる。動物データ及び他のタイプの同様のデータに基づき、当業者は、ヒトにとって適切な本発明の組成物の有効量を決定することができる。

【0939】

本発明の薬剤または薬剤の組み合わせに言及するときの有効量は、医学及び薬学的技術分野における様々な規制もしくは諮問組織（例えば、FDA、AMA）のいずれかにより、または製造業者もしくは供給業者により推奨または承認されている用量範囲、投与方式、製剤化などを一般に意味する。

10

【0940】

更に、*in vitro* 実験結果に基づいて、脂肪酸合成経路阻害剤、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害剤についての適切な用量を決定することができる。例えば、脂肪酸合成経路の構成要素、例えば、FASN遺伝子発現またはFASNタンパク質活性の阻害に関する薬剤の*in vitro* 力価は、同様の生物学的効果を達成するのに有効な*in vivo* 投薬の開発に有用な情報を提供する。

【0941】

もう1つの態様において、本発明の薬剤の投与は、断続的であることがあり、例えば、2日ごとに1回、3日ごと、5日ごと、週1回、月に1回または2回などの投与であることがある。もう1つの態様では、量、形態、及び／または異なる形態の量を、異なる投与時点で変えることができる。

20

【0942】

当業者は、患者において特定の薬剤の投与の効果をモニターすることができる。例えば、当該技術分野において標準的な技術、例えば、CD4細胞カウント及び／またはPCRによって検出されるようなウイルスレベルの測定により、HIVウイルス負荷レベルを決定することができる。他の技術は、当業者には明らかである。

【0943】

さて、様々な態様及び本発明の態様を広く記載したが、これらの態様は、以下の実施例を参照することにより、より容易に理解される。以下の実施例は、例証として提供するものであり、明記していない限り限定的であることを意図したものではない。

30

【実施例】

【0944】

実施例－本開示の化合物の合成

一般原則：記載される全ての反応及び操作は、十分に換気されたドラフトチャンバ内で行った。高圧または減圧で実施した作業及び反応は、ブラストシールドの後ろで行った。略語：ACN：アセトニトリル、AcOH：酢酸、AIBN：アゾビスイソブチロニトリル、BuLi：ブチリチウム、CDI：1, 1'-カルボニルジイミダゾール、DBU：1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、DCE：1, 2-ジクロロエタン、DCM：ジクロロメタンまたは塩化メチレン、DIEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DMAP：4-ジメチルアミノピリジン、DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、EDC：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、EDCI：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、EtOAc：酢酸エチル、EtOH：エタノール、HATU：2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、HBTU：O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムヘキサフルオロホスフェートまたは2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルアミニウムヘキサフルオロホスフェート、HMPA：ヘキサメチルホスホルアミド、HOAc：酢酸

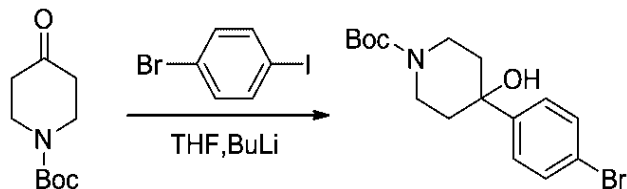
40

50

、H O B T：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、L D A：リチウムジイソプロピルアミン、M e O H：メタノール、M s C l：塩化メタンスルホニル、M s O H：メタンスルホン酸、N B S：N-ブロモスクシンイミド、N I S：N-ヨードスクシンイミド、P E：石油エーテル、P T A T：フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド、P T S A、p-ートルエンスルホン酸、P y：ピリジン、P y r：ピリジン、T E A：トリエチルアミン、T F A：トリフルオロ酢酸、T H F：テトラヒドロフラン、T M S C l：クロロトリメチルシラン、T s O H：p-ートルエンスルホン酸。

【0945】

【化1322】



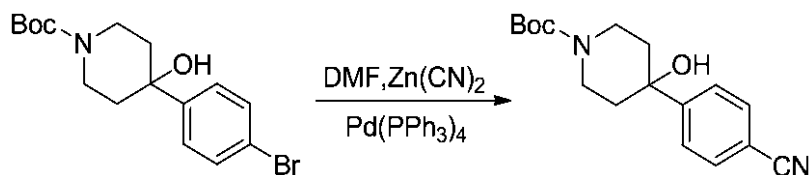
10

化合物1.1. 4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。窒素下、 -78°C でテトラヒドロフラン(800mL)中の1-ブromo-4-ヨードベンゼン(93.7g、331.21mmol、1.10当量)の攪拌溶液に、30分の間、ブチルリチウムの溶液(150mL、THF中2.43M、1.05当量)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を2時間、 -78°C で攪拌した。その後、この溶液に、テトラヒドロフラン(800mL)中の4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(60g、301.13mmol、1.00当量)の溶液を -78°C で攪拌しながら30分の間、一滴ずつ添加した。1時間、 -78°C で攪拌した後、350mLの H_2O で反応を注意深く失活させた。得られた混合物を $2 \times 400\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:200~1:10)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、91g(85%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

20

【0946】

【化1323】



30

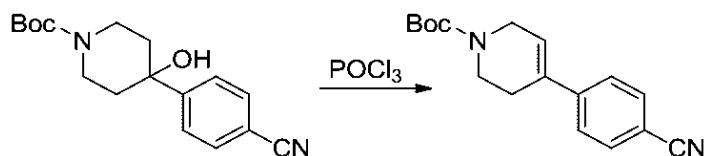
化合物1.2. 4-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。窒素下、DMF(400mL)中の4-(4-ブロモフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物1.1、36g、101.05mmol、1.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11.7g、10.12mmol、0.05当量)及び $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (17.9g、152.44mmol、1.51当量)の溶液を一晩、 80°C で攪拌した。周囲温度に達した後に、600mLの FeSO_4 (飽和水溶液)の添加により反応を失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1M FeSO_4 、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を $2 \times 300\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を $1 \times 200\text{mL}$ の炭酸カリウム(飽和水溶液)、続いて $1 \times 200\text{mL}$ のブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:200~1:5)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、23g(75%)の表題化合物を白色固体として得た。

40

50

【0947】

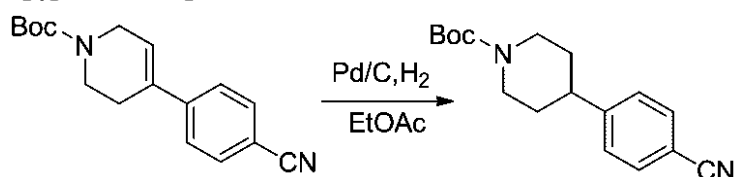
【化1324】



化合物1.3.4-(4-シアノフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル。丸底フラスコにピリジン(40mL)中の4-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物1.2、2g、6.61mmol、1.00当量)の溶液を入れた。POCl₃(10.16g、66.26mmol、10.02当量)を注意深く添加した。得られた混合物を窒素下で一晩、室温で攪拌し、その後、真空中で濃縮した。残留物を20mLのDCMに溶かし、2×20mLの炭酸水素ナトリウム(水溶液)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、PE/EtOAc(100:1~30:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、1.4g(74%)の表題化合物を白色固体として得た。

【0948】

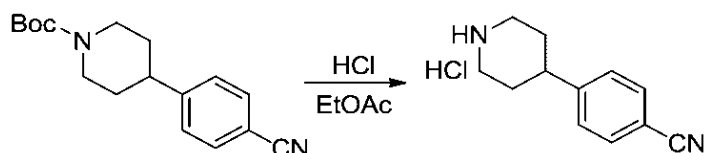
【化1325】



化合物1.4.4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。酢酸エチル(20mL)中の4-(4-シアノフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(化合物1.3、500mg、1.76mmol、1.00当量)の溶液が入っている丸底フラスコを窒素ガスでパージした。その後、溶液にパラジウム担持炭素(0.1g、10%、60%水)を添加し、その後、フラスコを窒素で更にパージした。その後、雰囲気を変えて水素に変え、混合物を一晩、室温で攪拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、0.2g(40%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

【0949】

【化1326】

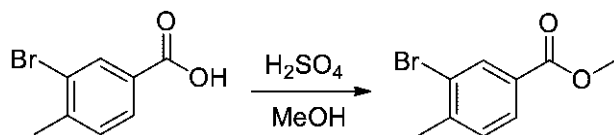


化合物1.5.4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩。100mLの三口丸底フラスコに酢酸エチル(60mL)中の4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物1.4、4g、13.99mmol、1.00当量)の溶液を入れた。溶液を塩化水素(気体)でバブリングし、得られた混合物を1時間、室温で攪拌した。形成された沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、2.2g(71%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 187(M+H)⁺。1H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.72(d, J=8.4Hz, 2H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 3.54(微細構造をもつd, J=12.6Hz, 2H), 3.18(微細構造をもつt, J=12.2Hz, 2H), 3.12-1.97(m, 1H), 2.11(微細構造をもつd, J=14.

1 Hz, 2 H), 2.04–1.84 (m, 2 H).

【0950】

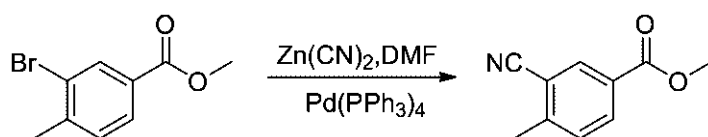
【化1327】



化合物1.6. 3-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル。メタノール(100 mL)中の3-ブロモ-4-メチル安息香酸(20 g、93.00 mmol、1.00当量)及び硫酸(20 mL)の溶液を一晩、80℃で撹拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を500 mLの酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を3×200 mLの水、1×200 mLの炭酸水素ナトリウム(水溶液)、続いて1×200 mLのブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で濃縮し、乾燥させて、20 g (94%)の表題化合物を暗赤色油状物として得た。

【0951】

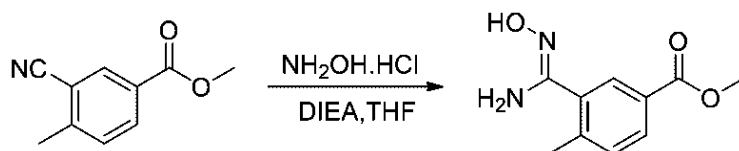
【化1328】



化合物1.7. 3-シアノ-4-メチル安息香酸メチル。N,N-ジメチルホルムアミド(250 mL)中の3-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル(化合物1.6、18 g、78.58 mmol、1.00当量)、Zn(CN)₂(11.1 g、94.87 mmol、1.20当量)及びPd(PPh₃)₄(7.3 g、6.32 mmol、0.08当量)の混合物を窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後に、200 mLのFeSO₄(飽和水溶液)の注意深い添加により反応を失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく撹拌し、その後、セライトに通して濾過し、1 M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を2×500 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を3×200 mLのブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル(1:50)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、11 g (76%)の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

【0952】

【化1329】

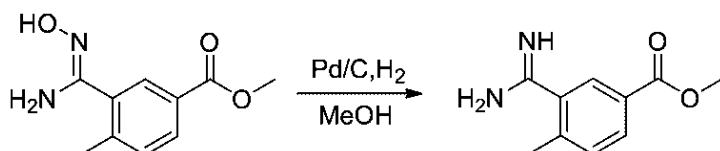


化合物1.8. 3-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)-4-メチル安息香酸メチル。テトラヒドロフラン(100 mL)中の3-シアノ-4-メチル安息香酸メチル(化合物1.7、8 g、43.38 mmol、1.00当量、95%)、NH₂OH·HCl(3.785 g、54.86 mmol、1.20当量)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIEA、17.7 g、136.95 mmol、3.00当量)の混合物を一晩、70℃で撹拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶かし、pHを塩化水素(水溶液、1 M)で2~3に調整した。混合物を3×40 mLの酢酸エチルで洗浄した後、水性層のpHをNaOH(水溶液、2 M)で8~9に調整し、その後、3×30 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、

減圧下で濃縮して、2.76 g (29%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0953】

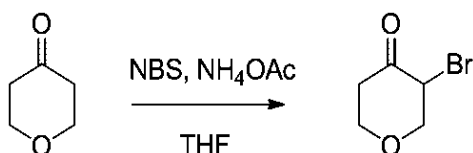
【化1330】



化合物1.9.3-カルバミドイル-4-メチル安息香酸メチル。メタノール(150 mL)中の3-(N'-ヒドロキシカルバミドイル)-4-メチル安息香酸メチル(化合物1.8、8 g、36.50 mmol、1.00当量、95%)の溶液が入っている丸底フラスコを窒素ガスでパージした。溶液にパラジウム担持炭素(9 g、10%、60%水)を添加し、その後、フラスコを窒素ガスで更にパージした。その後、雰囲気水を水素に変え、混合物を一晩、25℃、バルーン下で撹拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、4 g (54%) の表題化合物を褐色固体として得た。

【0954】

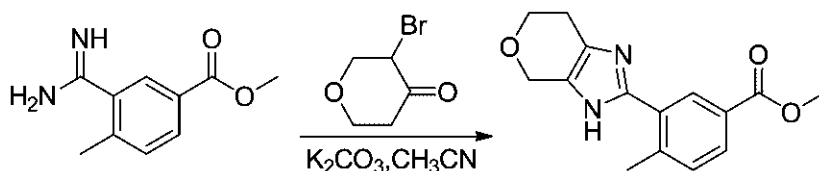
【化1331】



化合物1.10.13-ブロモジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン。0℃で窒素下、テトラヒドロフラン(100 mL)中のジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(10 g、99.88 mmol、1.00当量)及びNH₄OAc(3.56 g、46.23 mmol)の混合物にN-ブロモスクシンイミド(17.8 g、100.00 mmol、1.00当量)を幾度かに分けて添加した。得られた混合物を一晩、30℃、窒素下で撹拌した。その後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1/10~1/5)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、15 g (50%) の表題化合物を褐色油状物として得た。

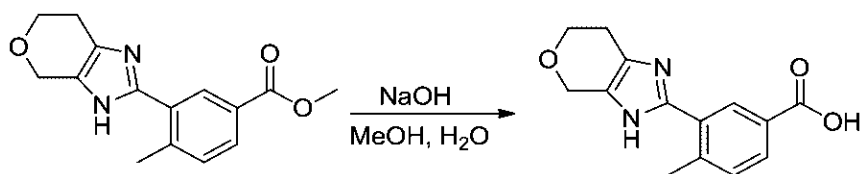
【0955】

【化1332】



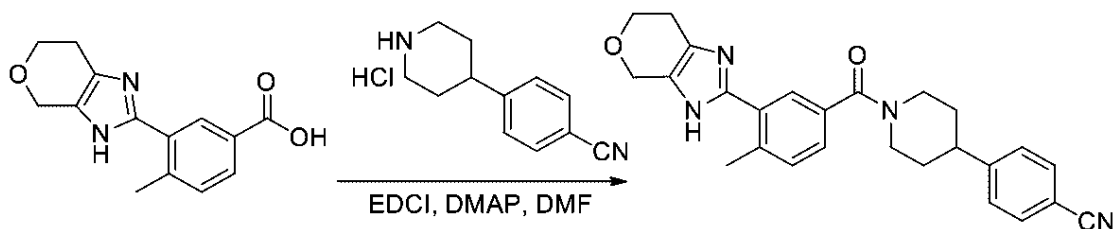
化合物1.10.4-メチル-3-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル。CH₃CN(15 mL)中の3-カルバミドイル-4-メチル安息香酸メチル(化合物1.9、400 mg、1.98 mmol、1.00当量、95%)、3-ブロモジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物1.10.1、750 mg、2.09 mmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(580 mg、4.20 mmol、2.00当量)の混合物を一晩、80℃、窒素下で撹拌した。周辺温度に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を50 mLの酢酸エチルに溶解させ、2×10 mLのH₂Oで洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残留物を精製し、酢酸エチル/石油エーテル(1/3)を使用して精製して、0.21 g (37%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0956】
【化1333】



化合物1.11. 4-メチル-3-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸。12mLのメタノール/H₂O(2:1)中の4-メチル-3-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル(化合物1.10、210mg、0.73mmol、1.00当量、95%)及び水酸化ナトリウム(92.65mg、2.32mmol、3.00当量)の混合物を油浴の中で60℃で撹拌した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を5mLのH₂Oに溶かした。得られた混合物を3×10mLの酢酸エチルで洗浄し、その後、塩化水素(水溶液、2M)を使用して水性層のpHを2~3に調整した。得られた混合物を3×30mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、0.21g(89%)の表題化合物を白色固体として得た。

【0957】
【化1334】

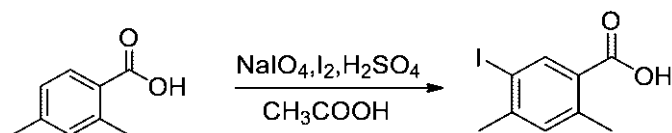


化合物1.12. メチル4-(1-(4-メチル-3-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF中の4-メチル-3-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸(化合物1.11、60mg、0.22mmol、1.00当量、95%)、EDCI(88.4mg、0.46mmol、2.00当量)、DMAP(85.12mg、0.70mmol、3.00当量)及び4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、52mg、0.23mmol、1.00当量)の混合物を室温で撹拌した。3時間後、反応混合物を40mLのDCMで希釈し、2×10mLのNH₄Cl(飽和水溶液)、続いて2×10mLのブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物(約100mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-006(Waters))：カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um；移動相、0.05%TFAを含む水とCH₃CN(12分間で15.0%CH₃CNから42.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇)；検出器、uv254/220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、32.9mg(34%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 427(M+H)⁺。¹H NMR(300 MHz, CD₃OD)：δ 7.73-7.65(m, 4H), 7.61(d, J=5.7 Hz, 1H), 7.50(d, J=6.0 Hz, 2H), 4.89-4.78(1H 水のピークにより部分的に不明瞭), 4.81(s, 2H), 4.10(t, J=4.1 Hz, 2H), 3.94-3.81(m, 1H), 約3.35(1H メタノール溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 3.08-1.95(m, 2H), 2.92(t, J=4.1 Hz, 2H), 2.52(s, 3H), 2.08-1.92(m, 1H), 1.92-1.65(m, 3H)。¹H NMR(400

MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H) 7.50 (m, 2H), 4.89 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.05 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.01–2.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.76 (q, J = 12.8 Hz, 1H), 1.57 (q, J = 11.7 Hz, 1H).

【0958】

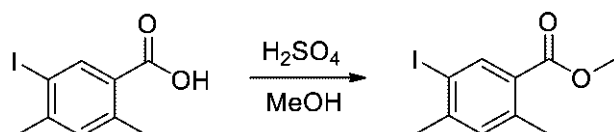
【化1335】



化合物2.1. 5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸。酢酸(150 mL)中の2,4-ジメチル安息香酸(20 g、133.18 mmol、1.00当量)、過ヨウ素酸ナトリウム(14.27 g、66.72 mmol、0.50当量)、ヨウ素(37.25 g、146.76 mmol、1.10当量)及び硫酸(1.96 g、19.98 mmol、0.15当量)の溶液を油浴の中で110℃で攪拌した。6時間後、反応混合物を放置して周囲温度にし、その後、1.2 Lの水で希釈した。これに800 mLのNa₂S₂O₃水溶液(飽和水溶液)を注意深く添加した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、1.2 Lの酢酸エチルに溶解させ、1×300 mLのNa₂S₂O₃(飽和水溶液)、続いて1×400 mLのブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗製残留物をエタノール:H₂O(2:1)から再結晶させて、30 g(82%)の表題化合物を白色固体として得た。

【0959】

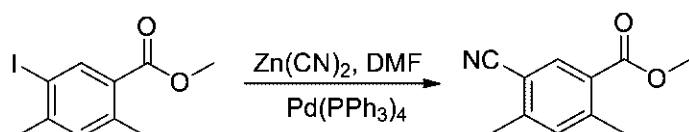
【化1336】



化合物2.2. 5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸メチル。メタノール(100 mL)中の5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸(化合物2.1、10 g、32.60 mmol、1.00当量、90%)及び硫酸(10 mL)の溶液を一晩、80℃で攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を200 mLの酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を3×50 mLの水、2×50 mLの炭酸水素ナトリウム(飽和水溶液)、続いて2×50 mLのブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、9.2 g(88%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

【0960】

【化1337】



化合物2.3. 5-シアノ-2,4-ジメチル安息香酸メチル。N,N-ジメチルホルムアミド(120 mL)中の5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸メチル(化合物2.2、9.2 g、31.71 mmol、1.00当量)、Zn(CN)₂(4.46 g、38

10

20

30

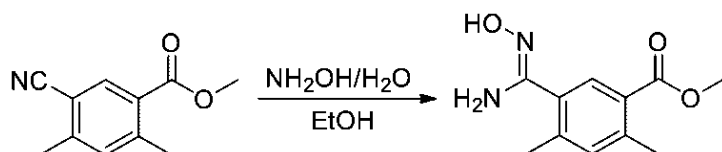
40

50

．12mmol、1.20当量）及びPd(PPh₃)₄（2.93g、2.54mmol、0.08当量）の溶液を窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、100mLのFeSO₄（飽和水溶液）の注意深い添加によって反応を失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく撹拌し、その後、セライトに通して濾過し、1M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を2×100mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を2×20mLのブラインで洗浄し、乾燥させて（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：5）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、6.2g（93%）の表題化合物を白色固体として得た。

【0961】

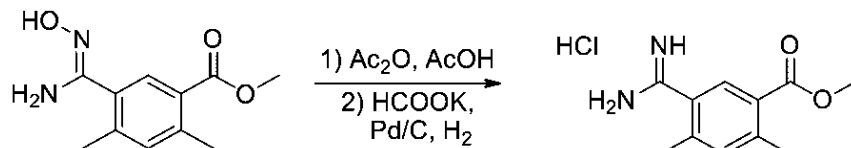
【化1338】



化合物2.4.5－（N'－ヒドロキシカルバミミドイル）－2，4－ジメチル安息香酸メチル。EtOH（20mL）中の5－シアノ－2，4－ジメチル安息香酸メチル（化合物2.3、6g、28.54mmol、1.00当量、90%）及びNH₂OH（10mL、5.00当量、水中50%）の溶液を油浴の中で100℃で撹拌した。2時間後、混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を100mLの酢酸エチルで希釈し、2×20mLのブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮して、4.66g（66%）の表題化合物を白色固体として得た。

【0962】

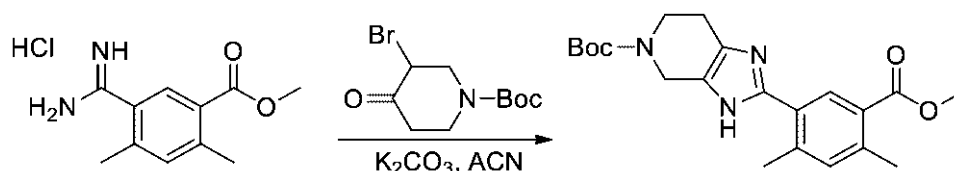
【化1339】



化合物2.5.5－カルバミミドイル－2，4－ジメチル安息香酸メチル塩酸塩。AcOH（21mL）中の5－（N'－ヒドロキシカルバミミドイル）－2，4－ジメチル安息香酸メチル（化合物2.4、4.66g、18.87mmol、1.00当量、90%）及びAc₂O（2.36g、23.09mmol、1.10当量）の溶液を室温で撹拌した。5分後、フラスコを窒素でパージし、HCOOK（8.8g、104.76mmol、5.00当量）及びパラジウム担持炭素（10%、2.33g）を添加した。フラスコを窒素、続いて水素でパージした。混合物を水素雰囲気（バルーン）下、室温で4時間撹拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を50mLのエタノールに溶解させ、pHを塩化水素（水溶液、5M）で5～6に調整した。結果として生じた固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、4gの表題化合物を白色固体として得た。

【0963】

【化1340】



化合物2.6.2－（5－（メトキシカルボニル）－2，4－ジメチルフェニル）－6，

10

20

30

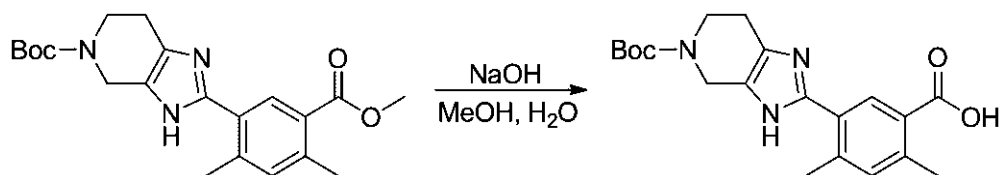
40

50

7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル。CH₃CN(15mL)中の5-カルバミドイル-2,4-ジメチル安息香酸メチルメチル塩酸塩(化合物2.5、500mg、90%)、3-ブロモ-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(860mg、2.78mmol)及び炭酸カリウム(570mg、4.12mmol)の混合物を一晩、窒素下、80℃で撹拌した。周辺温度に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を25mLの酢酸エチルに溶解させ、2×10mLのH₂Oで洗浄した。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。このようにして得た粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を溶離剤として用いて精製して、0.3gの表題化合物を白色固体として得た。

【0964】

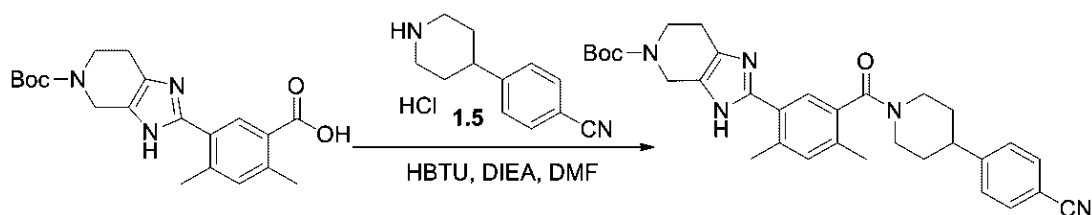
【化1341】



化合物2.7.5-(5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。15mLのメタノール/H₂O(2:1)中の2-(5-(メトキシカルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(化合物2.6、300mg、0.70mmol、1.00当量、90%)及び水酸化ナトリウム(62mg、1.55mmol、2.00当量)の混合物を油浴の中で40℃で撹拌した。2時間後、反応混合物を減圧下でその体積の約1/3に濃縮した。残存混合物のpH値を塩化水素(水溶液、1M)で3~4に調整した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、オーブンの中で減圧下で乾燥させて、0.2g(69%)の表題化合物を黄色固体として得た。

【0965】

【化1342】



化合物2.8.2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル。DMF(5mL)中の化合物2.7(125mg、0.30mmol、1.00当量、90%)、DIEA(130.5mg、1.01mmol、3.00当量)、HBTU(256.2mg、0.68mmol、2.00当量)及び4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、75mg、0.30mmol、1.00当量)の溶液を一晩、室温で撹拌した。その後、反応混合物を50mLの酢酸エチルで希釈し、2×20mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して残留物を精製し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を使用して精製して、0.1g(55%)の表題化合物を黄色固体として得た。

【0966】

10

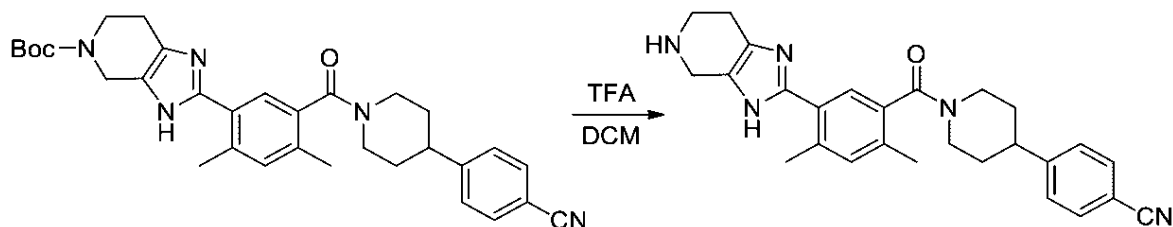
20

30

40

50

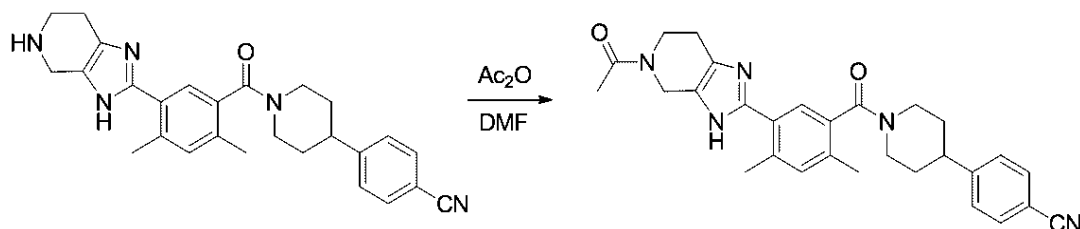
【化 1 3 4 3】



化合物 2.9.4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。ジクロロメタン (3 mL) 中の 2 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2, 4 - ジメチルフェニル) - 6, 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 2.8、100 mg、0.17 mmol、1.00 当量、90%) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。得られた混合物を室温で攪拌した。2 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶かし、炭酸水素ナトリウム (飽和水溶液) で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、0.1 g (68%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【0 9 6 7】

【化 1 3 4 4】

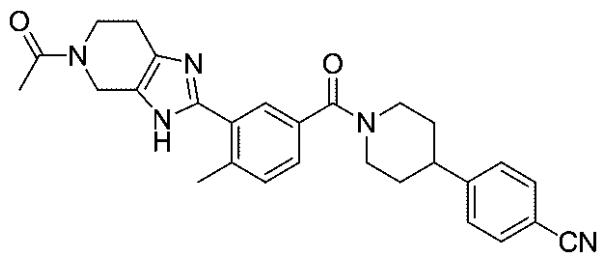


化合物 2.4 - (1 - (5 - (5 - アセチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2, 4 - ジメチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。窒素下、DMF (2 mL) 中の 4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (化合物 2.9、20 mg、0.02 mmol、1.00 当量、50%) の攪拌混合物に、DMF (0.2 mL) 中の Ac_2O (2.4 mg、0.02 mmol、1.00 当量) の溶液を 0°C で一滴ずつ添加した。得られた溶液を水 / 氷浴の中で 1 時間、0 ~ 3°C で攪拌した。その後、反応混合物を 50 mL の酢酸エチルで希釈し、2 x 20 mL のブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗製残留物 (50 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1 # - Pre-HPLC - 006 (Waters)) : カラム、xbridge C18 ; 移動相、0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を含む水と CH_3CN (5% CH_3CN を 2 分間保持、10 分間で 20% から 46% に上昇、12 分間で 100% に上昇、14 分間で 20% に降下) ; 検出器、UV 254 / 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、5.5 mg の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 482 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 4.90 (m, 1H, 溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 4.67 及び 4.62 (2つの一重項, アセトアミド回転異性体, MeCONCH_2 -イミダゾール, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.41 及び 2.31 (2つの一重項, アリールアミド回転異性体, ArCH_3 , 3H), 2.25 及び 2.22 (2つの一重項,

アセトアミド回転異性体， CH_3CON ， 3H ）， 2.04 （ m ， 1H ）， 1.92 — 1.20 （ m ， 3H ）。

【0968】

【化1345】

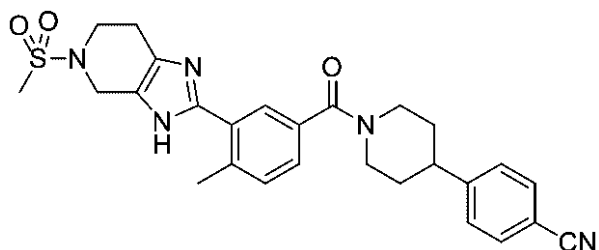


10

化合物 3.4—(1—(3—(5—アセチル—4,5,6,7—テトラヒドロ—3H—イミダゾ[4,5—c]ピリジン—2—イル)—4—メチルベンゾイル)ピペリジン—4—イル)ベンゾニトリル。化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 468 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0969】

【化1346】

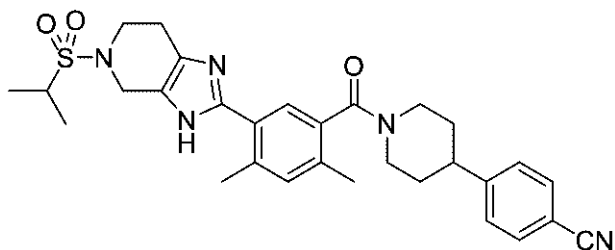


20

化合物 4.4—(1—(4—メチル—3—(5—(メチルスルホニル)—4,5,6,7—テトラヒドロ—3H—イミダゾ[4,5—c]ピリジン—2—イル)ベンゾイル)ピペリジン—4—イル)ベンゾニトリル。化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 504 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0970】

【化1347】



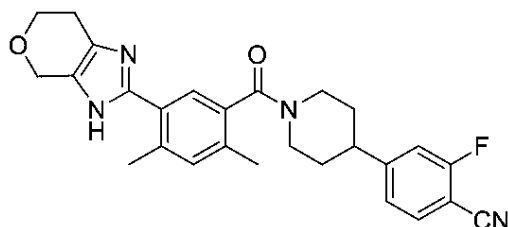
40

化合物 5.4—(1—(5—(5—(イソプロピルスルホニル)—4,5,6,7—テトラヒドロ—3H—イミダゾ[4,5—c]ピリジン—2—イル)—2,4—ジメチルベンゾイル)ピペリジン—4—イル)ベンゾニトリル。化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 546 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0971】

50

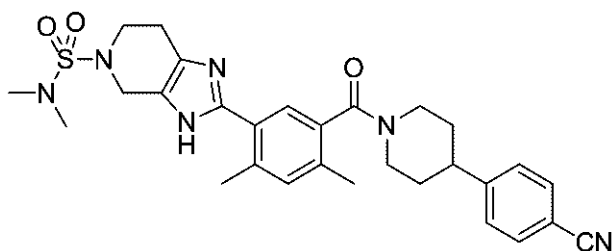
【化 1 3 4 8】



化合物 6. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-2-フルオロベンズニトリル。化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 459 (M+H)⁺.

【0 9 7 2】

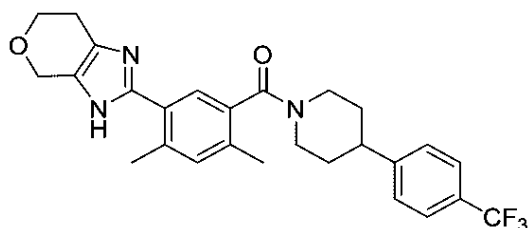
【化 1 3 4 9】



化合物 7. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N,N-ジメチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-スルホンアミド。化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 547 (M+H)⁺.

【0 9 7 3】

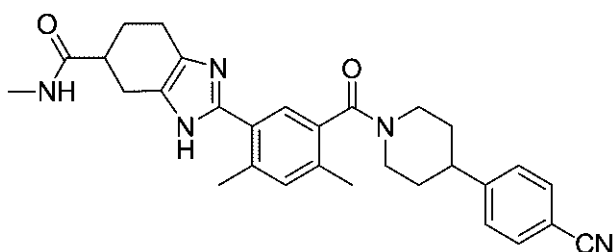
【化 1 3 5 0】



化合物 8. (2,4-ジメチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)フェニル)(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン。化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 484 (M+H)⁺.

【0 9 7 4】

【化 1 3 5 1】



10

20

30

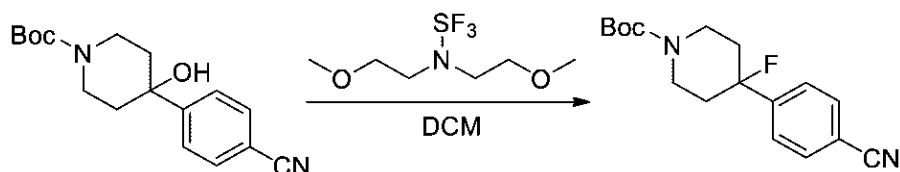
40

50

化合物 9. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボキサミド。化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 496 (M+H)⁺.

【0975】

【化1352】

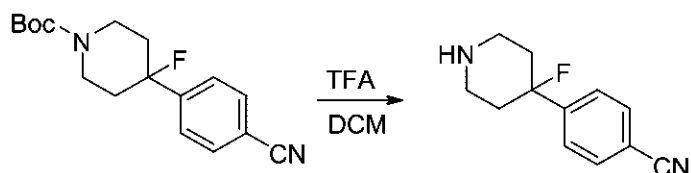


10

化合物 11. 1. 4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。窒素下、-78℃でジクロロメタン (250 mL) 中の化合物 1. 2 (5 g、16.54 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に Deoxo-Fluor (登録商標) (4.4 g、19.89 mmol、1.20 当量) を一滴ずつ添加した。得られた混合物を 1 時間、-78℃で攪拌した。その後、反応混合物を 50 mL の炭酸水素ナトリウム (飽和水溶液) の添加により注意深く失活させ、3×100 mL のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を 150 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:30) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、2.5 g (35%) の表題化合物を白色固体として得た。

【0976】

【化1353】

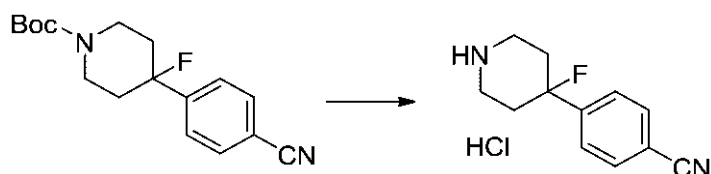


30

化合物 11. 2. 4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DCM (40 mL) 中の化合物 11. 1 (620 mg、1.02 mmol、1.00 当量、50%) の攪拌溶液にトリフルオロ酢酸 (6 g、52.62 mmol、51.66 当量) を一滴ずつ添加した。周囲温度で 2 時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を DCM に溶かし、炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。相を分離し、水性層を 2×50 mL の DCM で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、0.4 g の表題化合物を薄黄色固体として得た。 m/z (ES+) 205 (M+H)⁺.

【0977】

【化1354】



40

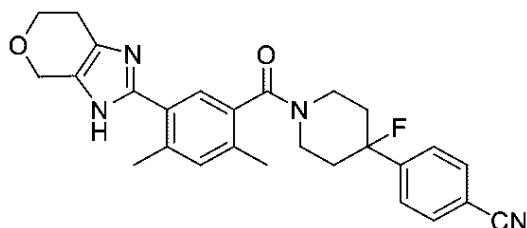
化合物 11. 2 HCl 塩。4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩。化合物 1. 5 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物 1. 4. の代わりに化合物 11. 1 を使用して、表題化合物を調製した。 m/z

50

(ES+) 205 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.55–3.32 (m, 4H), 2.58–2.40 (m, 2H), 2.28–2.22 (m, 2H).

【0978】

【化1355】

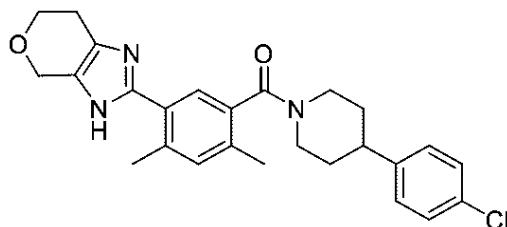


10

化合物11.4-(1-(2,4-ジメチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物1及び2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物1.5の代わりに化合物11.2を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 459 (M+H)⁺.

【0979】

【化1356】

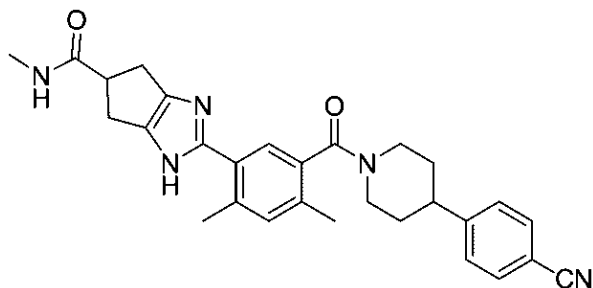


20

化合物12. (4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)(2,4-ジメチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)フェニル)メタノン。化合物1及び2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 450 (M+H)⁺.

【0980】

【化1357】



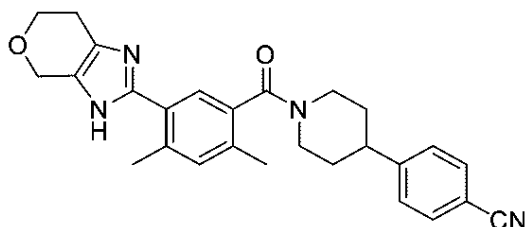
40

化合物13. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド。化合物1及び2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 482 (M+H)⁺.

【0981】

50

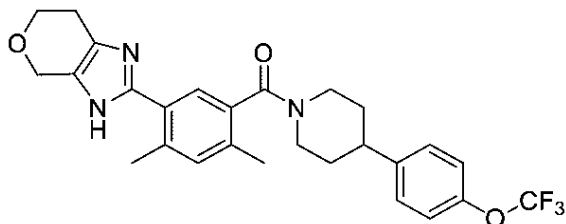
【化1358】



化合物14．4－（1－（2，4－ジメチル－5－（3，4，6，7－テトラヒドロピラノ〔3，4－d〕イミダゾール－2－イル）ベンゾイル）ピペリジン－4－イル）ベンゾニトリル。化合物1及び2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 441 (M+H)⁺。

【0982】

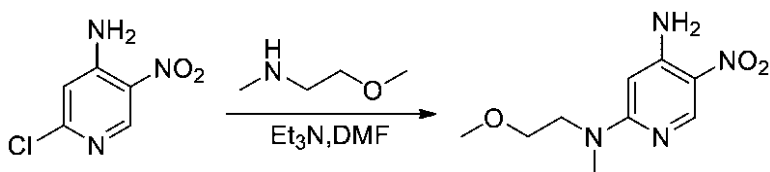
【化1359】



化合物15．（2，4－ジメチル－5－（3，4，6，7－テトラヒドロピラノ〔3，4－d〕イミダゾール－2－イル）フェニル）（4－（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ピペリジン－1－イル）メタノン。化合物1及び2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 500 (M+H)⁺。

【0983】

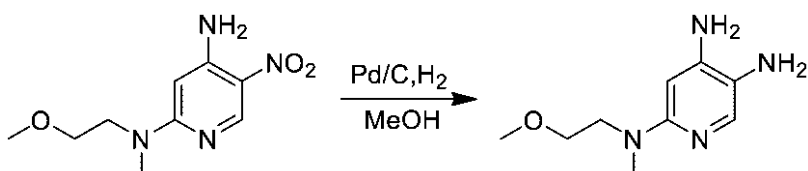
【化1360】



化合物16．1．N²－（2－メトキシエチル）－N²－メチル－5－ニトロピリジン－2，4－ジアミン。DMF（20 mL）中の2－クロロ－5－ニトロピリジン－4－アミン（500 mg、2.88 mmol、1.00当量）、トリエチルアミン（1.167 g、11.53 mmol、4.00当量）及び（2－メトキシエチル）（メチル）アミン（514 mg、5.77 mmol、2.00当量）の溶液をブラストシールドの後ろで密封管中55℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を100 mLの水で希釈し、3×150 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮して、723 mg（粗製）の表題化合物を暗赤色油状物として得た。

【0984】

【化1361】



10

20

30

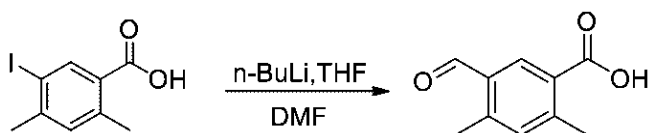
40

50

化合物 16.2. N²-(2-メトキシエチル)-N²-メチルピリジン-2,4,5-トリアミン。メタノール(30 mL)中の化合物 16.1(400 mg、1.77 mmol、1.00 当量)の溶液が入っている丸底フラスコを窒素ガスでパージした。その後、溶液にパラジウム担持炭素(40 mg、10%、60%水)を添加した。フラスコを窒素で更にパージし、その後、雰囲気水を水素に変えた。混合物を室温で、水素を含むバルーン下で4時間攪拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、300 mg(86%)の表題化合物を薄褐色固体として得た。この粗生成物は、不安定であることが判明したので、直ちに使用した。

【0985】

【化1362】



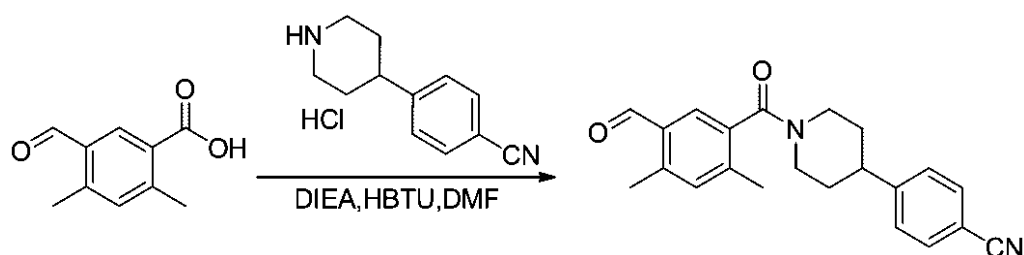
10

化合物 16.3. 5-ホルミル-2,4-ジメチル安息香酸。窒素下、-78℃でテトラヒドロフラン(150 mL)中の5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸(化合物 2.1、5 g、18.11 mmol、1.00 当量)の攪拌溶液にn-BuLi(THF中2.5 M、18 mL、2.50 当量)を一滴ずつ添加した。-78℃で1時間攪拌した後、DMF(5 g、68.4 mmol、3.80 当量)を一滴ずつ添加した。得られた混合物を-78℃で更に0.5時間攪拌し、その後、50 mLの水をゆっくりと添加することによって注意深く失活させた。その後、HCl水溶液(水溶液、6 M)を使用して、pHを約3~4に調整した。混合物を3×200 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。このようにして得た残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10~1:5)をグラジエントで用いて精製して、2.4 g(74%)の表題化合物を白色固体として得た。

20

【0986】

【化1363】



30

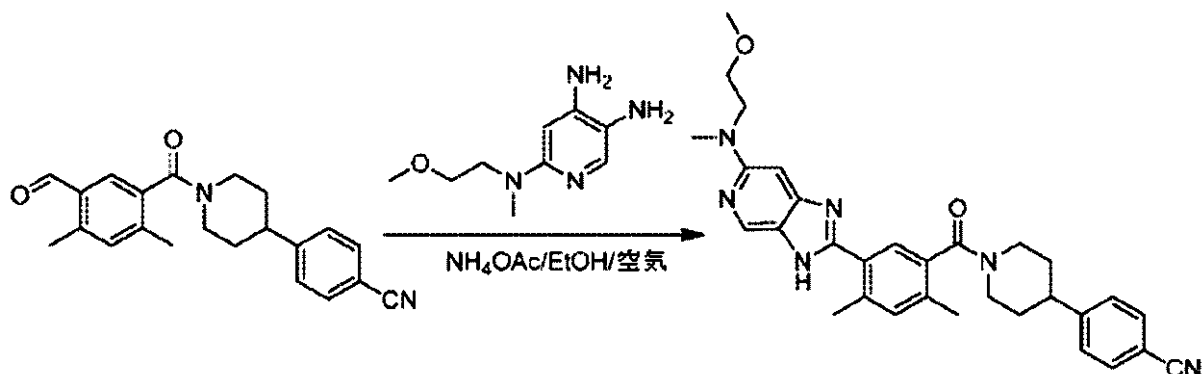
化合物 16.4. 4-(1-(5-ホルミル-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF(15 mL)中の5-ホルミル-2,4-ジメチル安息香酸(化合物 16.3、950 mg、5.33 mmol、1.10 当量)の攪拌溶液に、DIEA(2.48 g、19.19 mmol、4.00 当量)、続いてHBTU(3.67 g、9.68 mmol、2.00 当量)、そして4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1.5、1.07 g、4.80 mmol、1.00 当量)を添加した。一晩、周囲温度で攪拌した後、60 mLの水の添加によって反応を失活させた。得られた混合物を3×150 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10~1:3)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、1.4 g(84%)の表題化合物を褐色油状物として得た。

40

【0987】

50

【化1364】



10

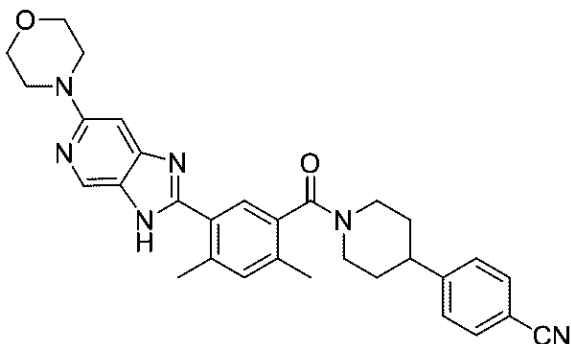
化合物16.4-(1-(5-(6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。エタノール(20mL)中の化合物16.2(300mg、1.53mmol、1.30当量)、化合物16.4(407mg、1.17mmol、1.00当量)及び酢酸アンモニウム(362mg、4.70mmol、4.00当量)の溶液を油浴の中で一晚、70℃で攪拌した。その後、得られた混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10~2:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、約200mgの生成物を得、これを次の条件での分取HPLCによって更に精製した(1#-Pre-HPLC-006(Waters)):カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5μm;移動相、0.05%TFAを含む水とCH₃CN(5.0%CH₃CNを2分間保持、1分間で25.0%に上昇、12分間で55.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇);検出器、UV254/220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、150mg(24%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+)523(M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, CDCl₃):δ 8.57-8.38(m, 1H), 7.78-7.53(m, 4H), 7.34(d, J=7.5Hz, 2H), 7.28-7.12(m, 2H), 5.06-4.88(m, 1H), 3.71(見かけの一重項, 5H), 3.50(s, 3H), 3.41-3.05(m, 4H), 3.01-2.75(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.42 & 2.31(2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.12-1.93(m, 1H), 1.93-1.39(m, 3H)。

20

30

【0988】

【化1365】



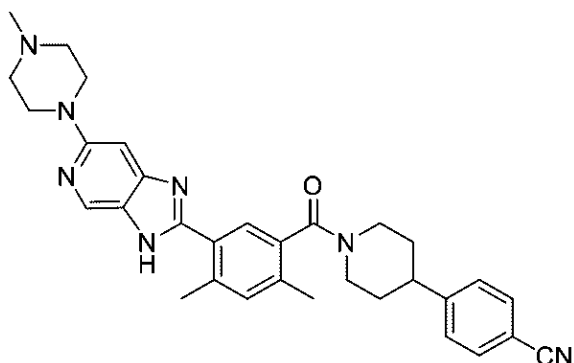
40

化合物17.4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-モルホリノ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物16の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z(ES+)521(M+H)⁺。

【0989】

50

【化1366】



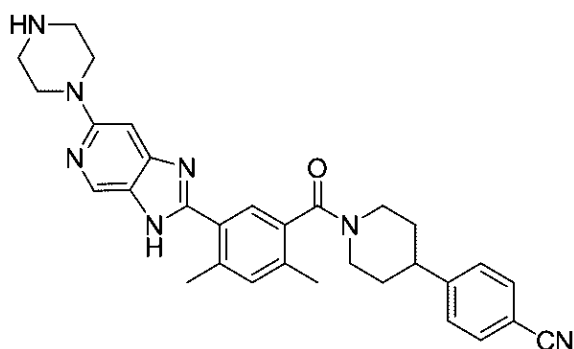
10

化合物18. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物16の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 534 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.73 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.66 & 7.56 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.70-3.37 (m, 3H), 3.37-3.05 (m, 5H), 3.05-1.80 (m, 5H), 2.60 (s, 3H), 2.37 & 2.27 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-CH₃, 3H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.87-2.40 (m, 3H).

20

【0990】

【化1367】

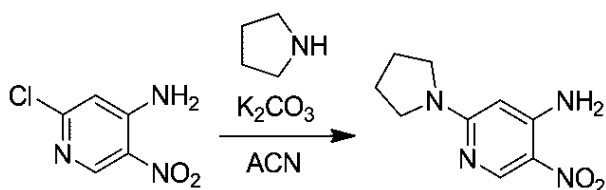


30

化合物19. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-(ピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物16の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 519 (M+H)⁺.

【0991】

【化1368】



40

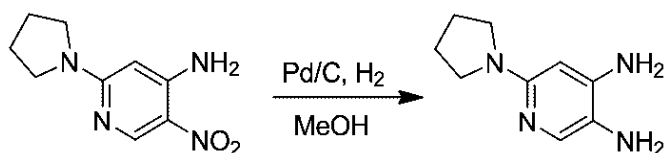
化合物20. 1.5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-アミン。還流冷却器を取り付けた500mLの丸底フラスコに、2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-アミン(2.00g、11.5mmol、1.0当量)、ピロリジン(2.86mL

50

、34.6 mmol、3.0当量)、炭酸カリウム(4.78 g、34.6 mmol、3.0当量)及びアセトニトリル(50 mL)を投入した。混合物を70℃で一晩、窒素下で加熱し、その後、室温に冷却した。黄色固体を濾過によって収集し、アセトニトリル、水、そしてヘキサンで洗浄した。固体を乾燥させて表題化合物を明黄色固体(1.43 g、第一収量)として得た。濾液から溶媒を除去し、水性部分を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空下で除去して、追加の生成物をオレンジ/黄色固体(820 mg、第二収量)として得た。第二収量の生成物を酢酸エチル(3 mL)とともに摩砕し、その後、濾過し、酢酸エチル(2×1 mL)、そしてジエチルエーテル(3 mL)で洗浄して、明黄色固体(751 mg)を得た。得られた5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-アミンの総収量は、2.18 g(91%)であった。 m/z (ES+) 209.1 (M+H)⁺. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.79 (s, 1H), 7.39 (br s, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.40 (br s, 4H), 1.93 (br s, 4H).

【0992】

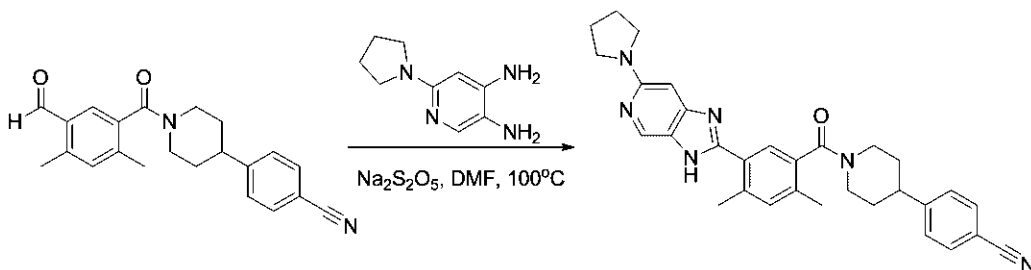
【化1369】



化合物20.2. 6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3,4-ジアミン。100 mLの丸底フラスコに5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-アミン(化合物20.1、800 mg、3.84 mmol、1.0当量)及び炭素担持Pd(10重量% Pd、400 mg、0.38 mmol、0.1当量)を添加した。系を窒素でパージし、メタノール(19 mL)を投入し、続いて水素を充填した。混合物を室温、水素下で4時間攪拌し、その後、窒素でパージした。混合物をセライトに通して濾過し、MeOHで入念に洗浄した。溶媒を真空下で除去して、表題化合物を紫色固体(641 mg、94%)として得た。 m/z (ES+) 179.3 (M+H)⁺. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.27 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.14 (br s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.23-3.13 (m, 4H), 1.91-1.79 (m, 4H).

【0993】

【化1370】

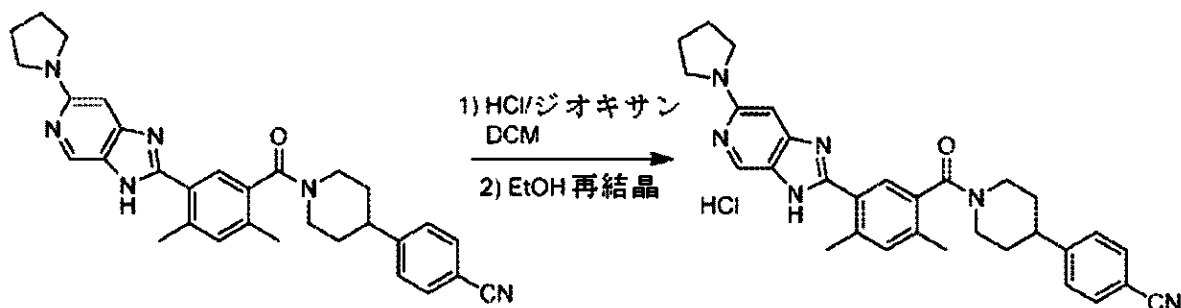


化合物20.4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。100 mLの丸底フラスコに6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3,4-ジアミン(化合物20.2、641 mg、3.60 mmol、1.0当量)、4-(1-(5-ホルミル-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物16.4、1.25 g、3.60 mmol、1.0当量)、二硫酸ナトリウム(890 mg、4.68 mmol、1.3当量)及びDMF(36 mL)を添加した。混合物を100℃、空気下で22時間加熱し、その後、放置して室温に冷却した。水(80 mL)を攪拌溶液に、更なる生成物が沈殿しなくなるまで、ゆっくりと添加した。

固体を濾過し、水（ $2 \times 15 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥すると、褐色固体（ 1.42 g ）になった。濾液を放置すると、その濾液から追加の生成物が沈殿した。これを濾過し、水（ $2 \times 10 \text{ mL}$ ）で洗浄して、オフホワイト固体（ 241 mg ）を得た。上の反応を、説明したまさにその手法及び量で2回繰り返して、追加の生成物を得た（最初の沈殿で 1.26 g の褐色体、加えて、追加の沈殿から 288 mg のオフホワイト固体）。この2回の反応から得た水性濾液を合わせ、 NaHCO_3 水溶液を添加してpHを7に調整した。この水溶液をDCM/2% MeOH（ 300 mL ）で抽出し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、蒸発させて、褐色固体（ 547 mg ）を得た。得られた全ての生成物を合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH）によって精製して、表題化合物を黄色固体として得た（ 2.37 g 、2回の反応の理論収量に基づく 65% ）。 m/z （ ESI^+ ） 505.1 （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 12.41 （br s， 1H ）， 8.52 （s， 1H ）， 7.77 （d， $J = 8.2 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 7.66 & 7.56 （2つのブロードな一重項，アミド回転異性体，ArH， 1H ）， 7.49 （s， $J = 8.2 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 7.29 （s， 1H ）， 6.31 （br s， 1H ）， 4.79 – 4.67 （m， 1H ）， 3.54 – 3.34 （m， 5H ）， 3.17 （見かけの三重項， $J = 11.8$ ， 1H ）， 2.99 – 2.82 （m， 2H ）， 2.63 （s， 3H ）， 2.33 & 2.24 （2つの一重項，アミド回転異性体， ArCH_3 ， 3H ）， 2.03 – 1.87 （m， 5H ）， 1.82 – 1.38 （m， 3H ）。元素分析（ $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O} \cdot 1.3 \text{ H}_2\text{O}$ ， 528.04 ），実測値（計算値），C： 70.66 （ 70.51 ）；H： 6.54 （ 6.60 ）；N： 15.78 （ 15.92 ）。

【0994】

【化1371】

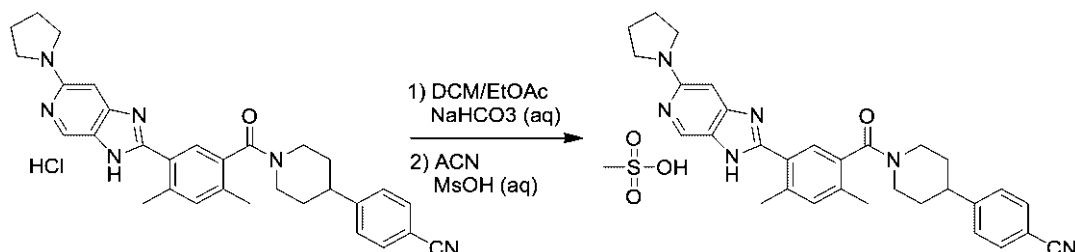


化合物20のHCl塩。4-（1-（2，4-ジメチル-5-（6-（ピロリジン-1-イル）-3H-イミダゾ[4，5-c]ピリジン-2-イル）ベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンズニトリル塩酸塩。4-（1-（2，4-ジメチル-5-（6-（ピロリジン-1-イル）-3H-イミダゾ[4，5-c]ピリジン-2-イル）ベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンズニトリル（化合物20の遊離塩基、 2.31 g 、 4.58 mmol ）が完全に溶解するまで、ジクロロメタン（約 50 mL ）を添加し、その後、ジオキサン中 4 M HCl （ 5 mL 、 20 mmol 、 4.3 当量）を添加した。溶媒を除去し、残留物をDCMに溶解させ、真空下で除去した。えら得た塩酸塩を沸騰エタノール（ 180 mL ）から再結晶させ、放置してゆっくりと室温に冷却した。混合物を室温で一晩放置し、その後、4時間、冷凍器内に置いた。結果として生じた固体を濾過し、冷エタノール（ 25 mL ）、続いてジエチルエーテル（ 25 mL ）で洗浄した。固体を乾燥させて、オフホワイトから薄灰色の固体（ 1.82 g 、 73% ）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 13.59 & 13.46 （2つのブロードな一重項，イミダゾールNH互変異性体， 1H ）， 13.29 （br s， 1H ）， 8.62 （br s， 1H ）， 7.83 & 7.67 （2つの一重項，アミド回転異性体，ArH， 1H ）， 7.78 （d， $J = 7.8 \text{ Hz}$ ， 2H ）， 7.58 – 7.45 （m， 2H ）， 7.37 （s， 1H ）， 6.71 （br s， 1H ）， 4.80 – 4.68 （m， 1H ）， 3.65 – 3.38 （m， 5H ）， 3.25 – 3.12 （m， 1H ），

3.00–2.82 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.37 & 2.27 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.13–2.01 (m, 4H), 1.98–1.87 (m, 1H), 1.82–1.40 (m, 3H). 元素分析 (C₃₁H₃₂N₆O·1.0HCl·2.4H₂O, 584.32), 実測値(計算値), C:63.80 (63.72); H:6.32 (6.52); N:14.25 (14.38).

【0995】

【化1372】



化合物20のMsOH塩。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルメタンスルホン酸塩。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物20のHCl塩、1.82g、3.36mmol)を水(100mL)+飽和NaHCO₃(50mL)に添加し、1:1 DCM/EtOAc(500mL)+MeOH(25mL)で抽出した。全ての生成物が完全に溶解したら、層を分離し、水性部分を追加の1:1 DCM/EtOAc(100mL)で抽出した。合わせた有機部分を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、薄黄色粉末(1.68g、3.33mmol)を得た。この遊離塩基材料を高温アセトニトリル(10mL)に溶解させ、その後、1.0Mメタンスルホン酸水溶液(3.33mL、3.33mmol、1.0当量)を添加し、十分に混合した。追加の水(6mL)を添加し、混合物を凍結させ、凍結乾燥機で乾燥させて、黄色粉末(1.99g、99%)を得た。 m/z (ES+) 505.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.29 (br s, 1H), 13.10 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 & 7.64 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArH, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.80–4.68 (m, 1H), 3.65–3.38 (m, 5H), 3.26–3.12 (m, 1H), 3.01–2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.37 & 2.27 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12–2.00 (m, 4H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.82–1.39 (m, 3H). 元素分析 (C₃₁H₃₂N₆O·1.0MsOH·1.7H₂O, 631.36), 実測値(計算値), C:60.96 (60.88); H:6.14 (6.29); N:13.21 (13.31); S:5.08 (5.08).

【0996】

10

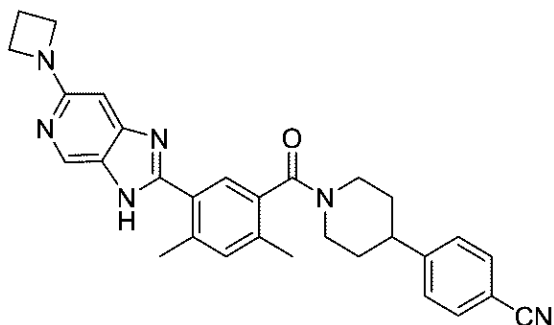
20

30

40

50

【化 1 3 7 3】

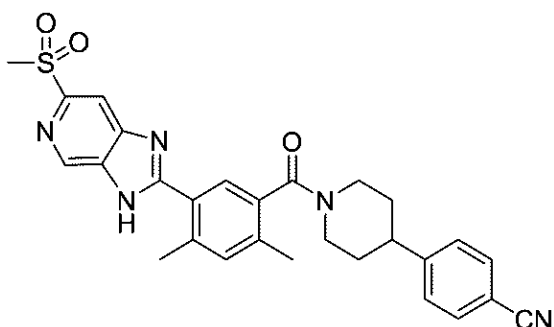


10

化合物 21. 4-(1-(5-(6-(アゼチジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 491 (M+H)⁺.

【0997】

【化 1 3 7 4】



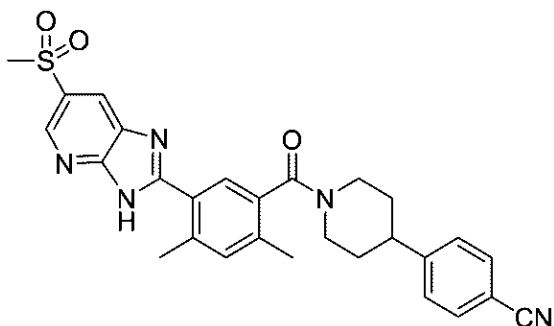
20

化合物 22. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 514 (M+H)⁺.

30

【0998】

【化 1 3 7 5】



40

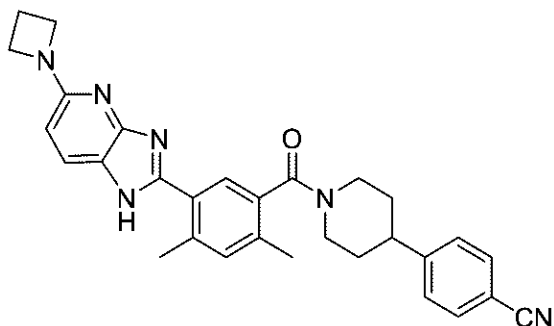
化合物 23. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-(メチルスルホニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+D₂O): δ 8.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.66 & 7.56 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H)

50

, 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 4.76–4.63 (m, 1H), 3.57–3.38 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.28–3.13 (m, 1H), 3.03–2.85 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.35 & 2.27 (2つの一重項, アミド回転異性体, $Ar-CH_3$, 3H), 2.00–1.85 (m, 1H), 1.85–1.32 (m, 3H)。

【0999】

【化1376】



10

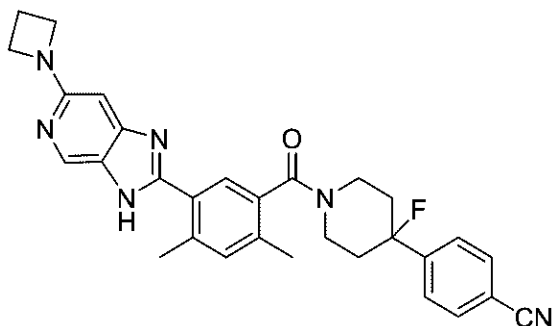
化合物24.4-(1-(5-(5-(アゼチジン-1-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物16の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、2-クロロ-5-ニトロピリジン-4-アミン及び(2-メトキシエチル)(メチル)アミンの代わりに、それぞれ、6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン及びアゼチジン塩酸塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 491 ($M+H$)⁺. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.70–7.42 (m, 6H), 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.90 (m, 1H, 溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 4.32 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.48及び2.38 (2つの一重項, アミド回転異性体, $ArCH_3$, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.96–1.68 (m, 4H)。

20

30

【1000】

【化1377】



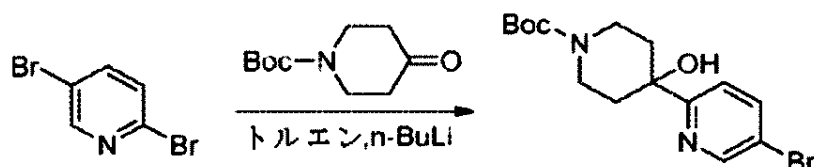
40

化合物25.4-(1-(5-(6-(アゼチジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物16の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物1.5の代わりに化合物11.2を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 509 ($M+H$)⁺。

【1001】

50

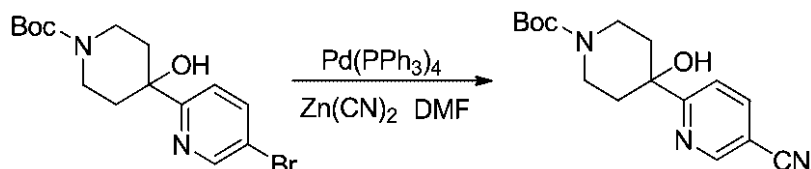
【化1378】



化合物26.1. 4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。窒素下、 -78°C でトルエン(1000mL)中の2,5-ジブロモピリジン(10g、42.19mmol、1.00当量)の攪拌溶液に $n\text{-BuLi}$ (18mL、トルエン中2.5M)一滴ずつ添加した。 -78°C で1時間後、トルエン(200mL)中の4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10g、50.25mmol、1.19当量)の溶液を攪拌しながら一滴ずつ添加した。 -78°C で更に2時間攪拌した後、300mLの水の添加によって注意深く反応を失活させた。得られた混合物を $3 \times 500\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を $1 \times 300\text{mL}$ のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:100~1:5)を用いて、残留物を精製して、6.5g(42%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1002】

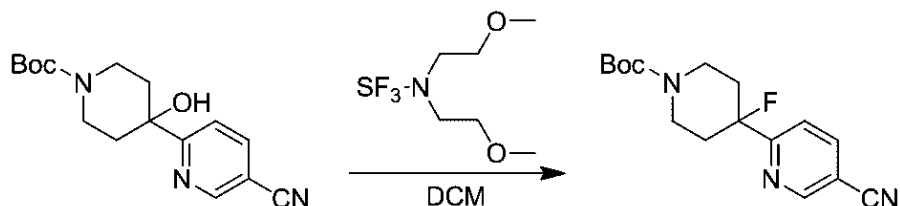
【化1379】



化合物26.2. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。DMF(50mL)中の4-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物26.1、1g、2.80mmol、1.00当量)、シアン化亜鉛(400mg、3.42mmol、1.22当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200mg、0.17mmol、0.06当量)の混合物を窒素下で2時間、 100°C で攪拌した。室温に冷却した後、300mLの FeSO_4 (飽和水溶液)の注意深い添加によって反応を失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1M FeSO_4 、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を $2 \times 100\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を $1 \times 100\text{mL}$ のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:100~1:4)を用いて、残留物を精製して、0.5g(58%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1003】

【化1380】

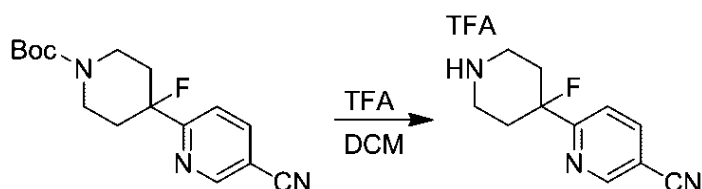


化合物26.3. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1

ーカルボン酸 *tert*-ブチル。窒素下、 -78°C でジクロロメタン (50 mL) 中の 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 26.2、1 g、3.13 mmol、1.00 当量、95%) の溶液に、ジクロロメタン (10 mL) 中のビス(2-メトキシエチル) アミノ硫黄トリフルオリド (830 mg、3.75 mmol、1.20 当量) の溶液を 1 分間の間に一滴ずつ添加した。得られた混合物を 1 時間、 -78°C で撹拌した。その後、水を 1 滴ずつ添加することによって注意深く反応を失活させ、 $2 \times 20\text{ mL}$ の炭酸水素ナトリウム (水溶液)、続いて $3 \times 20\text{ mL}$ のブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:10) を用いて、粗製残留物を精製して、0.38 g (38%) の表題化合物を白色固体として得た。

【1004】

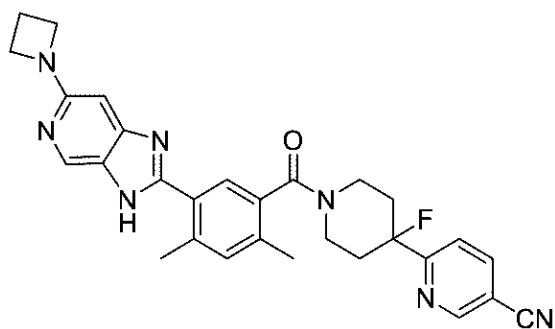
【化1381】



化合物 26.4.6 - (4-フルオロピペリジン-4-イル) ニコチノニトリルトリフルオロ酢酸塩。ジクロロメタン (20 mL) 中の 4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 26.3、1 g、3.11 mmol、1.00 当量、95%) の撹拌溶液に TFA (3.75 g、32.89 mmol、10.57 当量) を一滴ずつ添加した。1 時間、 25°C で撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮して、0.5 g の表題化合物を褐色油状物として得た。

【1005】

【化1382】



化合物 26.6 - (1-(5-(6-(アゼチジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル) ニコチノニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 1.5 の代わりに化合物 26.4 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 509 (M+H)⁺。

【1006】

10

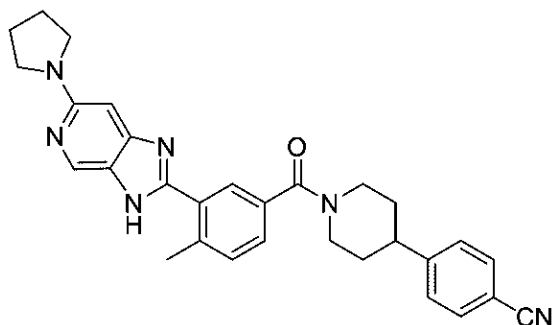
20

30

40

50

【化 1 3 8 3】

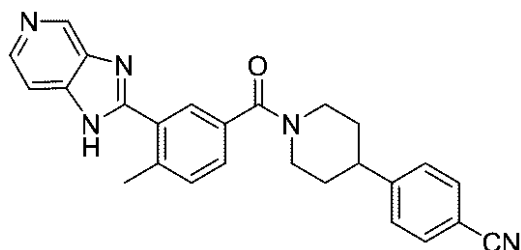


10

化合物 27. 4-(1-(4-メチル-3-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸の代わりに3-ブロモ-4-メチル安息香酸を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 491 (M+H)⁺.

【1007】

【化 1 3 8 4】



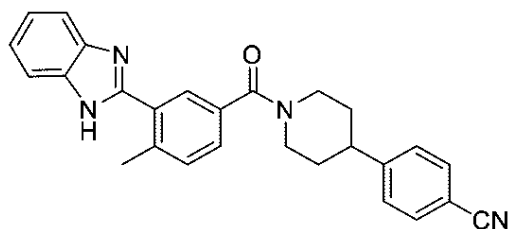
20

化合物 28. 4-(1-(3-(1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 及び 27 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 422 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.35 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73-7.58 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 約 4.9 (1H, 水のピークにより部分的に不明瞭), 4.06-3.87 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.11-1.63 (m, 4H).

30

【1008】

【化 1 3 8 5】



40

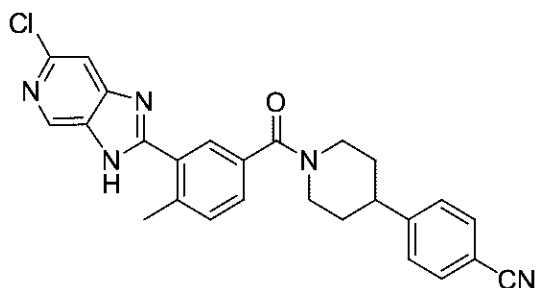
化合物 29. 4-(1-(3-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 及び 27 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 421 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.87-7.77 (m, 3H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.60-7.47 (m, 4H), 約 4.85 (1H, 水のピークにより部分的に不明瞭), 4.0

50

4-3.89 (m, 1H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.11-1.69 (m, 4H).

【1009】

【化1386】

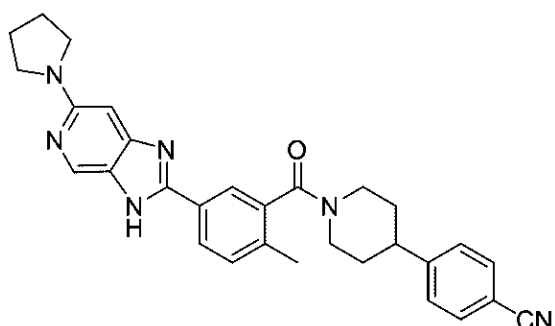


10

化合物30. 4-(1-(3-(6-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物16及び27の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 456 (M+H)⁺.

【1010】

【化1387】



20

化合物31. 4-(1-(2-メチル-5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物16の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸(化合物2.1)の代わりに5-ブロモ-2-メチル安息香酸を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 491 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.63 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01 & 7.91 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 7.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 5H), 3.30-3.13 (m, 1H), 3.07-1.85 (m, 2H), 2.39 & 2.29 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-CH₃, 3H), 2.10-1.89 (m, 5H), 1.87-1.40 (m, 3H).

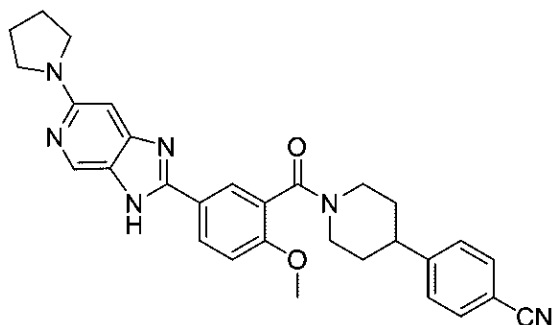
30

40

【1011】

50

【化 1 3 8 8】

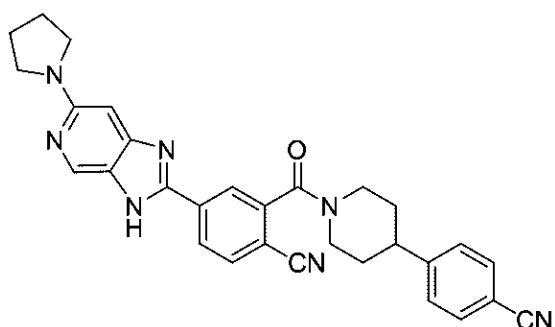


10

化合物 32. 4-(1-(2-メトキシ-5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 507 (M+H)⁺.

【1012】

【化 1 3 8 9】

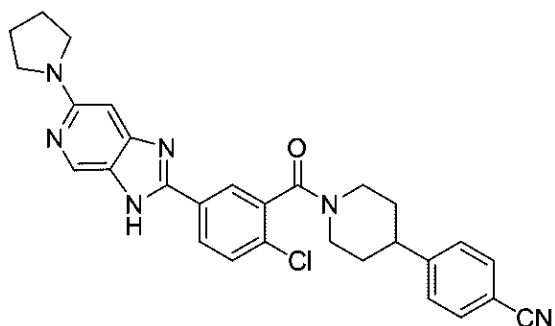


20

化合物 33. 2-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 502 (M+H)⁺.

【1013】

【化 1 3 9 0】



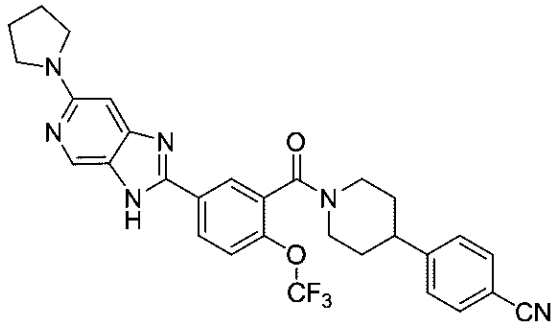
40

化合物 34. 4-(1-(2-クロロ-5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 511 (M+H)⁺.

【1014】

50

【化 1 3 9 1】

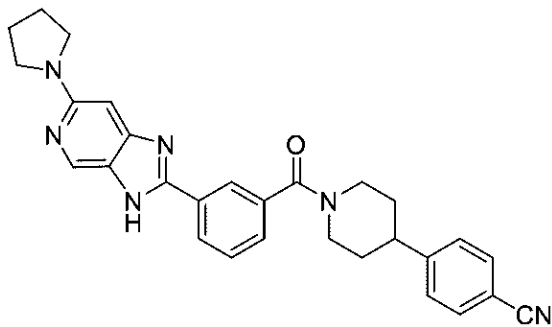


10

化合物 35. 4-(1-(5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 561 (M+H)⁺。

【1015】

【化 1 3 9 2】



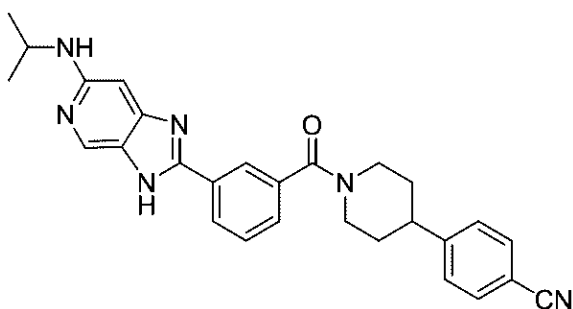
20

化合物 36. 4-(1-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 477 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.44 (s, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 7.77-7.63 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 約 4.85 (1H, 水のピークにより部分的に不明瞭), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 4H), 約 3.4 (1H, メタノール溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.95 (m, 3H)。

30

【1016】

【化 1 3 9 3】



40

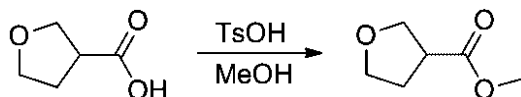
化合物 37. 4-(1-(3-(6-(イソプロピルアミノ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合

50

物 16 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 465 (M+H)⁺.

【1017】

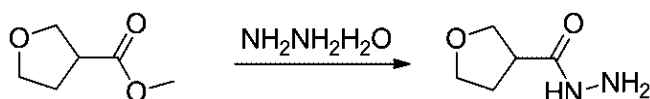
【化1394】



化合物 38.1. テトラヒドロフラン-3-カルボン酸メチル。メタノール (40 mL) 中のテトラヒドロフラン-3-カルボン酸 (540 mg、4.65 mmol、1.00 当量) 及び TsOH (10 mg、0.06 mmol、0.01 当量) の溶液を油浴の中で 66 °C で攪拌した。16 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を 10 mL のエーテルに溶解させ、1 × 20 mL の NaHCO₃ (飽和水溶液)、続いて 3 × 20 mL のブラインで洗浄し、減圧下で濃縮して、0.40 g (66 %) の表題化合物を無色油状物として得た。

【1018】

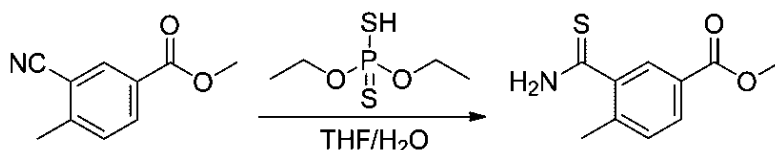
【化1395】



化合物 38.2. テトラヒドロフラン-3-カルボヒドラジド。丸底フラスコにヒドラジン水和物 (20 mL) を入れた。これにテトラヒドロフラン-3-カルボン酸メチル (化合物 38.1、390 mg、3.00 mmol、1.00 当量) を攪拌しながら 1 滴ずつ添加した。得られた混合物を油浴の中で 50 °C で攪拌した。3 時間後、反応混合物を濃縮し、減圧下で乾燥させて、0.29 g (74 %) の表題化合物を無色油状物として得た。

【1019】

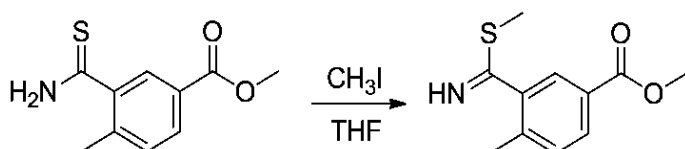
【化1396】



化合物 38.3. 3-カルバモチオイル-4-メチル安息香酸メチル。THF/H₂O (40 mL) 中の 3-シアノ-4-メチル安息香酸メチル (化合物 1.7、880 mg、5.02 mmol、1.00 当量) 及びジチオリン酸 O,O'-ジエチル (1.41 g、8.29 mmol、1.50 当量) の溶液を 80 °C で攪拌した (警告：著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである)。3 時間後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留水性相を 3 × 20 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、0.85 g (79 %) の表題化合物を薄黄色固体として得た。

【1020】

【化1397】

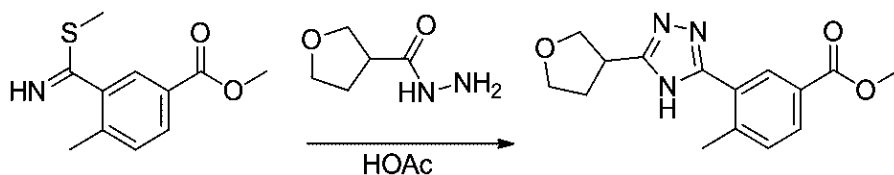


化合物 38.4. 3-(イミノ(メチルチオ)メチル)-4-メチル安息香酸メチル。テトラヒドロフラン (30 mL) 中の 3-カルバモチオイル-4-メチル安息香酸メチル (

化合物 38.3、2.10 g、9.85 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液にヨードメタン (2.8 g、19.73 mmol、2.00 当量) を一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で攪拌した。3 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を真空下で乾燥させて、1.6 g (73%) の表題化合物を薄黄色固体として得た。

【1021】

【化1398】

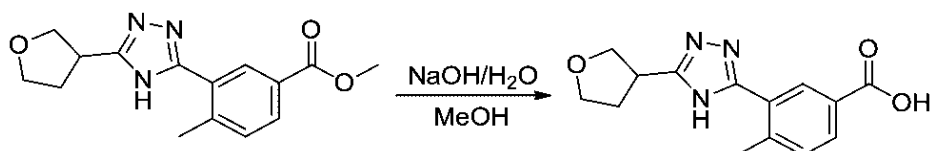


10

化合物 38.5、4-メチル-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸メチル。AcOH (30 mL) 中のテトラヒドロフラン-3-カルボヒドラジド (化合物 38.2、195 mg、1.50 mmol、1.50 当量) 及び化合物 38.4 (223 mg、1.00 mmol、1.00 当量) の溶液を 80℃ で攪拌した。4 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を高真空下で乾燥させて、153 mg (53%) の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1022】

【化1399】

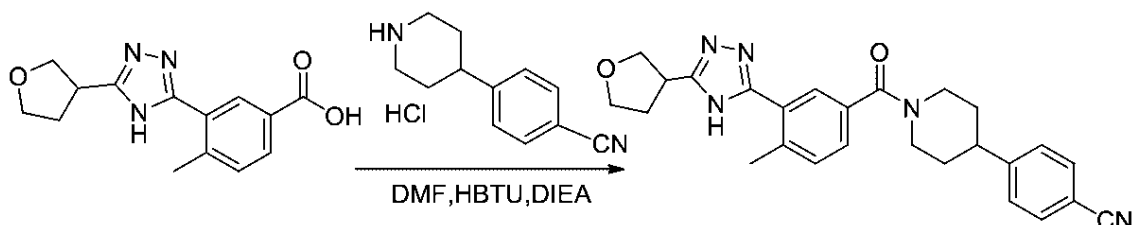


20

化合物 38.6、4-メチル-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。メタノール (20 mL) 中の化合物 38.5 (57 mg、0.20 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に水酸化ナトリウム (水溶液、1 M、0.2 mL) を一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で攪拌した。4 時間後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留水性層を 2 × 20 mL の酢酸エチルで洗浄した。その後、水性相の pH を塩化水素 (水溶液、1 M) で 4 に調整し、結果として生じた固体を濾過によって収集し、乾燥させて、23 mg (42%) の表題化合物を薄黄色固体として得た。

【1023】

【化1400】



40

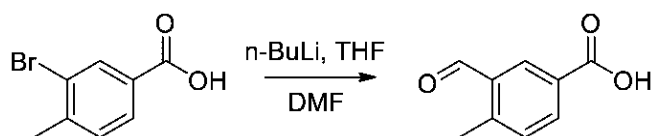
化合物 38.4-(1-(4-メチル-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。DMF (20 mL) 中の化合物 38.6 (137 mg、0.50 mmol、1.00 当量)、HBTU (228 mg、0.60 mmol、1.20 当量)、DIEA (162 mg、1.25 mmol、2.50 当量) 及び 4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (1.5、111 mg、0.50 mmol、1.00 当量) の混合物を室温で攪拌した。1 時間後、20 mL の水の添加によって反応を失活させ、得られた混合物を 3 × 20 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄

50

)、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル(1:100~1:3)を用いて、残留物を精製して、35mg(16%)の表題化合物を褐色固体として得た。 m/z (ES+) 442 (M+H)⁺。

【1024】

【化1401】

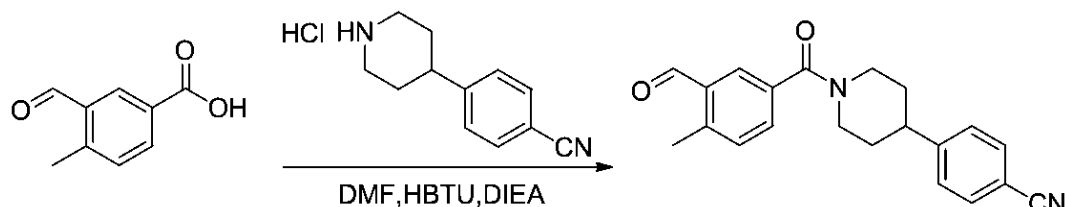


10

化合物39.1. 3-ホルミル-4-メチル安息香酸。窒素下、 -78°C でテトラヒドロフラン(30mL)中の3-ブロモ-4-メチル安息香酸(2.14g、10.00mmol、1.00当量)の攪拌溶液に $n\text{-BuLi}$ (10mL、THF中2.5M、2.50当量)を一滴ずつ添加した。1時間、 -70°C 未満で攪拌した後、DMF(5mL)をゆっくりと添加した。得られた溶液をゆっくりと室温に温め、1時間攪拌した。50mLの水をゆっくりと添加することによって注意深く反応を失活させた後、HCl水溶液(6M)を使用して、pHを約3~4に調整した。得られた混合物を $2 \times 50\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1.6g(98%)の表題化合物を黄色固体として得た。

【1025】

【化1402】

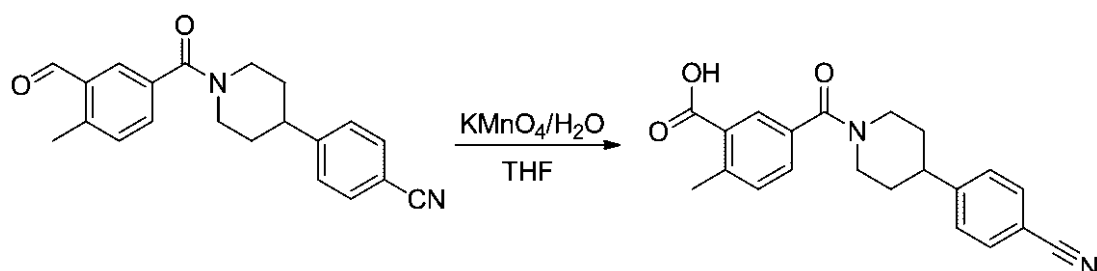


20

化合物39.2. 4-(1-(3-ホルミル-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の3-ホルミル-4-メチル安息香酸(化合物39.1、660mg、4.02mmol、1.00当量)、HBTU(2g、5.28mmol、1.30当量)の混合物を室温で攪拌した。1時間後、4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(1.5、890mg、4.01mmol、1.00当量)及びDIEA(1.03g、7.98mmol、2.00当量)を添加した。得られた混合物を5時間、室温で攪拌し、その後、一晚、 60°C で攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を100mLのEtOAcで希釈し、 $2 \times 50\text{mL}$ の NH_4Cl (飽和水溶液)、続いて $2 \times 50\text{mL}$ の炭酸水素ナトリウム(飽和水溶液)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1g(75%)の表題化合物を褐色油状物として得た。

【1026】

【化1403】



30

40

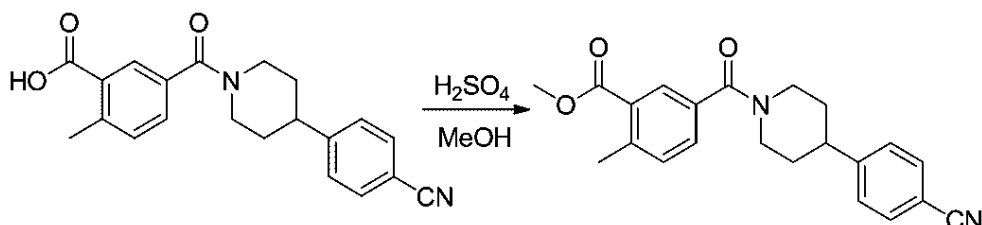
化合物39.3. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2

50

ーメチル安息香酸。THF (5 mL) 中の 4-(1-(3-ホルミル-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル (化合物 39.2、600 mg、1.81 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に水 (10 mL) 中の KMnO_4 (1 g) の溶液を一滴ずつ添加した。得られた混合物を油浴の中で一晩、60°C で攪拌した。周囲温度に冷却した後、固体を濾過によって除去し、水酸化ナトリウム (水溶液、1 M) で濾液の pH を ≥ 10 に調整した。得られた混合物を 20 mL の酢酸エチルで洗浄した。その後、1 M HCl 水溶液を利用して、水性層の pH を約 4 に調整した。得られた水性相を 2×100 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、500 mg (80%) の表題化合物を薄黄色油状物として得た。

【1027】

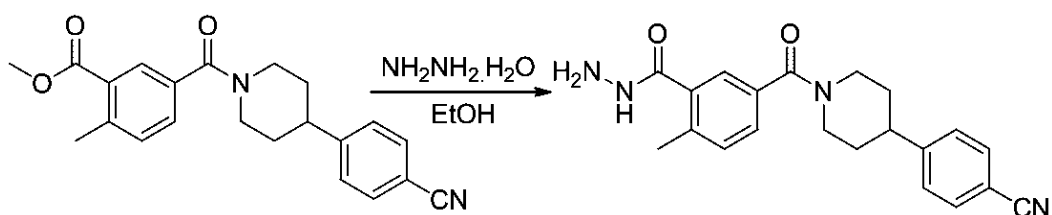
【化1404】



化合物 39.4.5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル安息香酸メチル。メタノール (50 mL) 中の 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル安息香酸 (化合物 39.3、1.392 g、4.00 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に硫酸 (784 mg、7.99 mmol、2.00 当量) を一滴ずつ添加した。得られた混合物を一晩、油浴の中で加熱して還流させた。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物を 20 mL の EtOAc で希釈し、 1×100 mL の飽和炭酸水素ナトリウム (水溶液)、続いて 1×100 mL のブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、1.303 g (90%) の表題化合物を白色固体として得た。

【1028】

【化1405】



化合物 39.5.5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルベンゾヒドラジド。エタノール (50 mL) 中の化合物 39.4 (1.503 g、4.15 mmol、1.00 当量) 及びヒドラジン水和物 (10 mL) の溶液を油浴の中で還流させながら加熱した。2 時間後、混合物を減圧下で濃縮し、残留物を 20 mL の EtOAc に溶解させた。得られた混合物を 1×50 mL の H_2O 、そして 1×50 mL のブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で濃縮して、1.353 g (90%) の表題化合物を白色固体として得た。

【1029】

10

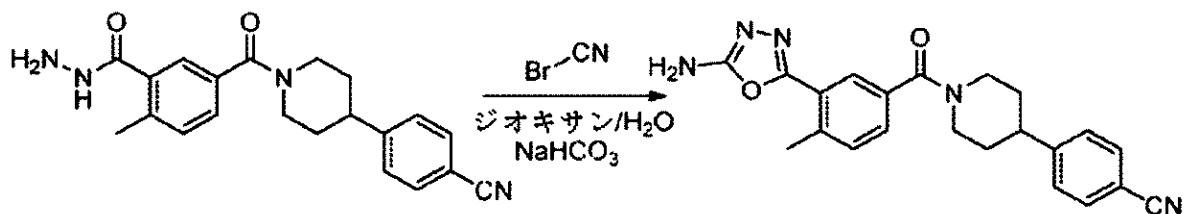
20

30

40

50

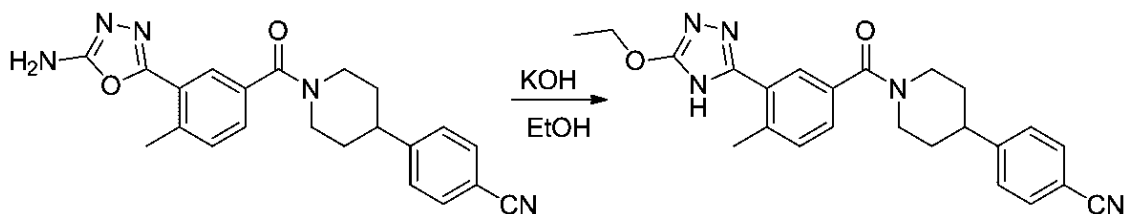
【化1406】



化合物39.6.4-(1-(3-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。ジオキサン／
H₂O (1:1) (50 mL) 中の化合物39.5 (380 mg、1.05 mmol、1.00 当量) 及び炭酸水素ナトリウム (105.8 mg、1.26 mmol、1.20 当量) の混合物を室温で撹拌した。5分後、臭化シアン (212 mg、2.00 mmol、2.00 当量) を添加した。得られた混合物を3時間、室温で撹拌した。得られた溶液を3時間、室温で撹拌し、その後、30 mL の FeSO₄ (飽和水溶液) で失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく撹拌し、その後、セライトに通して濾過し、1 M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を2×50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を2×50 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、397 mg (98%) のオフホワイト固体を得た。

【1030】

【化1407】



化合物39.4-(1-(3-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。エタノール (25 mL) 中の化合物39.6 (397 mg、1.02 mmol、1.00 当量) 及び水酸化カリウム (287 mg、5.12 mmol、5.00 当量) の混合物を一晩、還流させながら加熱した。反応混合物を水浴で室温に冷却した後、酢酸で pH を約7に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、水で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル (1:5~1:0) を用いて、粗製残留物を精製した。生成物を次の条件での分取 HPLC によって更に精製した (1#-Pre-HPLC-006 (Waters)) : カラム、SunFire Prep C18、5 μm、19×150 mm ; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH₃CN (5.0% CH₃CN を2分間保持、1分間で30.0%に上昇、12分間で59.0%に上昇、2分間で100.0%に上昇) ; 検出器、UV254/220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、51.9 mg (12%) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 416 (M+H)⁺。

【1031】

10

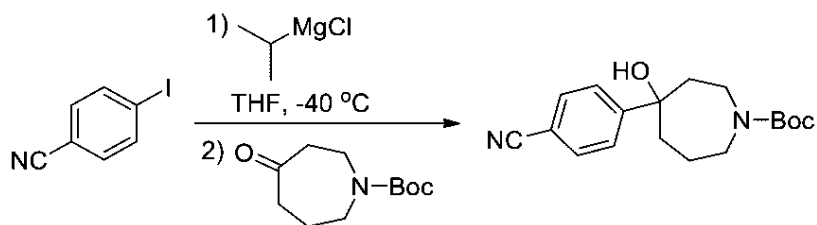
20

30

40

50

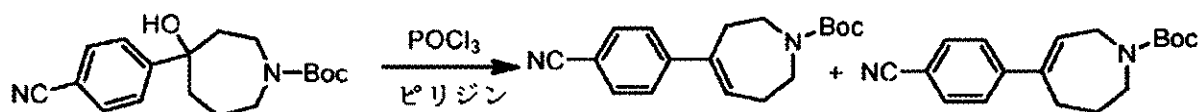
【化1408】



化合物40.1. 4-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル。THF (3 mL) 中の4-ヨードベンゾニトリル (510 mg、2.22 mmol、1.1当量) の溶液を10 mLの丸底フラスコに添加し、系を窒素でパージした。混合物を-40 °Cに冷却し、その後、塩化イソプロピルマグネシウム (THF 中2.0 M 溶液1.16 mL、2.32 mmol、1.15当量) を20分かけて一滴ずつ添加した。得られた混合物を-40 °Cで2時間攪拌し、その後、THF (0.5 mL) 中の4-オキシアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル (431 mg、2.02 mmol、1.0当量) を15分かけて一滴ずつ添加した。得られた混合物を-40 °Cで1時間攪拌し、その後、酢酸エチル (15 mL) に入れて希釈し、0.2 M HCl (10 mL)、0.1 M HCl (5 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (5 mL)、次いでブライン (5 mL) で洗浄した。有機部分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留ケトン及びアルドール副生成物を除去するために、残留物アセトニトリル (3 mL) に溶解させ、その後、ヒドラジン (0.2 mL) を添加し、60 °Cで4時間加熱した。混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL)、続いて0.5 M リン酸 (3 × 20 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム (10 mL)、そしてブライン (10 mL) で洗浄した。有機部分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。残留物をシリカカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、表題化合物をピンク色油状物として得た。これは、放置すると凝固した (303 mg、47%)。m/z (ES+) 317 (M+H)⁺.

【1032】

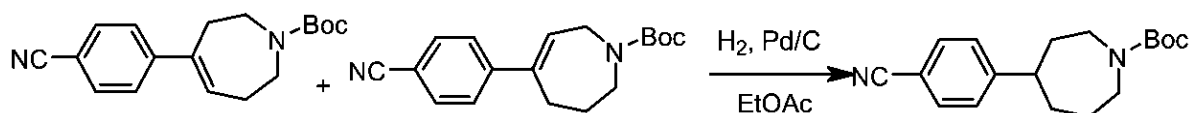
【化1409】



化合物40.2. 4-(4-シアノフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボン酸tert-ブチル及び5-(4-シアノフェニル)-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボン酸tert-ブチル。4-(4-シアノフェニル)-4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル (化合物40.1、200 mg、0.63 mmol、1.0当量) が入っているバイアルに、ピリジン (3 mL) 及びオキシ塩化リン (438 µL、4.7 mmol、7.5当量) を添加し、混合物を室温で45時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をDCM (5 mL) に溶解させ、水 (10 mL) で洗浄した。水性層をDCM (5 mL) で抽出し、合わせた有機部分を飽和炭酸水素ナトリウム (2 × 10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、混合物の表題化合物を淡黄色油状物として得た (167 mg、89%)。m/z (ES+) 299 (M+H)⁺.

【1033】

【化1410】



化合物 40.3. 4-(4-シアノフェニル)アゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル。4-(4-シアノフェニル)-2,3,6,7-テトラヒドロ-1*H*-アゼピン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル及び5-(4-シアノフェニル)-2,3,4,7-テトラヒドロ-1*H*-アゼピン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(化合物 40.2、167 mg、0.56 mmol)の混合物が入っている25 mLの丸底フラスコに10%パラジウム担持炭素(40 mg)及び酢酸エチル(6 mL)を添加した。系を窒素でパージし、その後、水素を充填し、室温で攪拌した。系を窒素でパージした後、混合物をセライトに通して濾過し、濾液を濃縮した。残留物を分取TLCによって精製して、無色のろう(77 mg、45%)を得た。 m/z (ES+) 245 (Mマイナス*tert*-ブチル+H)⁺。

【1034】

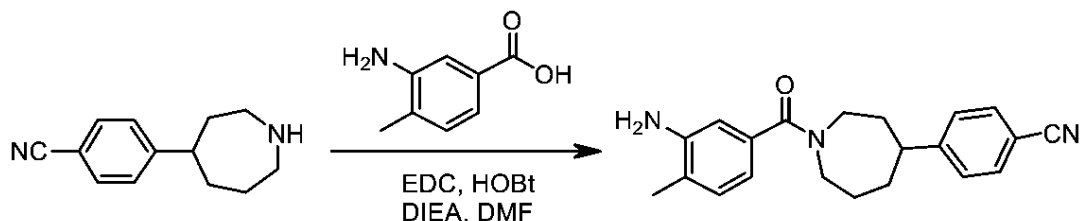
【化1411】



化合物 40.4. 4-(アゼパン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(4-シアノフェニル)アゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(化合物 40.3、77 mg、0.257 mmol、1.0当量)が入っているバイアルにDCM(500 μ L)及びトリフルオロ酢酸(198 μ L、2.57 mmol、10当量)を添加し、混合物を90分間、通気攪拌した。混合物を酢酸エチル(5 mL)に入れて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(5 mL)で洗浄した。水性部分をpH10~11に調整し、残存する生成物がなくなるまで、更なる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機部分を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た(51 mg、理論収量)。 m/z (ES+) 201 (M+H)⁺。

【1035】

【化1412】



化合物 40.5. 4-(1-(3-アミノ-4-メチルベンゾイル)アゼパン-4-イル)ベンゾニトリル。4 mLのバイアルに3-アミノ-4-メチル安息香酸(27 mg、0.18 mmol、1.0当量)、4-(アゼパン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 40.4、40 mg、0.2 mmol、1.1当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(39 mgの20重量% H_2O 、0.23 mmol、1.3当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(44 mg、0.23 mmol、1.3当量)、DMF(1 mL)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(93 μ L、0.54 mmol、3.0当量)を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、その後、酢酸エチル(10 mL)に入れて希釈し、ブライン(10 mL)で洗浄した。水性部分を酢酸エチル(3 mL)で抽出し、合わせた有機部分をブライン(10 mL)、1M NaH_2PO_4 (5 mL)、そしてブライン(10 mL)で洗浄した。有機部分を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物を褐色固体として得た(45 mg、74%)。 m/z (ES+) 334 (M+H)⁺。

【1036】

10

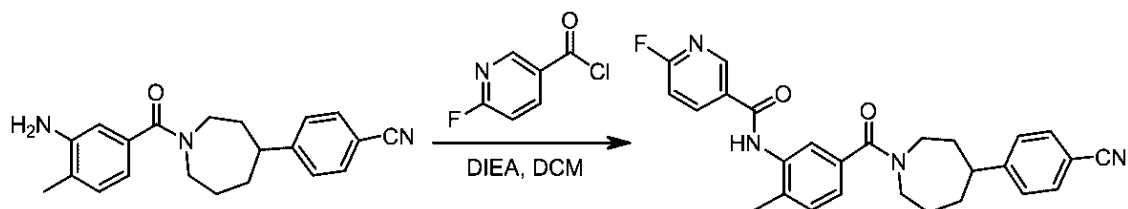
20

30

40

50

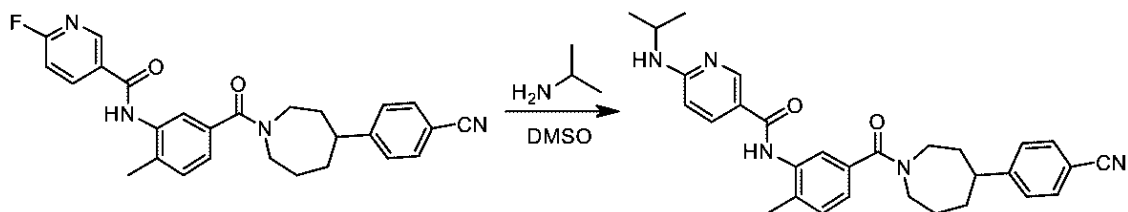
【化 1 4 1 3】



化合物 40.6. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)アゼパン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-6-フルオロニコチンアミド。4-(1-(3-アミノ-4-メチルベンゾイル)アゼパン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 40.5、44 mg、0.13 mmol、1.0 当量)が入っている 4 mL のバイアルにジクロロメタン(1 mL)及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン(35 μ L、0.20 mmol、1.5 当量)を添加した。ジクロロメタン(1 mL)中の 6-フルオロニコチノイルクロリド(22 mg、0.14 mmol、1.05 当量)の溶液を約 2 分かけて一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で 19 時間攪拌し、その後、ジクロロメタン(5 mL)で希釈し、1 M NaH_2PO_4 (3 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(3 mL)、そしてブライン(3 mL)で洗浄した。有機部分を乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、濃縮して、表題化合物を褐色のろうとして得た(64 mg、理論収量)。m/z (ES+) 457 (M+H)⁺。

【1037】

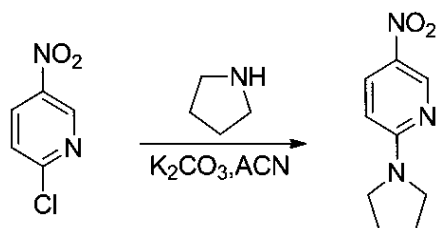
【化 1 4 1 4】



化合物 40.7. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)アゼパン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド。N-(5-(4-(4-シアノフェニル)アゼパン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-6-フルオロニコチンアミド(化合物 40.6、61 mg、0.13 mmol)が入っているバイアルにジメチルスルホキシド(1 mL)及びイソプロピルアミン(1 mL)を添加した。混合物を 35 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間、その後、室温で 16 時間、続いて 35 $^{\circ}\text{C}$ で更に 4 時間攪拌した。過剰のイソプロピルアミンを真空下で除去し、残存溶液を分取 HPLC によって精製して、生成物をオフホワイト粉末として得た(TFA 塩、39 mg、49%)。m/z (ES+) 496 (M+H)⁺。

【1038】

【化 1 4 1 5】

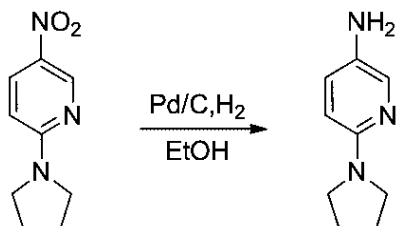


化合物 41.1. 1-(5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン)。CH₃CN(20 mL)中の 2-クロロ-5-ニトロピリジン(1.58 g、10.00 mmol、1.00 当量)、ピロリジン(710 mg、10.00 mmol、1.00 当量)及び炭酸カ

リウム (2.76 g、20.00 mmol、2.00 当量) の混合物を油浴の中で 60℃ で攪拌した。2 時間後、反応混合物を放置して周囲温度にした。固体を濾過して除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を 1 × 20 mL の石油エーテルとともに摩砕して、1.8 g (93%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【1039】

【化1416】



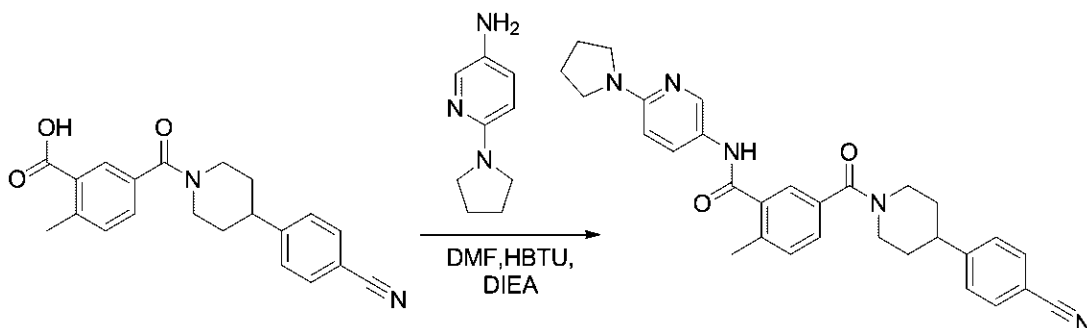
10

化合物 41.2.6 - (ピロリジン-1-イル) ピリジン-3-アミン。エタノール (30 mL) 中の 5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル) ピリジン (化合物 40.1、1.93 g、10.00 mmol、1.00 当量) の溶液が入っている丸底フラスコを窒素でパージした。パラジウム担持炭素 (0.4 g、10%、60% 水) を添加した。系を窒素で更にパージした後、雰囲気水を水素に変え、得られた混合物を一晩、室温で攪拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過して除去し、濾液を減圧下で濃縮し、乾燥させて、1.6 g (98%) の表題化合物を褐色固体として得た。

20

【1040】

【化1417】



30

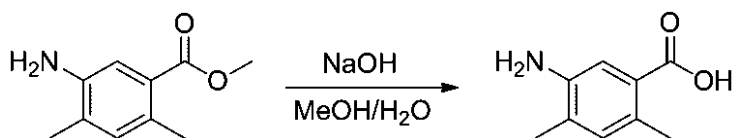
化合物 41.5 - (4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド。DMF (30 mL) 中の化合物 39.3 (528 mg、1.52 mmol、1.00 当量) 及び HBTU (635 mg、2.28 mmol、1.50 当量) の混合物を 30 分間、室温で攪拌した。これに 6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン (化合物 41.2、299 mg、1.82 mmol、1.20 当量) 及び DIEA (50 mg) を添加した。得られた混合物を油浴の中で一晩、60℃ で攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を 50 mL の EtOAc で希釈し、2 × 30 mL の NH₄Cl (飽和水溶液)、続いて 2 × 30 mL の炭酸水素ナトリウム (飽和水溶液) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-016 (Waters)) : カラム、SunFire Prep C18、19 × 150 mm 5 μm ; 移動相、50 mmol の NH₄HCO₃ を含む水と CH₃CN (3 分間で 10% CH₃CN から 32% に上昇、20 分間で 51% に上昇、1 分間で 100% に上昇、1 分間で 10% に降下) ; 検出器、UV 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、50 mg (7%) の表題化合物を固体として得た。m/z (ES+) 494 (M+H)⁺。

40

【1041】

50

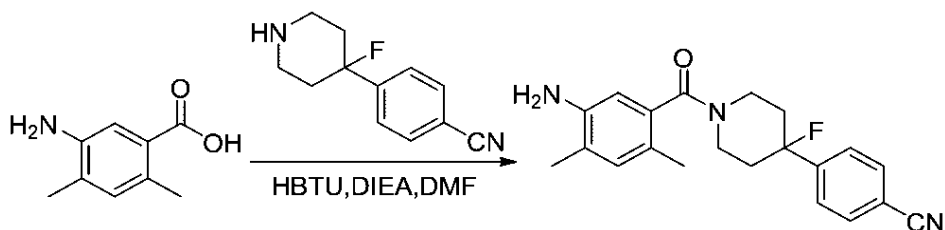
【化1418】



化合物42.1. 5-アミノ-2,4-ジメチル安息香酸。メタノール／H₂O（20／20mL）中のメチル5-アミノ-2,4-ジメチル安息香酸（1.2g、6.70mmol、1.00当量）及び水酸化ナトリウム（1.5g、37.50mmol、5.60当量）の混合物を一晩、50℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、有機相を減圧下で除去した。残存水性層のpHを塩化水素（水溶液、2M）で約4～5に調整した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、乾燥させて、1.0gの黄色固体を得た。

【1042】

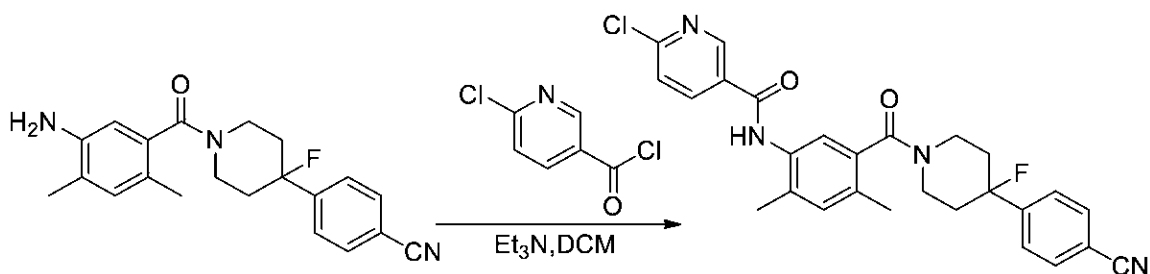
【化1419】



化合物42.2. 4-(1-(5-アミノ-2,4-ジメチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF（50mL）中の5-アミノ-2,4-ジメチル安息香酸（化合物42.1、2.264g、13.71mmol、1.00当量）、HBTU（7.803g、20.59mmol、1.50当量）、4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル（化合物11.2、2.8g、13.71mmol、1.00当量）及びDIEA（3.541g、27.45mmol、2.00当量）の混合物を室温で撹拌した。1時間後、混合物を100mLのEtOAcで希釈し、1×100mLの水、続いて1×100mLのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、3.51g（73%）の表題化合物を白色固体として得た。

【1043】

【化1420】

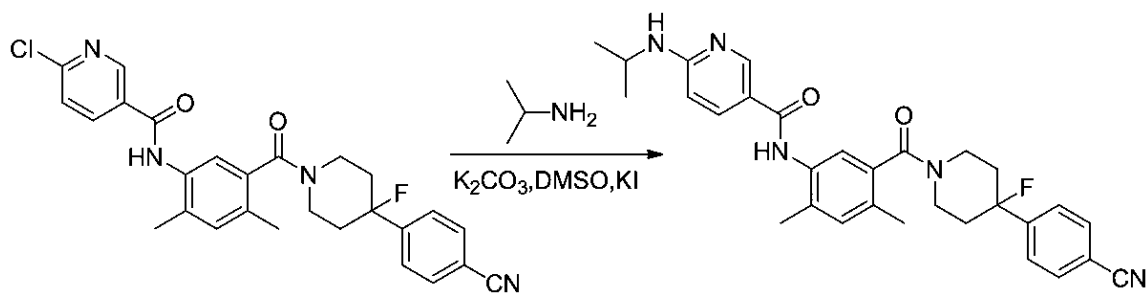


化合物42.3. 6-クロロ-N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)ニコチンアミド。窒素下、0℃でDCM（50mL）中の化合物42.2（3.51g、9.99mmol、1.00当量）及びトリエチルアミン（2.02g、19.96mmol、2.00当量）の混合物にDCM（50mL）中の6-クロロピリジン-3-カルボニルクロリド（1.936g、11.00mmol、1.10当量）の溶液を一滴ずつ添加した。1時間、0℃で撹拌した後、50mLの水の注意深い添加により反応混合物を失活させ、2×50mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を2×50mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4.41g（90%）の表題化合物を黄色

固体として得た。

【1044】

【化1421】



10

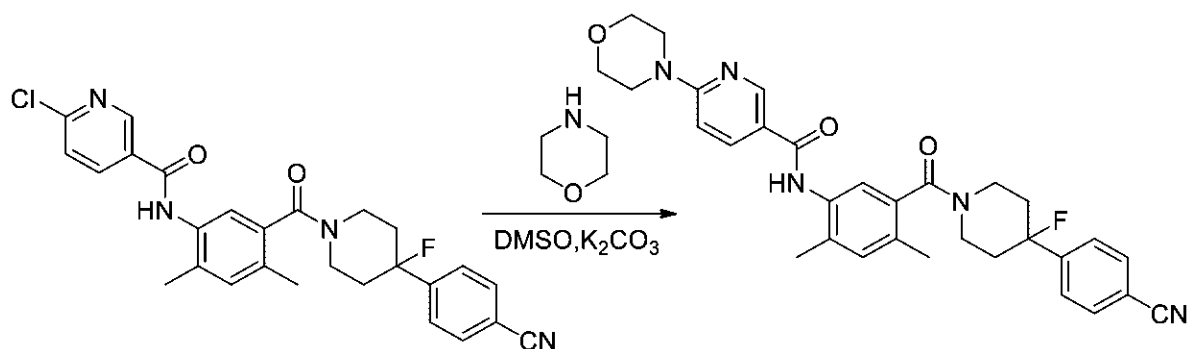
化合物42. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド。DMSO (10 mL) 中の化合物42.3 (392 mg、0.80 mmol、1.00 当量)、プロパン-2-アミン (472 mg、7.99 mmol、10.00 当量)、炭酸カリウム (221 mg、1.60 mmol、2.01 当量)、KI (66.4 mg、0.40 mmol、0.50 当量) の混合物をプラスチックシールドの後ろで密封管中 100 °C で加熱した。48 時間後、混合物を放置して周囲温度にし、その後、20 mL の EtOAc で希釈した。混合物を 1 × 20 mL の水、続いて 1 × 20 mL のブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物 (約 300 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-002 (Agilent)) : カラム、SunFire Prep C18、19 × 150 mm 5 μm ; 移動相、0.05 % TFA を含む水と CH₃CN (6 分間で 15.0 % CH₃CN から 40.0 % に上昇、2 分間で 100.0 % に上昇、2 分間で 15.0 % に降下) ; 検出器、uv 220 & 254 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、158 mg (39 %) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。m/z (ES+) 514 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) : δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40–7.22 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.80–3.42 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.48–2.03 (m, 9H), 1.95 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.3 Hz, 6H) .

20

30

【1045】

【化1422】



40

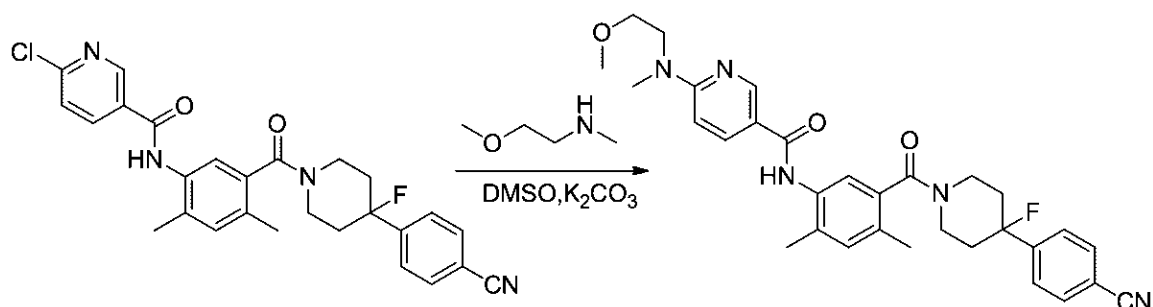
化合物43. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-モルホリノニコチンアミド。DMSO (10 mL) 中の化合物42.3 (392 mg、0.80 mmol、1.00 当量)、モルホリン (348 mg、3.99 mmol、5.00 当量) 及び炭酸カリウム (221 m

50

g、1.60 mmol、2.01 当量)の混合物をブラストシールドの後ろで密封管中、一晩、100℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を20 mLのEtOAcで希釈し、1×20 mLの水、続いて1×20 mLのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物(300 mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-002(Agilent))：カラム、1#-PrepC-005(XBridge C18 19×150 1860 02979 17013004711303)、n；移動相、0.05% TFAを含む水とCH₃CN(10分間で15.0% CH₃CNから50.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇、100.0%を1分間保持、2分間で15.0%に降下)；検出器、uv 220 & 254 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、106 mg(25%)の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 542 (M+H)⁺.

【1046】

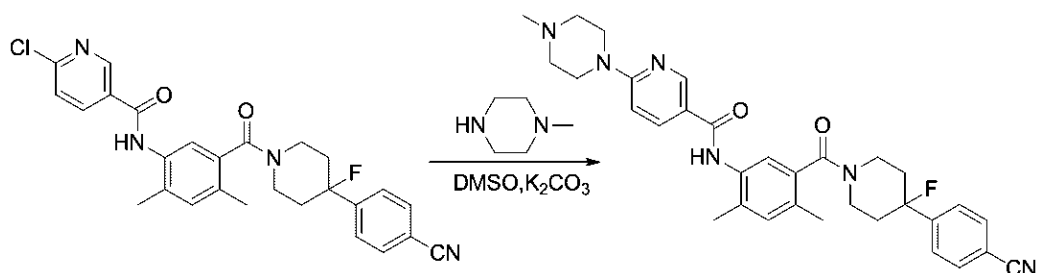
【化1423】



化合物44. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ニコチンアミド。化合物43について記載したものと同様の手法で表題化合物を合成して、白色固体(219 mg、50%)を得た。 m/z (ES+) 544 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.56 (微細構造をもつ s, 1H), 8.41 (微細構造をもつ d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.44-7.19 (m, 3H), 4.88-4.73 (m, 1H), 3.94 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.70-3.47 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.36-3.21 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 6H), 2.22-1.85 (m, 4H).

【1047】

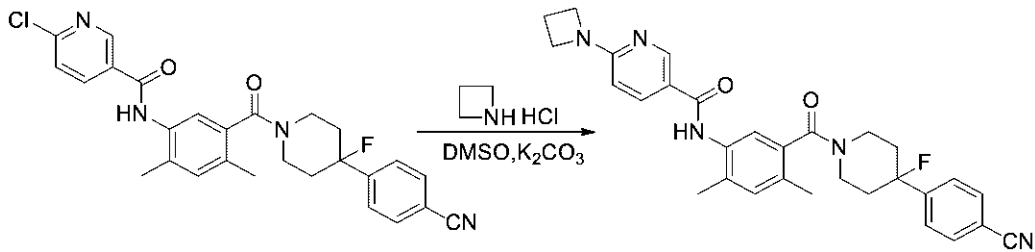
【化1424】



化合物45. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチンアミド。化合物43について記載したものと同様の手法で表題化合物を合成して、白色固体(180 mg、44%)を得た。 m/z (ES+) 555 (M+H)⁺.

【1048】

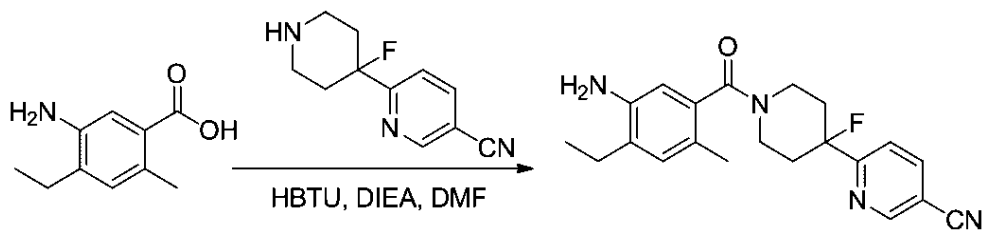
【化 1 4 2 5】



化合物 46. 6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の手法で表題化合物を合成して、白色固体 (180 mg、44%) を得た。m/z (ES+) 512 (M+H)⁺。

【1049】

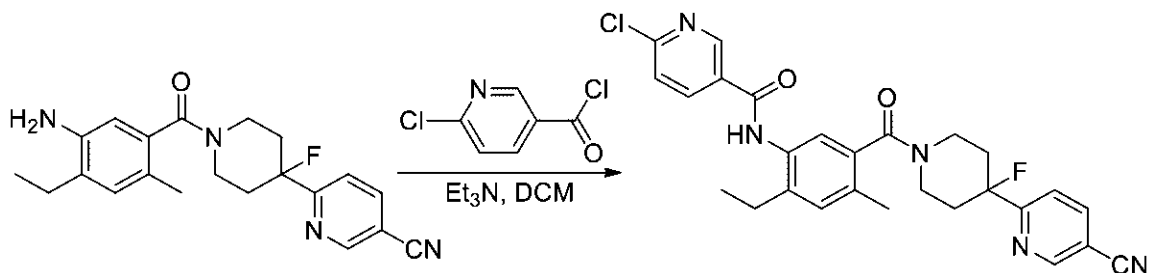
【化 1 4 2 6】



化合物 47. 1. 6-(1-(5-アミノ-4-エチル-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ニコチノニトリル。42.2 について記載したものと同様の手法で、かつ化合物 1.5 の代わりに化合物 26.4 を使用して、表題化合物を合成して、褐色油状物 (280 mg、89%) を得た。

【1050】

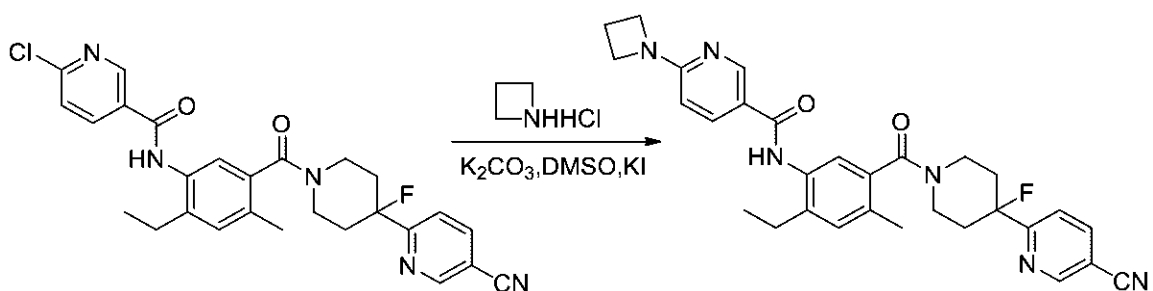
【化 1 4 2 7】



化合物 47. 2. 6-クロロ-N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチル-4-メチルフェニル)ニコチンアミド。化合物 42.3 について記載したものと同様の手法で表題化合物を合成して、褐色油状物 (350 mg、91%) を得た。

【1051】

【化 1 4 2 8】



10

20

30

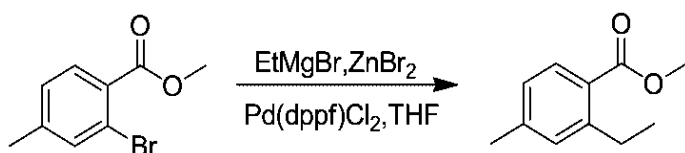
40

50

化合物 47. 6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチル-4-メチルフェニル)ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の手法で表題化合物を合成して、白色固体 (187mg、54%) を得た。m/z (ES+) 527 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.88 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.68-4.53 (m, 1H), 4.23 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 3.54-3.32 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.35-1.80 (m, 7H), 1.14 (t, 3H).

【1052】

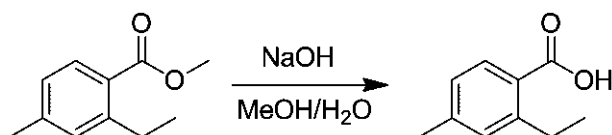
【化1429】



化合物 48. 1. 2-エチル-4-メチル安息香酸メチル。窒素下、0℃でTHF (230mL) 中の ZnBr₂ (13g、57.72mmol、2.00当量) の攪拌混合物に EtMgBr (19.5mL、THF中3M) を一滴ずつ添加した。0℃で30分後、温度を-78℃に低下させ、Pd(dppf)Cl₂ (2g、2.73mmol、0.09当量) を添加し、続いてテトラヒドロフラン (200mL) 中の2-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル (6.6g、28.81mmol、1.00当量) の溶液を一滴ずつ添加した。得られた混合物を放置してゆっくりと周囲温度にし、窒素下で一晩攪拌した。20mLのNH₄Cl (飽和水溶液) の注意深い添加によって反応混合物を失活させ、3×100mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を1×200mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:30) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、3.7g (72%) の表題化合物を無色油状物として得た。

【1053】

【化1430】



化合物 48. 2. 2-エチル-4-メチル安息香酸。メタノール/H₂O (30/20mL) 中の化合物 48. 1、3.7g、20.76mmol、1.00当量) 及び水酸化ナトリウム (4g、100.01mmol、4.82当量) の混合物を一晩、50℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留水性層のpHを塩化水素 (水溶液、1M) で約3~4に調整した。結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、3.0g (83%) の表題化合物を白色固体として得た。

【1054】

10

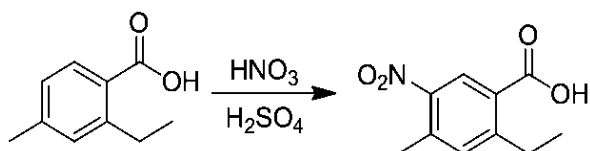
20

30

40

50

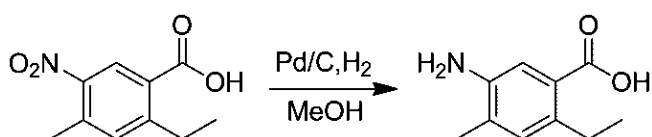
【化 1 4 3 1】



化合物 48.3. 2-エチル-4-メチル-5-ニトロ安息香酸。−10℃で硫酸 (30 mL) 中の 2-エチル-4-メチル安息香酸 (化合物 48.2、2 g、12.18 mmol、1.00 当量) の攪拌混合物に硫酸 (10 mL) 中の硝酸 (1.6 g、16.50 mmol、2.08 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。30 分間、−10℃で攪拌した後、200 mL の H_2O / 氷を注意深く添加し、得られた混合物を 50 mL の酢酸エチルで抽出した。有機相を 2 × 50 mL のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を比率 1 : 10 の酢酸エチル / 石油エーテルからの再結晶によって精製して、1.0 g (37%) の 2-エチル-4-メチル-5-ニトロ安息香酸を薄黄色固体として得た。

【1055】

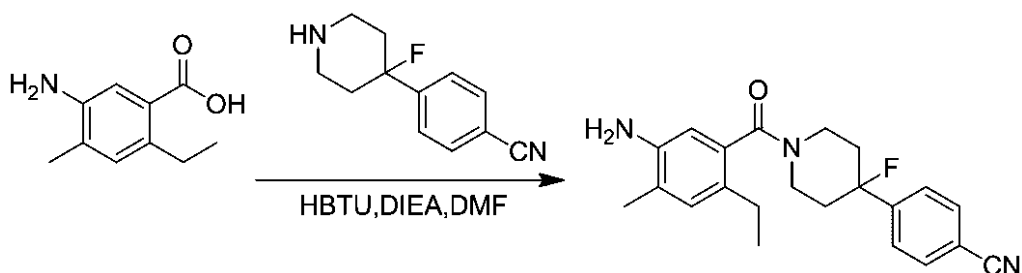
【化 1 4 3 2】



化合物 48.4. 5-アミノ-2-エチル-4-メチル安息香酸。1.9 の調製について記載したものと同様の手順を用いて 48.3 (1 g、4.78 mmol) から表題化合物を合成して、表題化合物を薄ピンク色固体として得た (900 mg、97%)。

【1056】

【化 1 4 3 3】



化合物 48.5. 4-(1-(5-アミノ-2-エチル-4-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF (20 mL) 中の 5-アミノ-2-エチル-4-メチル安息香酸 (化合物 48.4、100 mg、0.56 mmol、1.00 当量)、4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル (化合物 11.2、140 mg、0.69 mmol、1.23 当量)、HBTU (320 mg、0.84 mmol、1.51 当量) 及び DIEA (150 mg、1.16 mmol、2.08 当量) の混合物を 48 時間、室温で攪拌した。水 (30 mL) を添加し、得られた混合物を 3 × 20 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 1 × 50 mL のブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、PE : EtOAc (1 : 1) を用いて、残留物を精製して、130 mg (38%) の表題化合物を薄黄色固体として得た。

【1057】

10

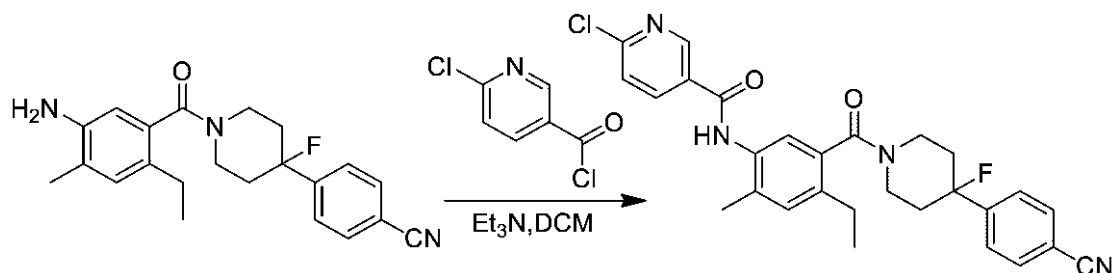
20

30

40

50

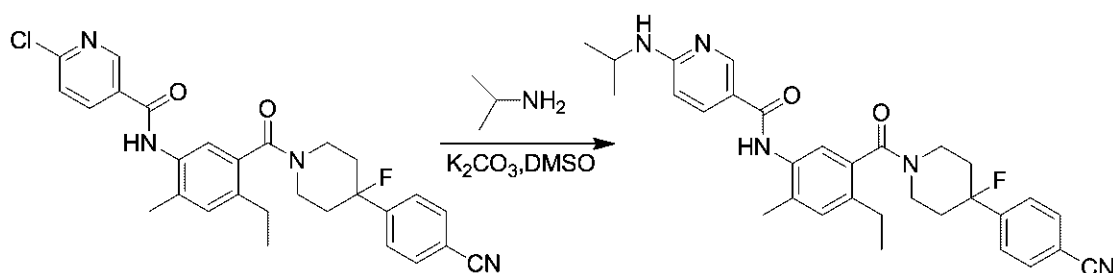
【化 1 4 3 4】



化合物 48.6. 6-クロロ-N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチルフェニル)ニコチンアミド。化合物 42.3 について記載したものと同様の手法で、かつ化合物 42.2 の代わりに化合物 48.5 を使用して、表題化合物を合成して、薄黄色固体 (200 mg、87%) を得た。

【1058】

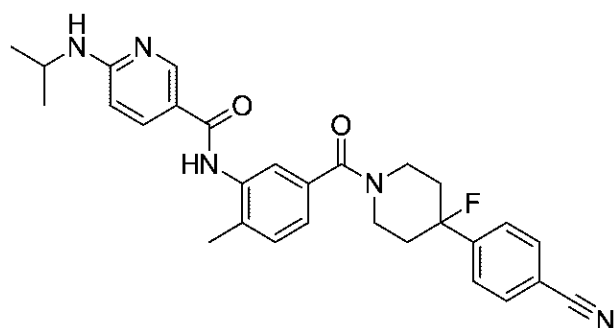
【化 1 4 3 5】



化合物 48. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の手法で、かつ化合物 42.3 の代わりに化合物 48.6 を使用して、表題化合物を合成して、オフホワイト固体 (32 mg、30%) を得た。m/z (ES+) 528 (M+H)⁺。

【1059】

【化 1 4 3 6】



化合物 49. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。m/z (ES+) 500 (M+H)⁺。

【1060】

10

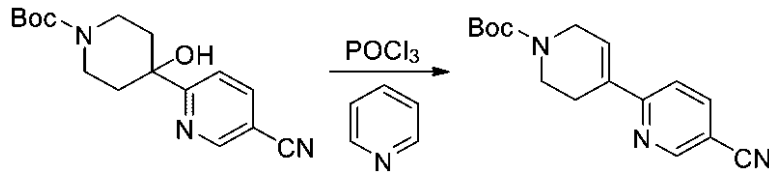
20

30

40

50

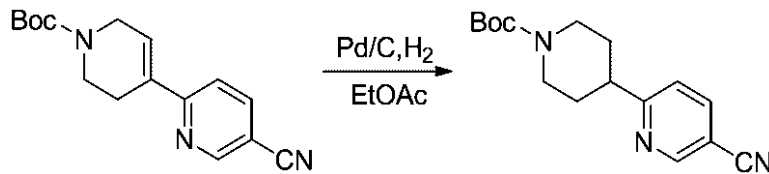
【化1437】



化合物50.1. 5-シアノ-5', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-bipyridin]-1', (2'-H)-カルボン酸tert-ブチル。ピリジン(20 mL)中の4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物26.2、500 mg、1.65 mmol、1.00当量)の攪拌混合物に10~15℃でホスホリトリクロリド(2.5 g、16.34 mmol、9.90当量)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を18時間、15~20℃で攪拌した。その後、20 mLの水の添加によって反応を注意深く失活させ、3×100 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を2×50 mLのHCl水溶液(1 M)、続いて1×100 mLのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:100~1:7)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、0.3 g(64%)の表題化合物を黄色固体として得た。

【1061】

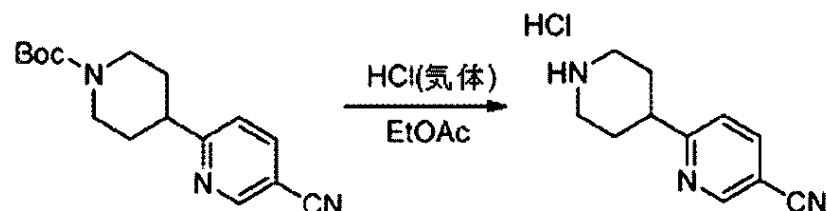
【化1438】



化合物50.2. 4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。酢酸エチル(20 mL)中の化合物50.1(300 mg、1.05 mmol、1.00当量)の溶液が入っている丸底フラスコを窒素ガスでパージした。その後、溶液にパラジウム担持炭素(40 mg、10%)を添加し、フラスコを窒素ガスで更にパージした。その後、雰囲気水を水素に変え、混合物を16時間、15~20℃で攪拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、0.2 g(66%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1062】

【化1439】



化合物50.3. 6-(ピペリジン-4-イル)ニコチノニトリル塩酸塩。酢酸エチル(20 mL)中の4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(化合物50.2、200 mg、0.70 mmol、1.00当量)の溶液をHClガスでバブリングした。得られた混合物を40分間、5~10℃で攪拌した。結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、150 mg(97%)の表題化合物を白色固体として得た。

【1063】

10

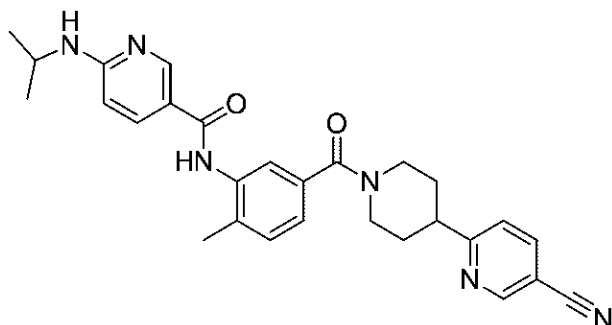
20

30

40

50

【化 1 4 4 0】

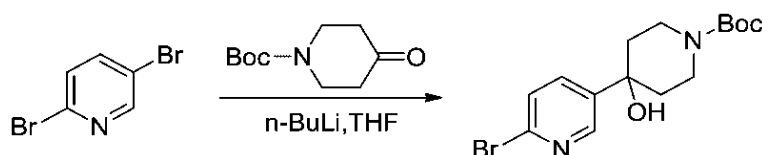


10

化合物 50. N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いたが、化合物 11.2 の代わりに化合物 50.3 を使用して、表題化合物を合成した。 m/z (ESI) 483 (M+H)⁺.

【1064】

【化 1 4 4 1】



20

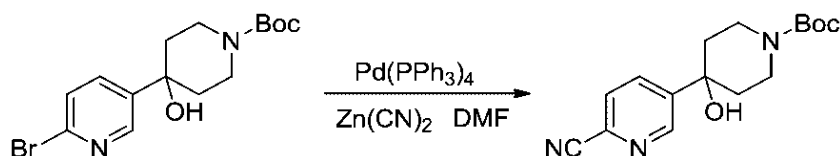
【1065】

化合物 51.1. 4-(6-ブロモピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。窒素下、-78℃でテトラヒドロフラン (400 mL) 中の 2,5-ジブロモピリジン (10 g、42.55 mmol、1.00 当量) の溶液に、n-BuLi (19 mL、THF 中 2.4 M) を一滴ずつ添加した。-78℃で 1 時間後、テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (9.5 g、47.74 mmol、1.12 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。得られた混合物を更に 1 時間、-78℃で撹拌した。その後、反応物を -30℃に温め、300 mL の水の添加によって注意深く失活させた。得られた混合物を 3×200 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 1×200 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:3) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、5 g (33%) の表題化合物を黄色固体として得た。

30

【1066】

【化 1 4 4 2】



40

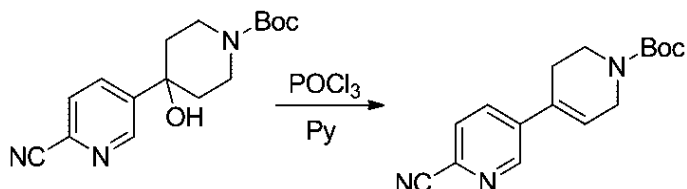
化合物 51.2. 4-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。窒素下、50℃で DMF (50 mL) 中の 4-(6-ブロモピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 51.1、1 g、2.81 mmol、1.00 当量) の混合物に 50℃で Zn(CN)₂ (400 mg、3.42 mmol、1.22 当量)、続いて 80℃で Pd(PPh₃)₄ (200 mg、0.17 mmol、0.06 当量) を添加した。その後、得られた混合物を 1 時間、120℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、200 mL の Fe

50

SO₄（飽和水溶液）の添加によって反応を失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1 M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を2×100 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を1×200 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：5～1：3）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、0.6 g（70 %）の表題化合物を薄黄色油状物として得た。

【1067】

【化1443】



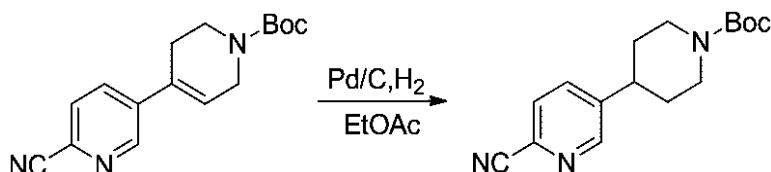
10

化合物51.3. 6-シアノ-5', 6'-ジヒドロ-[3, 4'-bipyridin]-1' (2' H)-カルボン酸tert-ブチル。窒素下、10～15℃でピリジン（15 mL）中の4-(6-シアノピリジン-3-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（化合物51.2、600 mg、1.98 mmol、1.00当量）の溶液に、POCl₃（3 g、19.74 mmol、9.97当量）を注意深く添加した。水／氷浴の中で一晚、窒素下で攪拌した後、混合物を濃縮し、残留物を50 mLの酢酸エチルに溶解させた。有機相を1×50 mLの塩化水素（水溶液、1 M）、続いて1×50 mLの炭酸水素ナトリウム（飽和水溶液）で洗浄した。その後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：10）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、0.26 g（46 %）の表題化合物を白色固体として得た。

20

【1068】

【化1444】



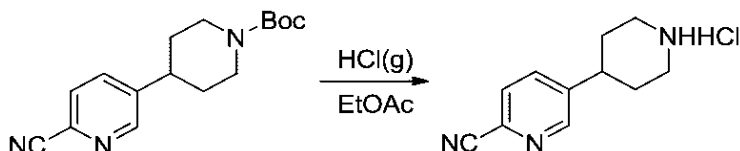
30

化合物51.4. 4-(6-シアノピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。酢酸エチル（40 mL）中の化合物51.3（260 mg、0.91 mmol、1.00当量）の溶液が入っている丸底フラスコを窒素ガスでパージした。その後、溶液にパラジウム担持炭素（0.1 g、10 %、60 %水）を添加し、フラスコを窒素ガスで更にパージした。その後、雰囲気水を水素に変え、混合物を16時間、15～20℃で攪拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：5）を用いて、粗製残留物を精製した。これにより、0.18 g（69 %）の表題化合物を無色油状物として得た。

40

【1069】

【化1445】

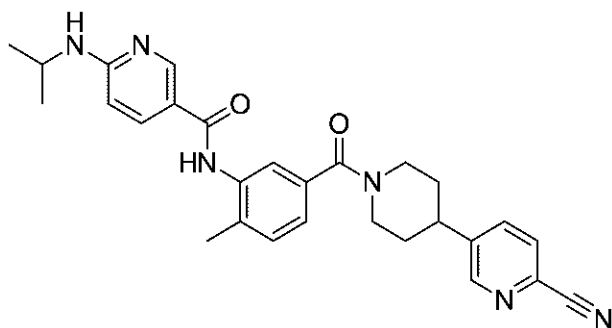


50

化合物 51. 5- (ピペリジン-4-イル) ピコリノニトリル塩酸塩。酢酸エチル (30 mL) 中の 4- (6-シアノピリジン-3-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (51. 4、180 mg、0. 63 mmol、1. 00 当量) の冷却 (5 ~ 10 °C) 溶液中に塩化水素ガスをバブリングした。混合物を 30 分間、5 ~ 10 °C で攪拌し、結果として生じた固体を濾過によって収集し、乾燥させて、0. 11 g (78 %) の 5- (ピペリジン-4-イル) ピコリノニトリル塩酸塩を白色固体として得た。

【1070】

【化1446】

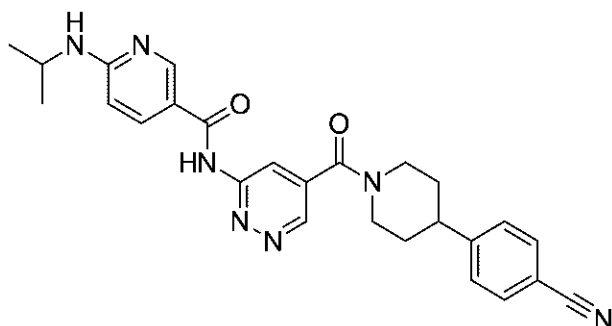


10

化合物 51. N- (5- (4- (6-シアノピリジン-3-イル) ピペリジン-1-カルボニル) -2-メチルフェニル) -6- (イソプロピルアミノ) ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いたが、化合物 11. 2 の代わりに化合物 51. 5 を使用して、表題化合物を合成した。m/z (ES+) 483 (M+H) +.

【1071】

【化1447】

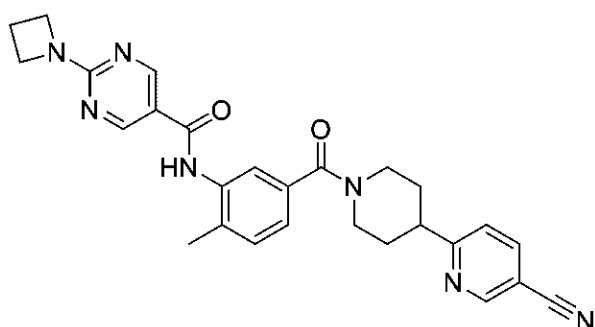


30

化合物 52. N- (5- (4- (4-シアノフェニル) ピペリジン-1-カルボニル) ピリダジン-3-イル) -6- (イソプロピルアミノ) ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。m/z (ES+) 470 (M+H) +.

【1072】

【化1448】

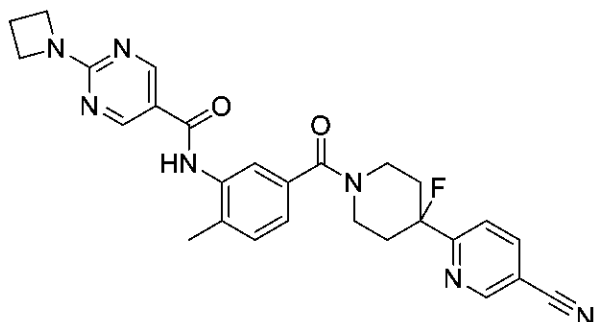


50

化合物 53. 2-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド。化合物 50 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 482 (M+H)⁺。

【1073】

【化1449】

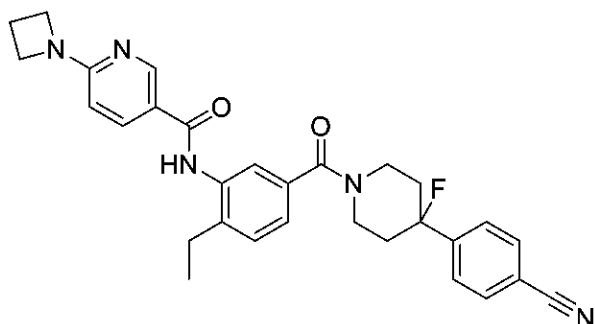


10

化合物 54. 2-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド。化合物 47 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 500 (M+H)⁺。

【1074】

【化1450】

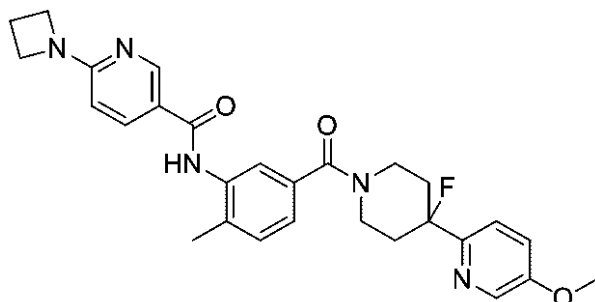


30

化合物 55. 6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチルフェニル)ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 512 (M+H)⁺。

【1075】

【化1451】



40

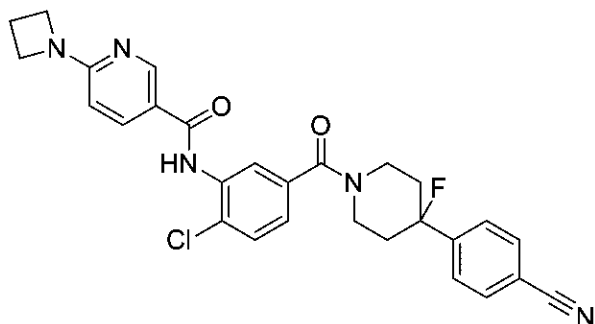
化合物 56. 6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-フルオロ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ニコチンアミド。化合物 43 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を

50

用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 504 (M+H)⁺.

【1076】

【化1452】

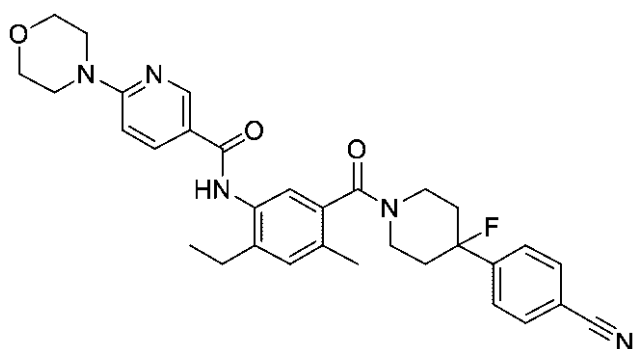


10

化合物57. 6-(アゼチジン-1-イル)-N-(2-クロロ-5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ニコチンアミド。化合物43について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 518 (M+H)⁺.

【1077】

【化1453】

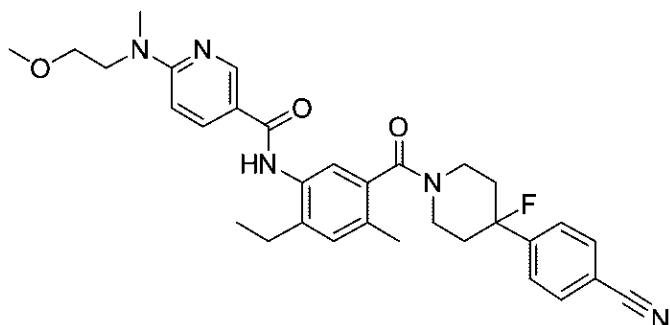


20

化合物58. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチル-4-メチルフェニル)-6-モルホリノニコチンアミド。化合物43について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 556 (M+H)⁺.

【1078】

【化1454】

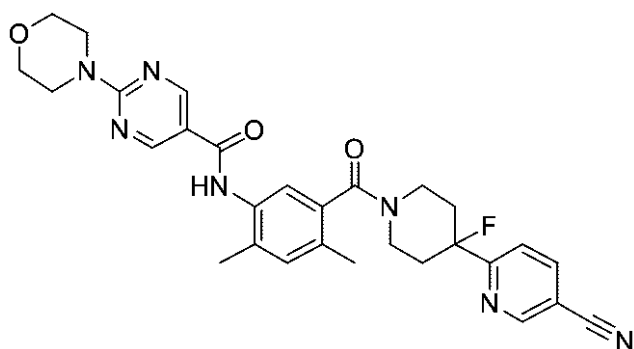


40

化合物60. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチル-4-メチルフェニル)-6-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノニコチンアミド。化合物43について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 558 (M+H)⁺.

50

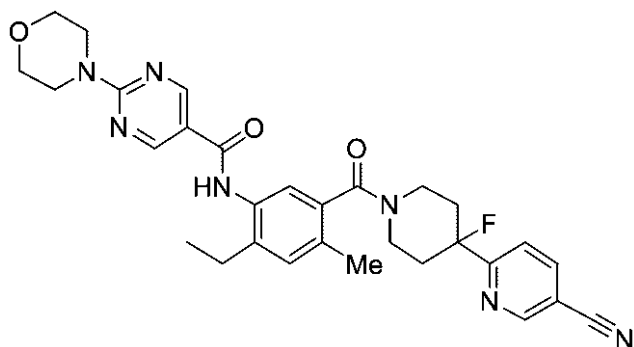
【1079】
【化1455】



10

化合物61. N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-2-モルホリノピリミジン-5-カルボキサミド。化合物47について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 544 (M+H)⁺.

【1080】
【化1456】

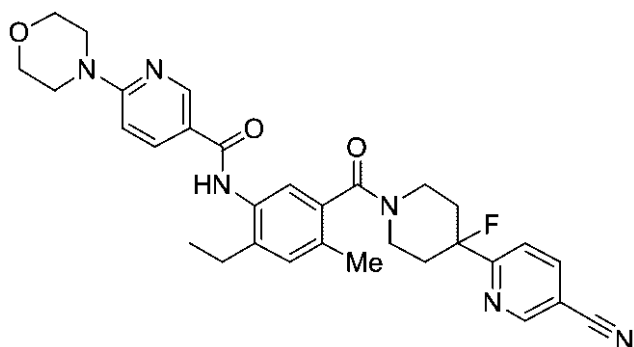


20

化合物62. N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチル-4-メチルフェニル)-2-モルホリノピリミジン-5-カルボキサミド。化合物47について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 558 (M+H)⁺.

30

【1081】
【化1457】



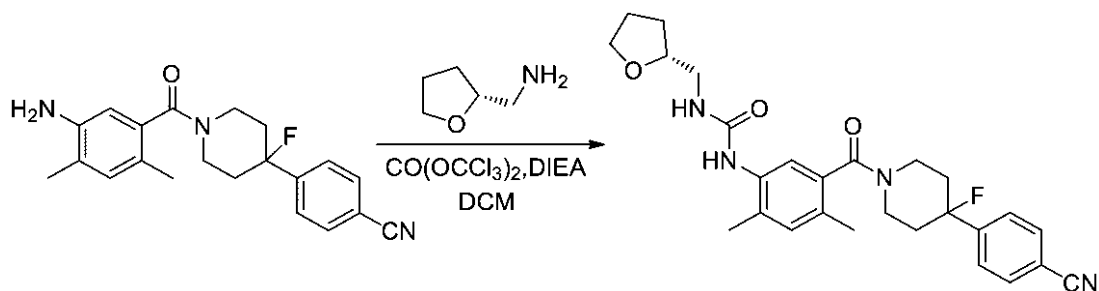
40

化合物63. N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチル-4-メチルフェニル)-6-モルホリノニコチンアミド。化合物47について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 557 (M+H)⁺.

【1082】

50

【化 1 4 5 8】



10

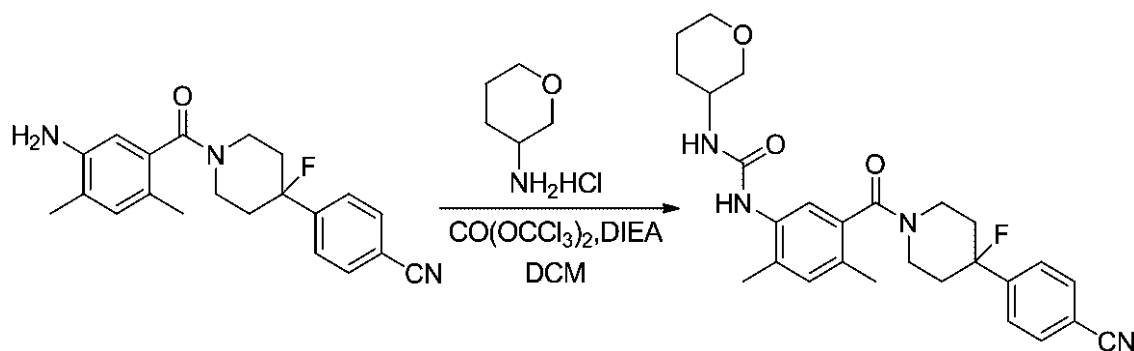
化合物 64. (R)-1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素。DCM (50 mL) 中の 4-(1-(5-アミノ-2,4-ジメチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル (化合物 42. 2、150 mg、0.43 mmol、1.00 当量)、DIEA (560 mg、4.33 mmol、10.15 当量) 及び CO(OCCl₃)₂ (160 mg、0.54 mmol、1.26 当量) の混合物を窒素下、室温で撹拌した。0.5 時間後、(R)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン (52 mg、0.51 mmol、1.20 当量) を添加した。2 時間、室温で撹拌した後、混合物を 2×50 mL の水、そして 1×50 mL のブラインで洗浄した。有機相を減圧下で濃縮し、残留物 (約 200 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-006 (Waters)) : カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 μm ; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH₃CN (5.0% CH₃CN を 2 分間保持、1 分間で 35.0% に上昇、12 分間で 65.0% に上昇、1 分間で 100.0% に上昇) ; 検出器、UV 254/220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、110 mg (54%) の表題化合物を薄黄色固体として得た。m/z (ES+) 479 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO, ppm) : δ 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77-7.69 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 3H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 8H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.57 (m, 1H).

20

30

【1083】

【化 1 4 5 9】



40

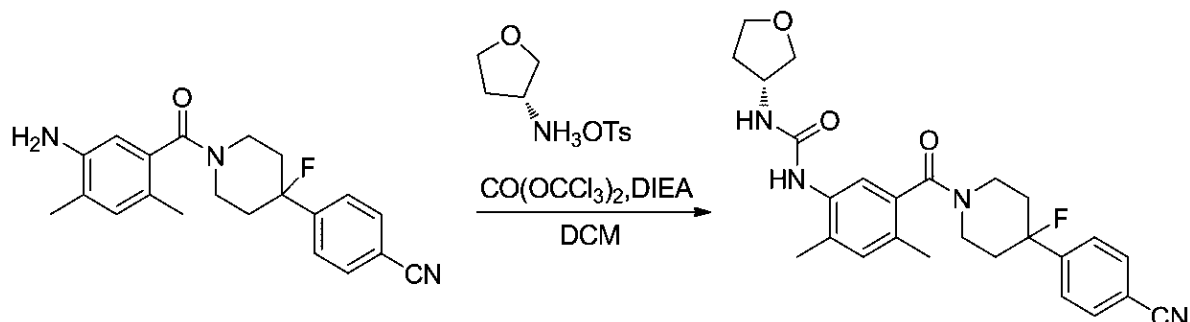
化合物 65. 1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)尿素。化合物 64 について記載したものと同様の手法で、表題化合物を合成して、黄色固体 (111 mg、53%) を得た。m/z (ES+) 479 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.78-7.50 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 4.88-4.72

50

(m, 1H), 3.94–8.82 (m, 1H), 3.82–3.68 (m, 2H), 3.68–3.33 (m, 3H), 3.33–3.19 (m, 2H), 2.42–2.08 (m, 8H), 2.08–1.74 (m, 4H), 1.74–1.54 (m, 2H).

【1084】

【化1460】



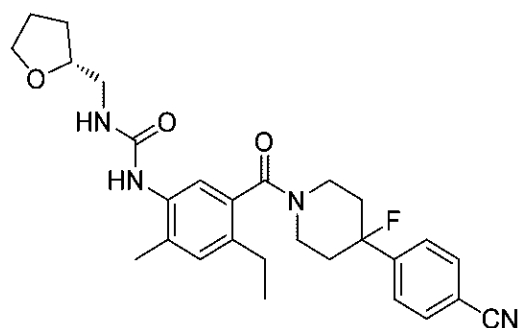
10

化合物66. (R)-1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素。化合物64について記載したものと同様の手法で、表題化合物を合成して、薄黄色固体(105mg、53%)を得た。 m/z (ESI) 465 (M+H)⁺.

20

【1085】

【化1461】

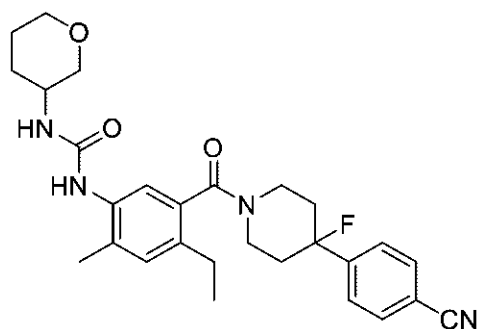


30

化合物67. (R)-1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル尿素。化合物64について記載したものと同様の手法で表題化合物を合成したが、化合物42.2の代わりに化合物48.5を使用した。 m/z (ESI) 493 (M+H)⁺.

【1086】

【化1462】



40

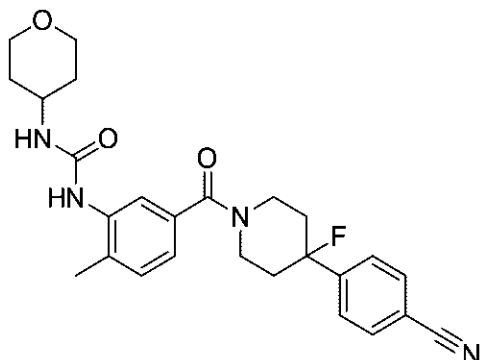
化合物68. 1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-

50

カルボニル) - 4 - エチル - 2 - メチルフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) 尿素。化合物 64 について記載したものと同様の手法で表題化合物を合成したが、化合物 42. 2 の代わりに化合物 48. 5 を使用した。m/z (ES+) 493 (M+H)⁺。

【1087】

【化1463】

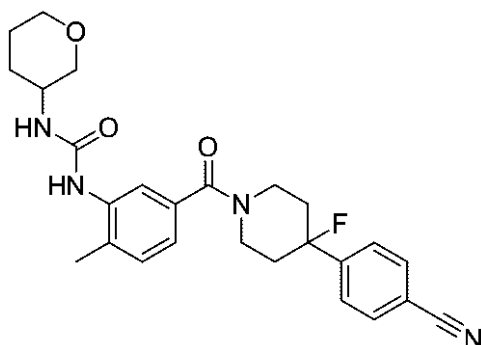


10

化合物 69. 1 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 尿素。化合物 64 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。m/z (ES+) 465 (M+H)⁺。

【1088】

【化1464】



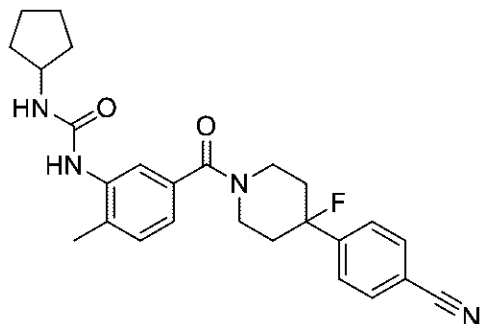
20

30

化合物 70. 1 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) 尿素。化合物 64 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。m/z (ES+) 465 (M+H)⁺。

【1089】

【化1465】



40

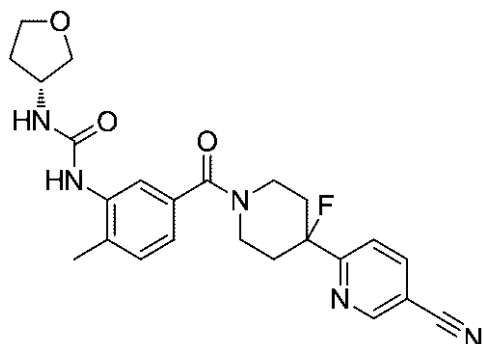
化合物 71. 1 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチルフェニル) - 3 - シクロペンチル尿素。化合物 64 について記

50

載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 449 (M+H)⁺.

【1090】

【化1466】

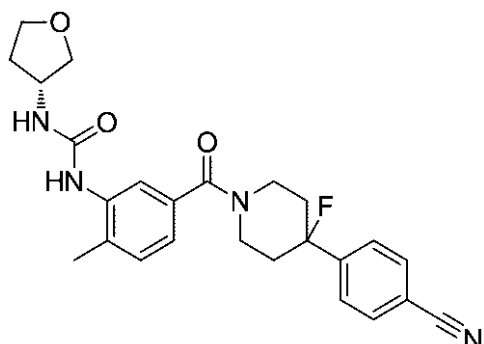


10

化合物72. (R)-1-(5-(4-(5-cyano-4-fluoropiperidin-1-yl)-2-methylphenyl)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)urea)-2-methylphenyl)-3-(4-cyano-2-pyridyl)-4-fluoropiperidine-1-carboxamide. 化合物64について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 452 (M+H)⁺.

【1091】

【化1467】

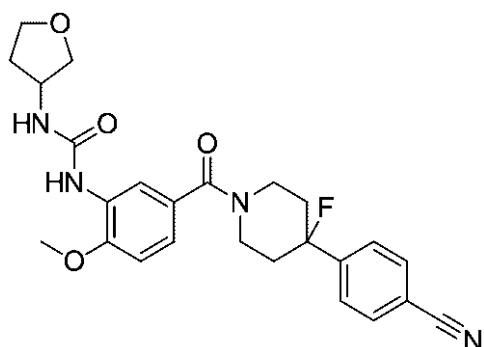


20

化合物73. (R)-1-(5-(4-(4-cyano-2-phenyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-2-methylphenyl)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)urea)-2-methylphenyl)-3-(4-cyano-2-phenyl)-4-fluoropiperidine-1-carboxamide. 化合物64について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 451 (M+H)⁺.

【1092】

【化1468】



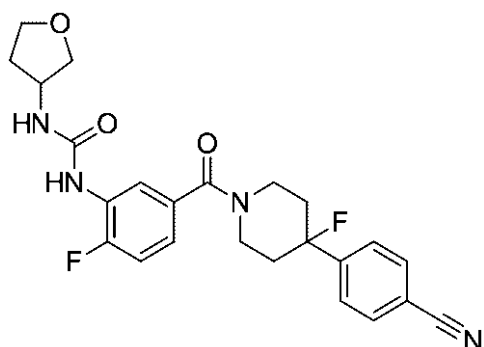
30

40

化合物74. 1-(5-(4-(4-cyano-2-phenyl)-4-fluoropiperidin-1-yl)-2-methoxyphenyl)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)urea)-2-methoxyphenyl)-3-(4-cyano-2-phenyl)-4-fluoropiperidine-1-carboxamide. 化合物64について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 467 (M+H)⁺.

50

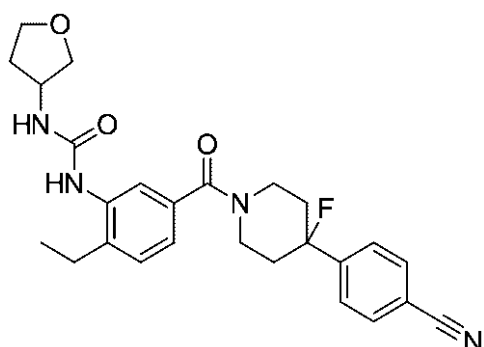
【1093】
【化1469】



10

化合物75. 1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素。化合物64について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 455 (M+H)⁺.

【1094】
【化1470】

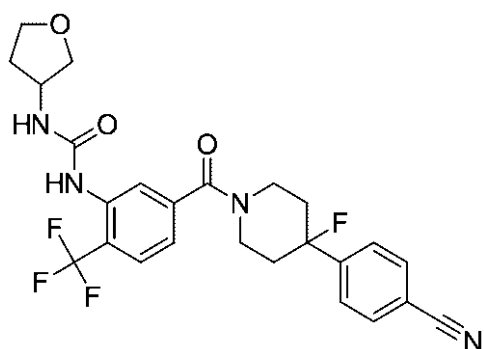


20

化合物76. 1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素。化合物64について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 465 (M+H)⁺.

30

【1095】
【化1471】



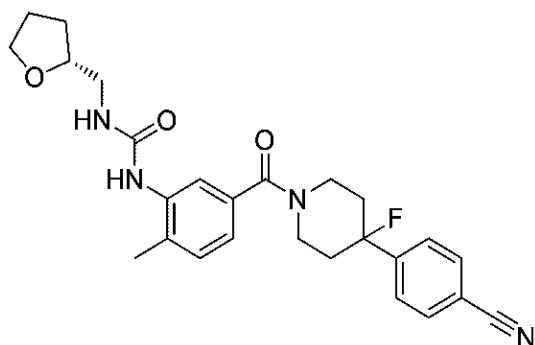
40

化合物77. 1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素。化合物64について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 505 (M+H)⁺.

【1096】

50

【化 1 4 7 2】

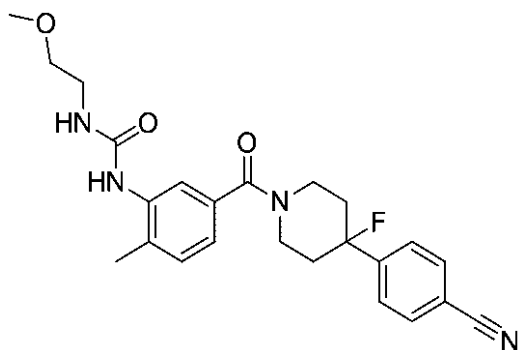


10

化合物 78. (R)-1-((5-((4-((4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素。化合物 64 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 465 (M+H)⁺.

【1097】

【化 1 4 7 3】

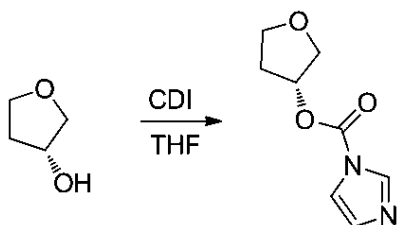


20

化合物 79. 1-((5-((4-((4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-((2-メトキシエチル)尿素。化合物 64 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 439 (M+H)⁺.

【1098】

【化 1 4 7 4】



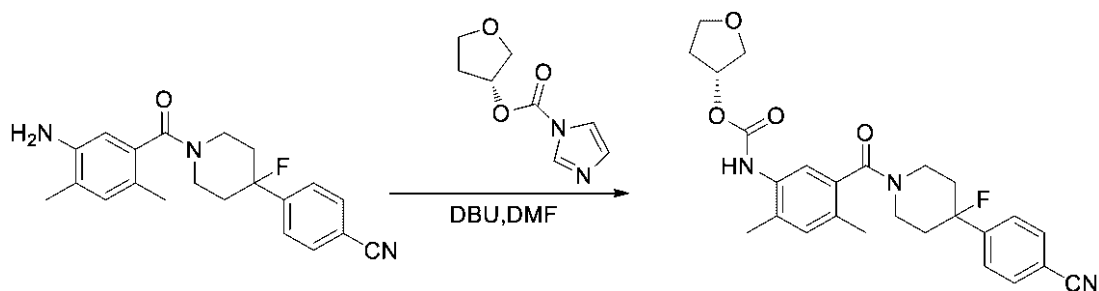
40

化合物 80. 1. (R)-テトラヒドロフラン-3-イル 1H-イミダゾール-1-カルボン酸塩。テトラヒドロフラン (50 mL) 中の (R)-テトラヒドロフラン-3-オール (500 mg、5.68 mmol、1.00 当量) 及び CDI (2 g、12.33 mmol、2.17 当量) の溶液を一晩、窒素下、60℃で攪拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を 30 mL の DCM に溶解させ、1×50 mL の H₂O で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を用いて、粗製残留物を精製して、0.95 g (92%) の表題化合物を白色固体として得た。

【1099】

50

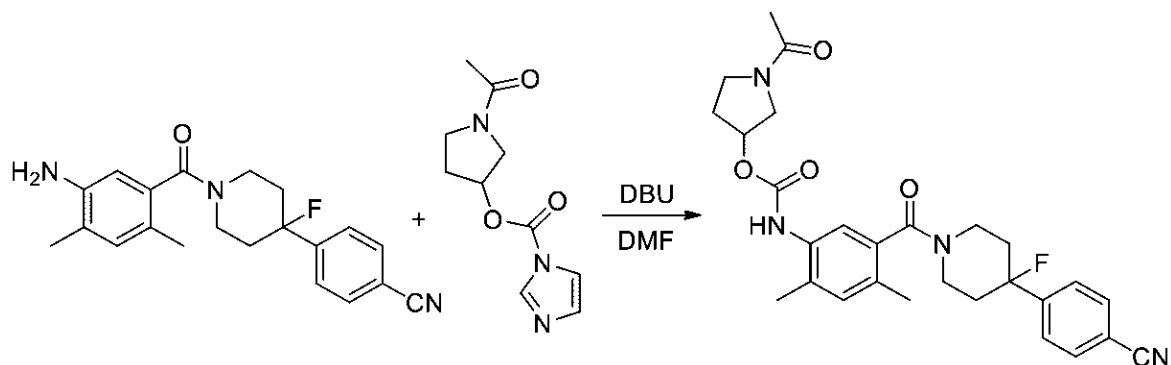
【化 1 4 7 5】



化合物 80. (R)-テトラヒドロフラン-3-イル(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)カルバマート。DMF (50 mL) 中の化合物 42.2 (200 mg、0.57 mmol、1.00 当量)、(R)-テトラヒドロフラン-3-イル 1H-イミダゾール-1-カルボン酸塩 (80.1、124 mg、0.68 mmol、1.20 当量) 及び DBU (2.6 mg、0.02 mmol、0.03 当量) の混合物を 16 時間、窒素下、120℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、200 mL の水の添加によって反応を失活させた。得られた混合物を 3×100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 1×100 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物 (200 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-002 (Agilent)) : カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 μm ; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH₃CN (8 分間で 40.0% CH₃CN から 45.0% に上昇、45.0% を 2 分間保持、1 分間で 100.0% に上昇、2 分間で 40.0% に降下) ; 検出器、uv 220 254 nm。47.4 mg の生成物を得た。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、47.4 mg (18%) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 466 (M+H)⁺。

【1100】

【化 1 4 7 6】



化合物 81. 1-アセチルピロリジン-3-イル(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)カルバマート。化合物 80 について記載したものと同様の手法で表題化合物を合成して、白色固体 (113 mg、39%) を得た。m/z (ES+) 507 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.52 & 7.33 (2つのブロードな一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.41-5.28 (m, 1H), 4.87-4.72 (m, 1H), 3.88-3.42 (m, 6H), 3.33-3.19 (m, 1H), 2.42-1.82 (m, 15H)。

【1101】

10

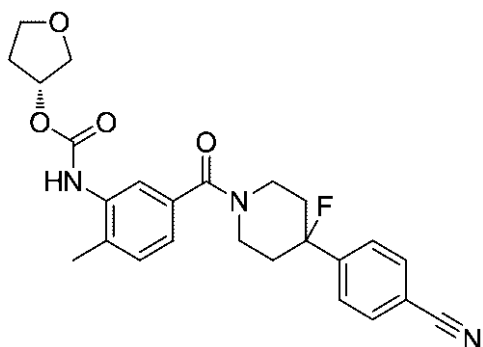
20

30

40

50

【化 1 4 7 7】



10

化合物 82. (R)-テトラヒドロフラン-3-イル(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)カルバマート。化合物 80 について記載したものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 452 (M+H)⁺.

【1102】

化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作、容易に入手できる出発材料及び手順を用いて、次の表中の化合物を調製した。

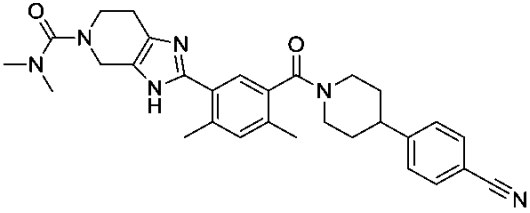
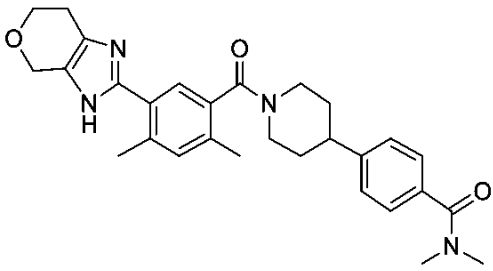
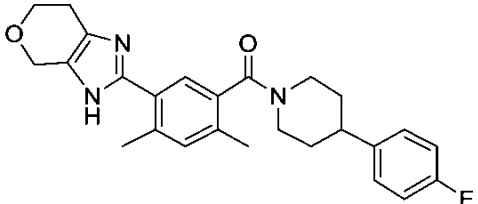
20

30

40

50

【化 1 4 7 8】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
83	2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N,N-ジメチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボキサミド		511 (M+H) ⁺
84	4-(1-(2,4-ジメチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド		487 (M+H) ⁺
85	(2,4-ジメチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)フェニル)(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン		434 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

【化 1 4 7 9】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
86	(2, 4-ジメチル-5-(3, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)フェニル) (4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン		494 (M+H) ⁺
87	(2, 4-ジメチル-5-(3, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)フェニル) (4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン		446 (M+H) ⁺
88	1-(2-(2, 4-ジメチル-5-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-6, 7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン		525 (M+H) ⁺

10

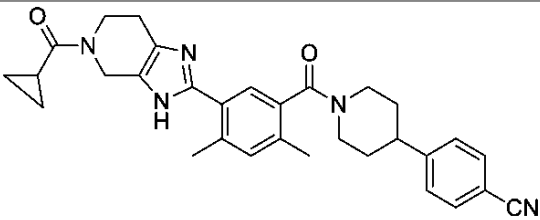
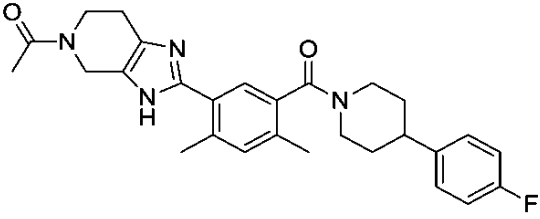
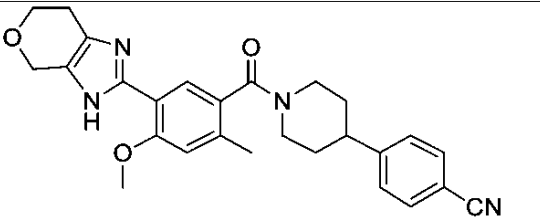
20

30

40

50

【化 1 4 8 0】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
89	4-(1-(5-(5-(シクロプロパンカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		508 (M+H) ⁺
90	1-(2-(5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン		475 (M+H) ⁺
91	4-(1-(4-メトキシ-2-メチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		457 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

【化 1 4 8 1】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
92	(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル) (5-(5-(イソプロピルスルホニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルフェニル)メタノン		539 (M+H) ⁺
93	1-(2-(5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)-2-メチルプロパン-1-オン		503 (M+H) ⁺
94	(2,4-ジメチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)フェニル) (4-フェニルピペリジン-1-イル)メタノン		416 (M+H) ⁺

10

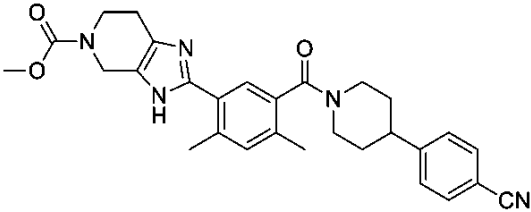
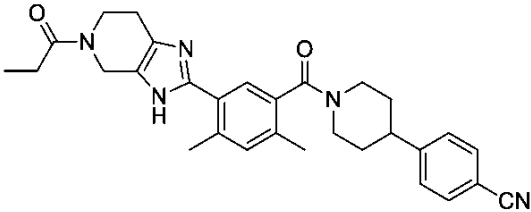
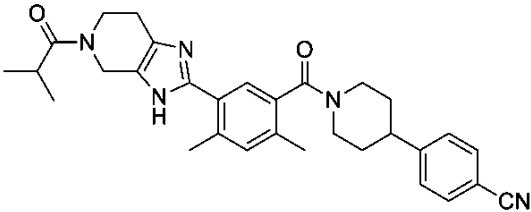
20

30

40

50

【化 1 4 8 2】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
95	2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル		498 (M+H) ⁺
96	4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-プロピオニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		496 (M+H) ⁺
97	4-(1-(5-(5-イソブチリル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		510 (M+H) ⁺

10

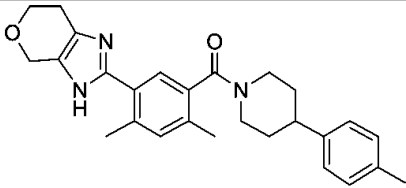
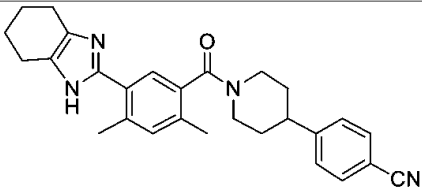
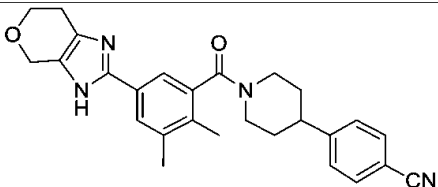
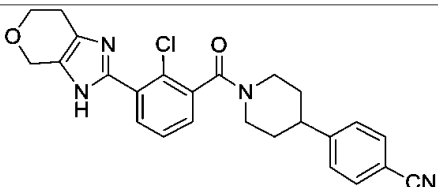
20

30

40

50

【化 1 4 8 3】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
98	(2, 4-ジメチル-5-(3, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)フェニル)(4-(p-トリル)ピペリジン-1-イル)メタノン		430 (M+H) ⁺
99	4-(1-(2, 4-ジメチル-5-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		439 (M+H) ⁺
100	4-(1-(2, 3-ジメチル-5-(3, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		441 (M+H) ⁺
101	4-(1-(2-クロロ-3-(3, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		447 (M+H) ⁺

10

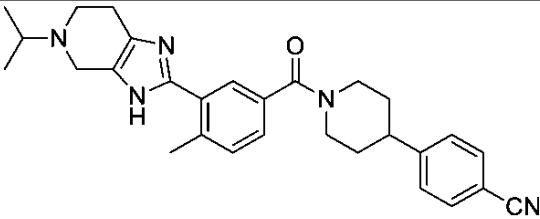
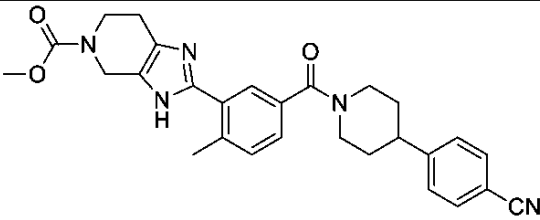
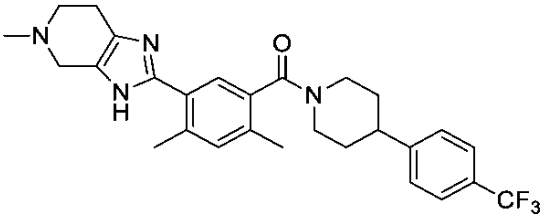
20

30

40

50

【化 1 4 8 4】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
102	4-(1-(3-(5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		468 (M+H) ⁺
103	2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル		484 (M+H) ⁺
104	(2,4-ジメチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)フェニル)(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタン		497 (M+H) ⁺

【1 1 0 3】

10

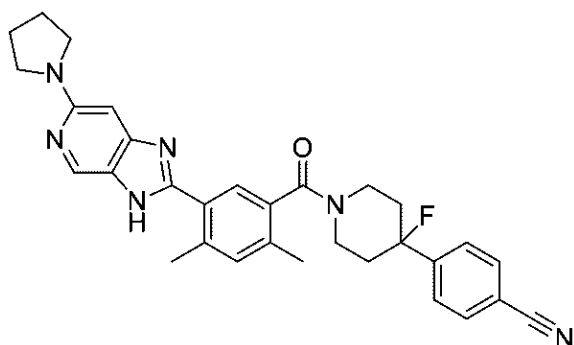
20

30

40

50

【化 1 4 8 5】

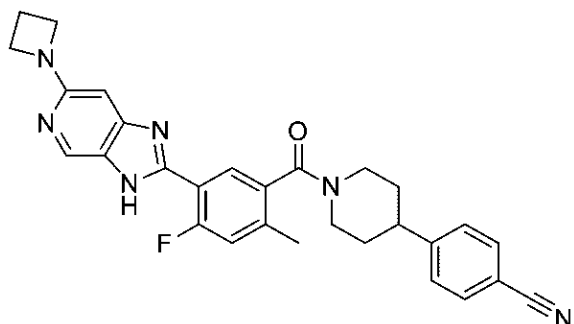


10

化合物 105. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-(ピロリジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 1. 5 の代わりに化合物 11. 2 の HCl 塩を使用したことを除き、化合物 20 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 523 (M+H)⁺.

【1104】

【化 1 4 8 6】



20

化合物 106. 4-(1-(5-(6-(アゼチジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。2,4-ジメチル安息香酸及びピロリジンの代わりに 4-フルオロ-2-メチル安息香酸及びアゼチジンをそれぞれ使用したことを除き、化合物 20 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 495 (M+H)⁺.

30

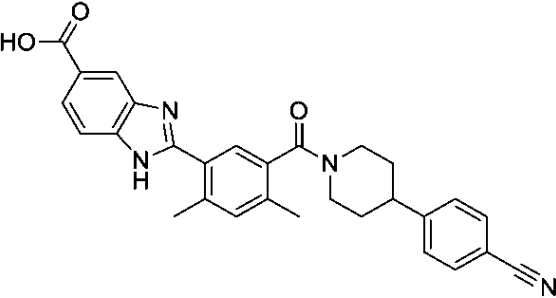
【1105】

化合物 20 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作、容易に入手できる出発材料及び手順を用いて、次の表中の化合物を調製した。

40

50

【化 1 4 8 7】

化合物 #	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
107	2 - (5 - (4 - (4 -シアノフェ ニル) ピペリジン - 1 - カルボニ ル) - 2, 4 -ジメ チルフェニル) - 1 H-ベンゾ[d] イミダゾール- 5 -カルボン酸		479 (M+H) ⁺

10

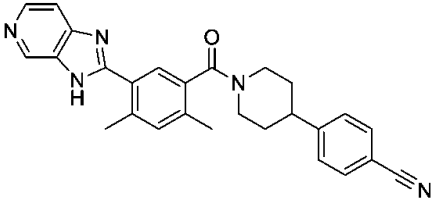
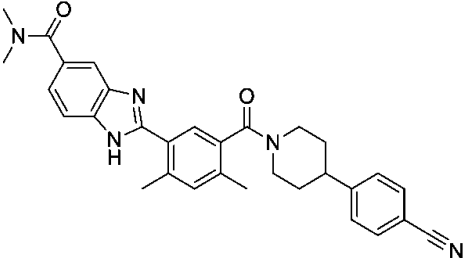
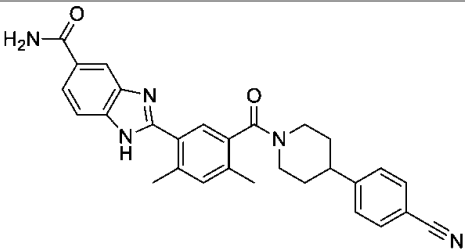
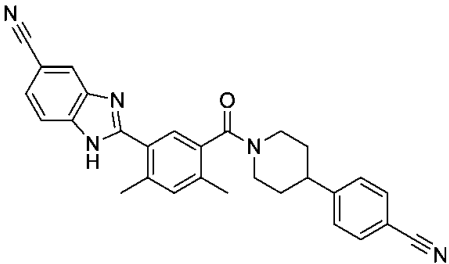
20

30

40

50

【化 1 4 8 8】

化合物 #	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
108	4- (1- (5- (3H-イミダゾ [4, 5-c]ピリ ジン-2-イル) -2, 4-ジメチ ルペンゾイル) ピ ペリジン-4-イ ル) ベンゾニトリ ル		436 (M+H) ⁺
109	2- (5- (4- (4-シアノフェ ニル) ピペリジン -1-カルボニ ル)-2, 4-ジメ チルフェニル) - N, N-ジメチル -1H-ベンゾ [d] イミダゾー ル-5-カルボキ サミド		506 (M+H) ⁺
110	2- (5- (4- (4-シアノフェ ニル) ピペリジン -1-カルボニ ル)-2, 4-ジメ チルフェニル) - 1H-ベンゾ[d] イミダゾール-5 -カルボキサミド		478 (M+H) ⁺
111	2- (5- (4- (4-シアノフェ ニル) ピペリジン -1-カルボニ ル)-2, 4-ジメ チルフェニル) - 1H-ベンゾ[d] イミダゾール-5 -カルボニトリル		460 (M+H) ⁺

10

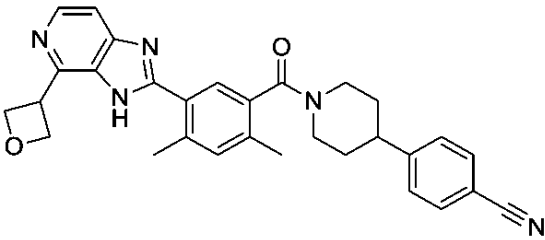
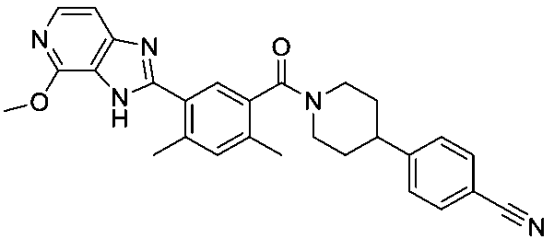
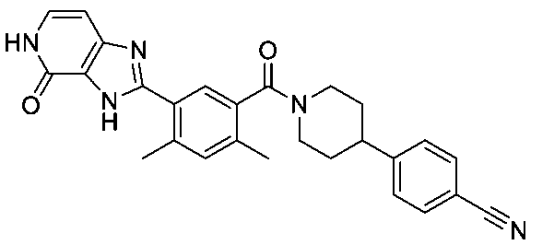
20

30

40

50

【化 1 4 8 9】

化合物 #	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
112	4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-(オキセタン-3-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		492 (M+H) ⁺
113	4-(1-(5-(4-メトキシ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		466 (M+H) ⁺
114	4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		452 (M+H) ⁺

10

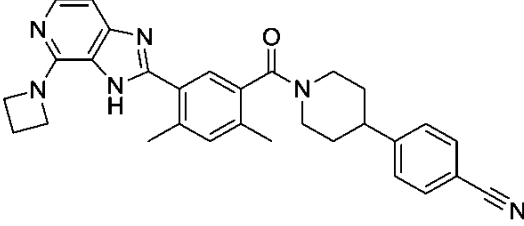
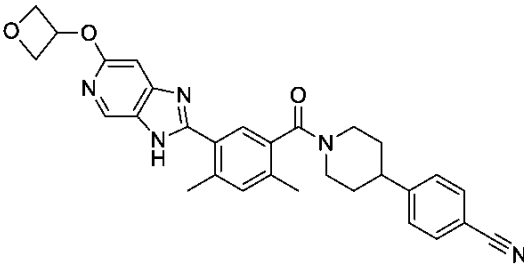
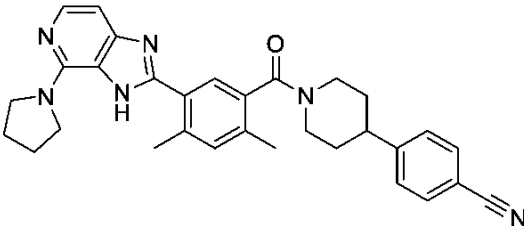
20

30

40

50

【化 1 4 9 0】

化合物 #	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
115	4- (1- (5- (4- (アゼチジ ン-1-イル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-c]ピリ ジン-2-イル) -2, 4-ジメチ ルベンゾイル) ピ ペリジン-4-イ ル) ベンゾニトリ ル		491 (M+H) ⁺
116	4- (1- (2, 4- ジメチル-5- (6- (オキセタ ン-3-イルオキシ) -3 H-イミ ダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イ ル) ベンゾイル) ピ ペリジン-4-イ ル) ベンゾニトリ ル		508 (M+H) ⁺
117	4- (1- (2, 4- ジメチル-5- (4- (ピロリジ ン-1-イル) - 3 H-イミダゾ [4, 5-c]ピリ ジン-2-イル) ベンゾイル) ピペ リジン-4-イ ル) ベンゾニトリ ル		505 (M+H) ⁺

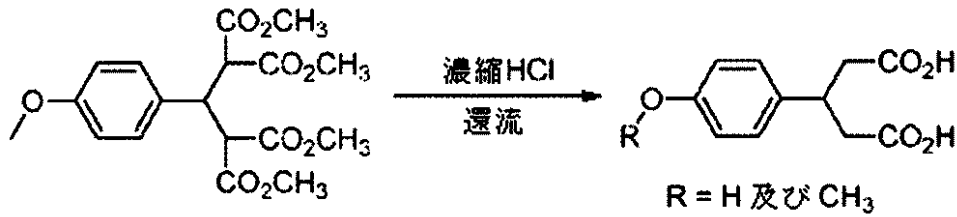
【1106】

化合物 118. 1. 2- (4-メトキシフェニル) プロパン-1, 1, 3, 3-テトラカルボン酸テトラメチル。無水 *t*-BuOH (20 mL) 中の (E)-N- (4-メトキシベンジリデン) -4-メチルベンゼンスルホンアミド (2.89 g、10 mmol)、マロン酸ジメチル (3.43 mL、30 mmol)、*t*-BuOK (2.24 g、20 mmol) の混合物を 50℃で4時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液に注入し、CH₂Cl₂ (3 x) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、その後、濃縮した。ヘキサン中の EtOAc (10%、20%、30%、その後、40%) を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製し

て、表題化合物を透明油状物として得た（3.255 g、収率85%）。

【1107】

【化1491】

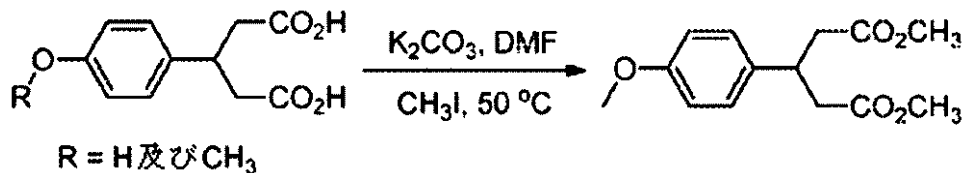


10

化合物118.2. 3-(4-メトキシフェニル)ペンタン二酸及び3-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン二酸。濃縮HCl（37%、80 mL）中のテトラメチル2-(4-メトキシフェニル)プロパン-1,1,3,3-テトラカルボン酸（化合物118.1、6.0 g、15.7 mmol）の混合物を一晩、還流させながら加熱した。室温に冷却した後、懸濁液を濾過した。濾液を水で洗浄し、真空中で乾燥させて、2.66 gの生成物を3-(4-メトキシフェニル)ペンタン二酸（主生成物、LCMS実測値[M-H]⁻237）及び3-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン二酸（副生成物、LCMS実測値[M-H]⁻223）の混合物として得た。

【1108】

【化1492】

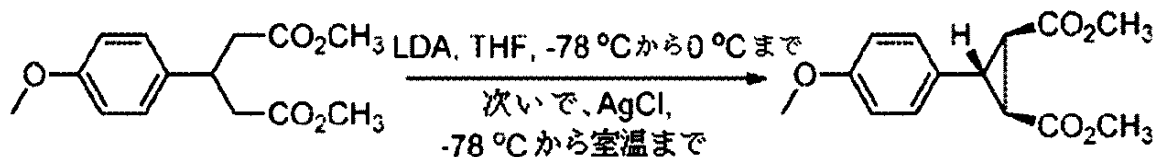


20

化合物118.3. 3-(4-メトキシフェニル)ペンタン二酸ジメチル。DMF（10 mL）中の前の工程から得た生成物（化合物118.2）（2.66 g）、K₂CO₃（6.56 g、47.5 mmol）及びCH₃I（3 mL、47.5 mmol）の混合物を圧力管の中で一晩、50°Cで加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液に注入し、EtOAc（3x）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中のEtOAc（20%、30%、40%、その後、50%）を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、表題化合物を透明油状物として得た（2.0 g、2工程を通しての収率48%）。

【1109】

【化1493】



30

40

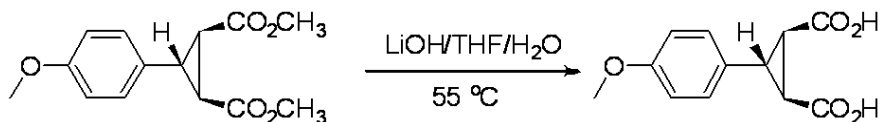
化合物118.4. 3-(4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1,2-ジカルボン酸ジメチル。-78°CでTHF（60 mL）中のLDA（18.8 mmol）の溶液に、THF（10 mL）中の3-(4-メトキシフェニル)ペンタン二酸ジメチル（2.0 g、7.52 mmol）の溶液を一滴ずつ添加した。-78°Cで1時間攪拌した後、ドライアイスアセトン浴を取り外した。反応混合物を30分間攪拌した後、-78°Cに冷却した。固体AgCl（2.2 g、15.4 mmol）を一度に全て添加した。反応混合物を-78°Cで1時間、その後、一晩、室温で攪拌した。NH₄Cl飽和水溶液を添加した。混合物を10分間、激しく攪拌した。懸濁液をセライトに通して濾過した。濾液をEtOAc（3x）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した

50

。ヘキサン中のEtOAc（10%、15%、20%、その後、30%）を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た（0.87 g、44%収率）。¹H NMR（CDCl₃，400 Hz）δ 7.09（d，J = 8.8 Hz，2H），6.86（d，J = 8.8 Hz，2H），3.82（s，3H），3.77（s，6H），3.17（t，J = 7.6 Hz，1H），2.36（d，J = 7.6 Hz，2H）。

【1110】

【化1494】

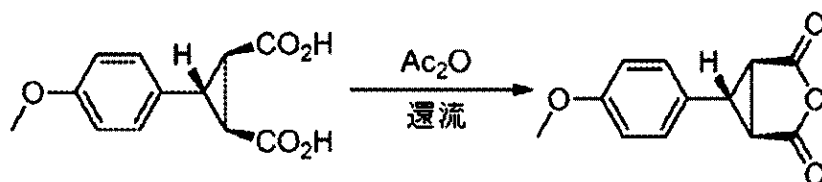


10

化合物118.5. 3-(4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1,2-ジカルボン酸。THF（30 mL）中の3-(4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1,2-ジカルボン酸ジメチル（0.88 g、3.33 mmol）及びLiOH（H₂O中2 M、10 mL）の混合物を55 °Cで一晩攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を1 N HClに注入し、EtOAc（3 x）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を薄黄色固体として得た。

【1111】

【化1495】

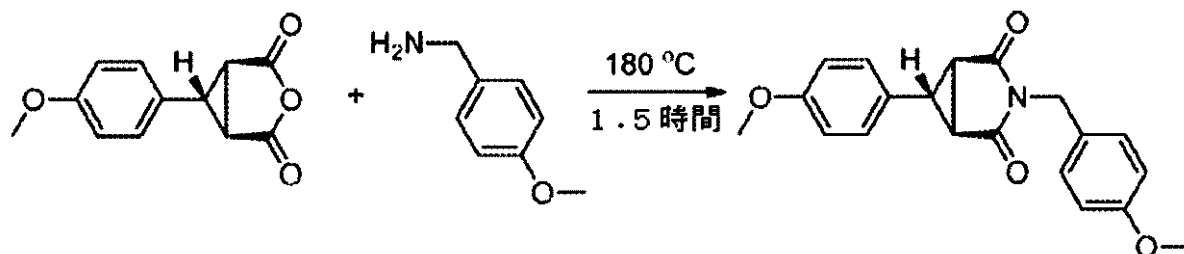


20

化合物118.6. 6-(4-メトキシフェニル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン。Ac₂O（20 mL）中の3-(4-メトキシフェニル)シクロプロパン-1,2-ジカルボン酸（前の工程からの粗生成物）の混合物を1時間、還流させながら加熱した。過剰のAc₂Oを減圧下で除去した。粗生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

【1112】

【化1496】



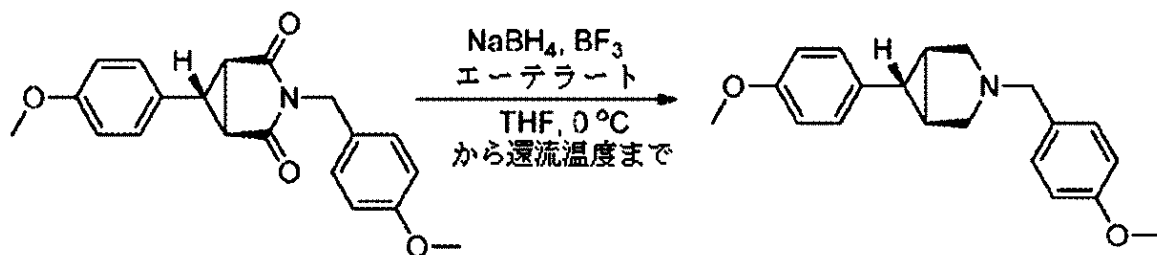
40

化合物118.7. 3-(4-メトキシベンジル)-6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン。6-(4-メトキシフェニル)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン（前の工程からの粗生成物）及び(4-メトキシフェニル)メタンアミンの混合物を180 °Cで1.5時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をCH₂Cl₂に溶解させ、ヘキサン中のEtOAc（20%、30%、その後、40%）を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（0.71 g、3工程を通しての収率63%）。MS [M+H]⁺：338。

【1113】

50

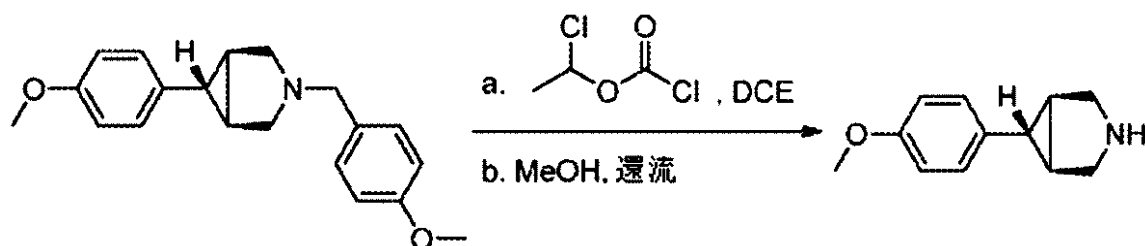
【化1497】



化合物118.8. 3-(4-メトキシベンジル)-6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン。THF中の3-(4-メトキシベンジル)-6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン(0.86g、2.6mmol)、 NaBH_4 (0.296g、7.8mmol)及び BF_3 エーテラート(1.0mL、7.8mmol)の混合物を一晩、還流させながら加熱した。0℃に冷却した後、 H_2O (20mL)中のピペラジン(2g)の溶液を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、 H_2O に注入し、 EtOAc (3x)で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、その後、濃縮した。ヘキサン中の EtOAc (10%、20%、その後、30%)を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、白色固体を得た。THF(20mL)及び H_2O (10mL)中の固体の懸濁液にピペラジン(3g)を添加した。混合物を一晩、還流させながら加熱した後、ブラインに注入し、 EtOAc (3x)で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(0.51g、収率65%)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.

【1114】

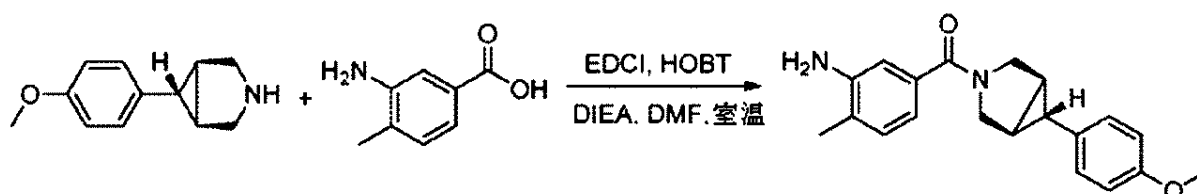
【化1498】



化合物118.9. 6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン。0℃でDCE(30mL)中の(1R, 5S, 6S)-3-(4-メトキシベンジル)-6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(0.5g、1.6mmol)の溶液に、クロロギ酸1-クロロエチル(0.21mL、1.9mmol、1.2当量)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、1時間、還流させながら加熱し、その後、減圧下で濃縮した。MeOH(20mL)を添加した。得られた混合物を40分間、還流させながら加熱し、その後、濃縮した。残留物を分取TLCによって精製して、表題化合物を白色結晶性固体として得た(155mg、収率51%)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 190.

【1115】

【化1499】



10

20

30

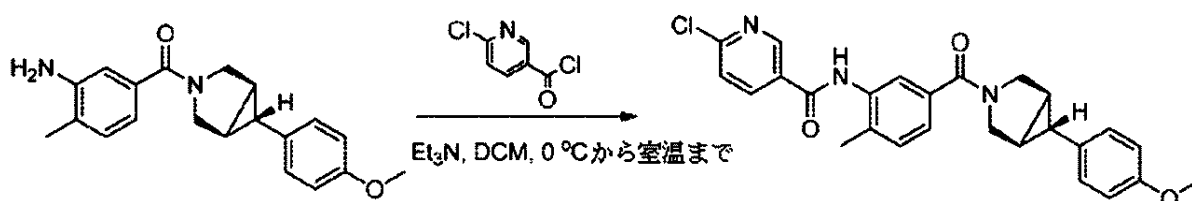
40

50

化合物 118.10. (3-アミノ-4-メチルフェニル) (6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メタノン。DMF (3 mL) 中の 6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン (0.124 g, 0.82 mmol)、3-アミノ-4-メチル安息香酸 (0.155 g, 0.82 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDCI, 0.172 g, 0.90 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (~20% H₂O, 0.122 g, 0.90 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.71 mL, 4.1 mmol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液に注入し、EtOAc (3 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中の EtOAc (60%、その後、100%) を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、表題化合物を白色フォームとして得た (0.15 g、収率 57%)。

【1116】

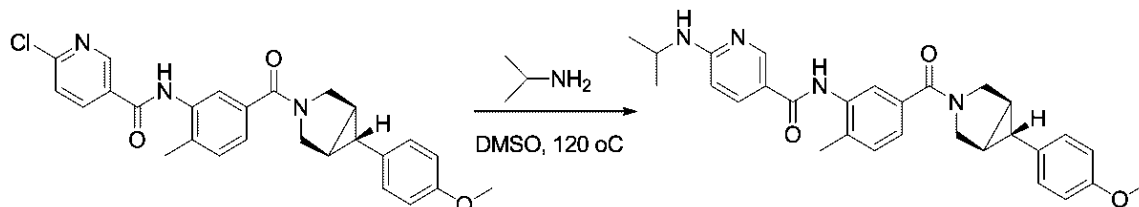
【化1500】



化合物 118.11. 6-クロロ-N-(5-(6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)-2-メチルフェニル)ニコチンアミド。0°CでCH₂Cl₂ (4 mL) 中の (3-アミノ-4-メチルフェニル) (6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メタノン (150 mg, 0.47 mmol) 及び Et₃N (0.25 mL, 1.8 mmol) の溶液に、6-クロロニコチノイルクロリド (106 mg, 0.6 mmol) を添加した。添加後に氷浴を取り外した。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、その後、ヘキサン中の EtOAc (60%、その後、100%) を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白色フォームとして得た (0.172 g、収率 80%)。MS [M+H]⁺: 462, 464。

【1117】

【化1501】

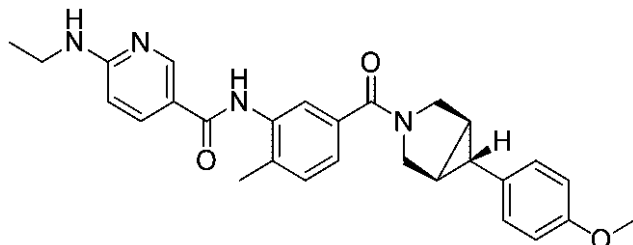


化合物 118.6-(イソプロピルアミノ)-N-(5-(6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)-2-メチルフェニル)ニコチンアミド。DMSO (1.5 mL) 中の 6-クロロ-N-(5-(6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)-2-メチルフェニル)ニコチンアミド (化合物 118.11, 0.107 g, 0.23 mmol) 及びイソプロピルアミン (1.5 mL) の混合物を密封圧力管の中で一晩、120°C で加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液に注入し、EtOAc (3 x) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をヘキサンとともに摩砕して、表題化合物を白色粉末として得た (40 mg、収率 36%)。MS [M+H]⁺: 485. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 H

z) δ 9.63 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.95–7.90 (m, 1H), 7.55–7.51 (m, 1H), 7.39–7.30 (m, 2H), 7.10–7.03 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.17–4.07 (m, 2H), 3.85–3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65–3.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.69 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).

【1118】

【化1502】



10

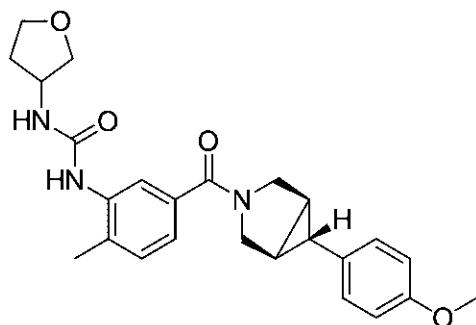
化合物119. 6-(エチルアミノ)-N-(5-(6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)-2-メチルフェニル)ニコチンアミド。化合物118の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。MS $[M+H]^+$: 471. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 Hz) δ 9.62 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.4, 9.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34–7.24 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.37–3.30 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.66 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 3H).

20

30

【1119】

【化1503】



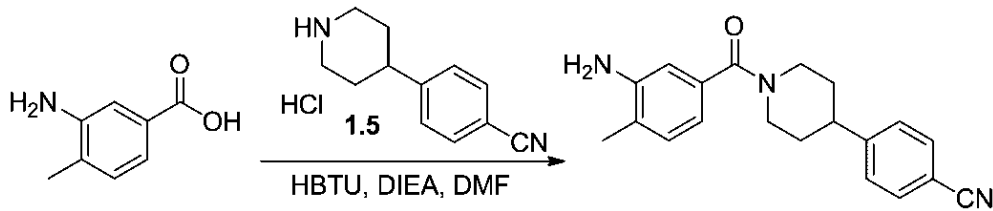
40

化合物120. 1-(5-(6-(4-メトキシフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素。化合物64及び118の調製に用いたものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 436 (M+H) $^+$.

【1120】

50

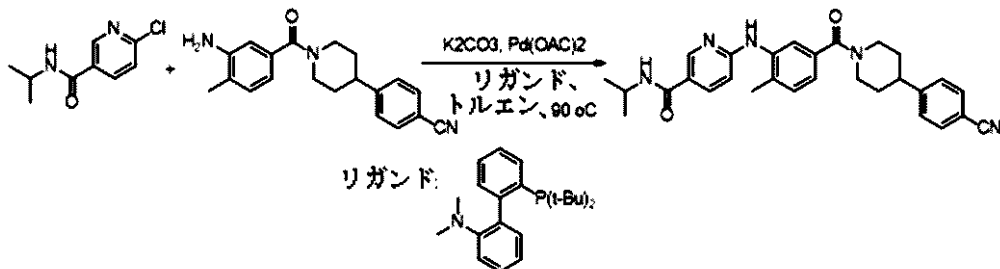
【化1504】



化合物121. 1. 4-((1-(3-アミノ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF (50 mL) 中の3-アミノ-4-メチル安息香酸 (1.36 g、9.0 mmol)、(4-((ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルHCl塩 (化合物1.5、2.0 g、9.0 mmol)、EDCI (1.89 g、9.9 mmol)、HOBt (1.66 g、9.9 mmol、20% H₂O含有) 及びDIEA (3.13 mL、18.0 mmol) の溶液を室温で一晩撹拌した。反応混合物を冷水 (300 mL) に注入すると、オフホワイト固体が沈殿した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、オープンの中で減圧下で乾燥させて、2.88 g (100%) の表題化合物を得た。m/z (ES⁺) 320 (M+H)⁺。

【1121】

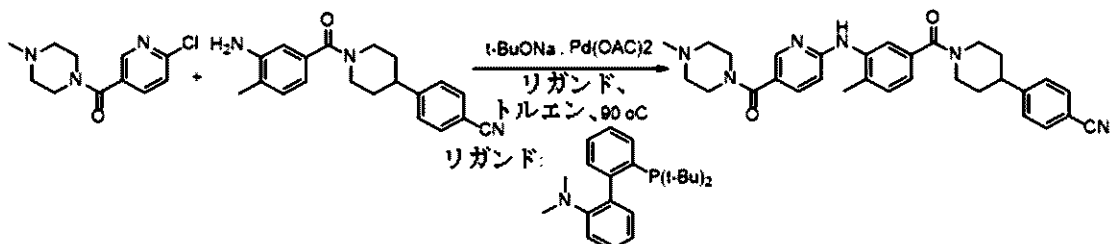
【化1505】



化合物121. 6-((5-((4-((4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)アミノ)-N-イソプロピルニコチンアミド。トルエン (5 mL) 中の6-クロロ-N-イソプロピルニコチンアミド (0.055 g、0.26 mmol)、4-((1-(3-アミノ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル (121. 1、0.1 g、0.31 mmol)、K₂CO₃ (0.171 g、1.24 mmol)、Pd(OAc)₂ (6.7 mg、0.03 mmol) 及びリガンド (10.2 mg、0.03 mmol) の混合物を90°Cで、アルゴン下で3時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサン中のEtOAc (60%、80%、その後、100%) を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、CH₃CN/H₂Oからの凍結乾燥後、表題化合物をオフホワイト粉末として得た (11.2 mg、収率9%)。m/z (ES⁺) 482 (M+H)⁺。

【1122】

【化1506】



10

20

30

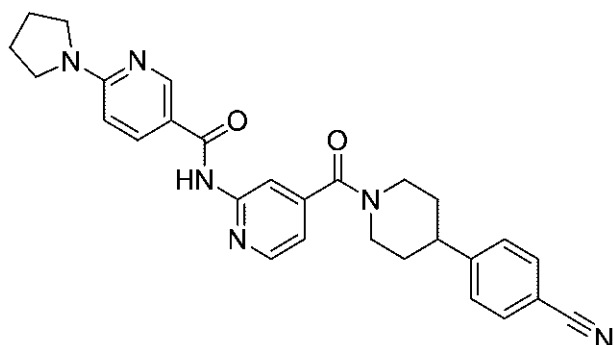
40

50

化合物 122. 4-(1-(4-メチル-3-((5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。K₂CO₃をt-BuONaに置き換えて、化合物 121 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 524 (M+H)⁺.

【1123】

【化1507】

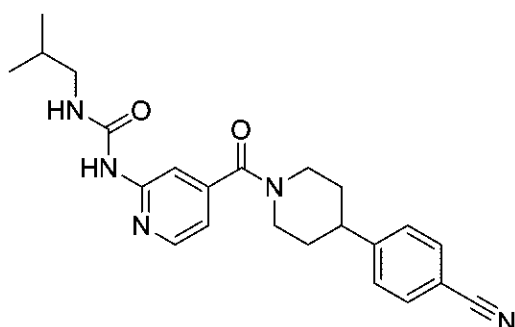


10

化合物 123. N-(4-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド。化合物 43 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ 3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに 2-アミノイソニコチン酸を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 481 (M+H)⁺.

【1124】

【化1508】

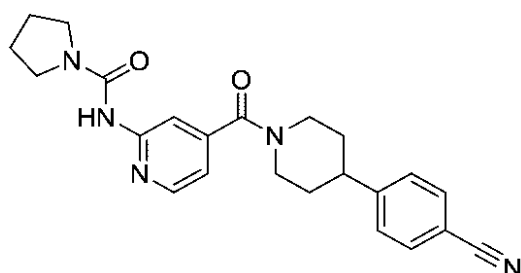


30

化合物 124. 1-(4-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-イル)-3-イソブチル尿素。化合物 64 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ 3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに 2-アミノイソニコチン酸を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 406 (M+H)⁺.

【1125】

【化1509】



40

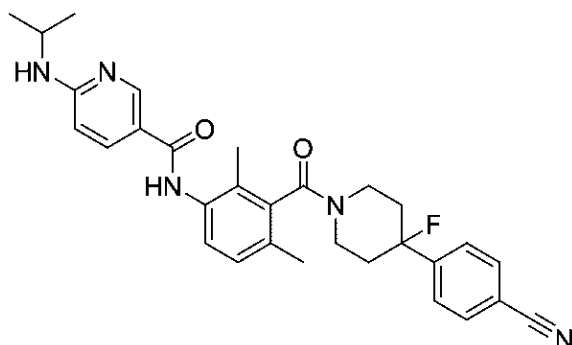
化合物 125. N-(4-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)

50

ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-カルボキサミド。化合物 64 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ 3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに 2-アミノイソニコチン酸を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 404 (M+H)⁺。

【1126】

【化1510】

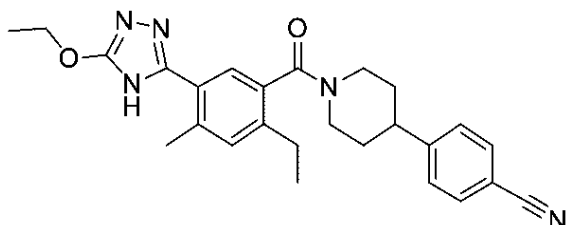


10

化合物 126. N-(3-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド。化合物 43 の調製に用いたものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用い、かつ 3-アミノ-4-メチル安息香酸の代わりに 3-アミノ-2,6-ジメチル安息香酸を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 514 (M+H)⁺。

【1127】

【化1511】

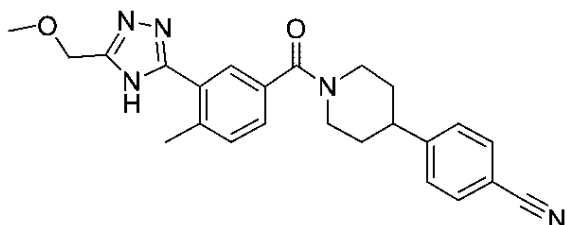


30

化合物 127. 4-(1-(5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチル-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 39 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 445 (M+H)⁺。

【1128】

【化1512】



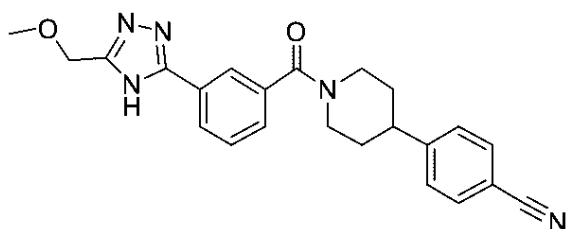
40

化合物 128. 4-(1-(3-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-メチル-3-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 38) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 416 (M+H)⁺。

【1129】

50

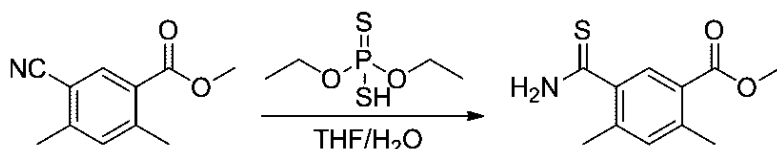
【化 1 5 1 3】



化合物 1 2 9. 4-(1-(3-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 3 8 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 402 (M+H)⁺.

【1 1 3 0】

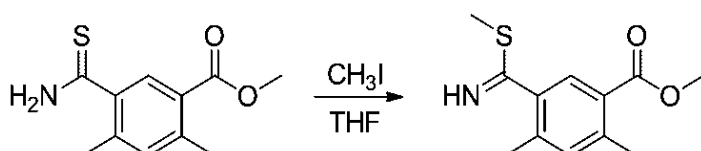
【化 1 5 1 4】



化合物 1 3 0. 1. 5-カルバモチオイル-2,4-ジメチル安息香酸メチル。丸底フラスコにテトラヒドロフラン/H₂O (30/3 mL) 中の 5-シアノ-2,4-ジメチル安息香酸メチル (化合物 2. 3. 1. 78 g、9.41 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。ジチオリン酸 O, O'-ジエチル (3.30 g、17.7 mmol、2.00 当量) を添加し、得られた混合物を 2 日間、85℃で撹拌した。(警告：著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである)。周囲温度に冷却した後、混合物を 2×50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:10) を溶離剤として用いて、粗製残留物を精製して、1.20 g (57%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【1 1 3 1】

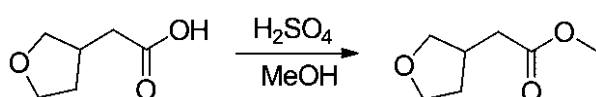
【化 1 5 1 5】



化合物 1 3 0. 2. 5-(イミノ(メチルチオ)メチル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル。テトラヒドロフラン (30 mL) 中の 5-カルバモチオイル-2,4-ジメチル安息香酸メチル (化合物 1 3 0. 1. 3.10 g、12.5 mmol、1.00 当量、90%) の溶液に、CH₃I (3.95 g、27.8 mmol、2.00 当量) を添加し、得られた混合物を一晩 25℃で撹拌した。有機層を 2×30 mL の Na₂S₂O₄ (水溶液)、そして 1×30 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、2.10 g (64%) の 5-(イミノ(メチルチオ)メチル)-2,4-ジメチル安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

【1 1 3 2】

【化 1 5 1 6】



10

20

30

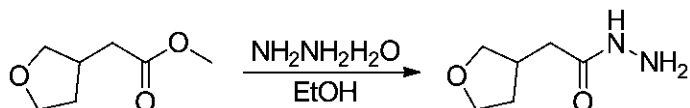
40

50

化合物 130.3. 2-(テトラヒドロフラン-3-イル)酢酸メチル。メタノール (20 mL) 中の 2-(テトラヒドロフラン-3-イル)酢酸 (2.00 g、15.4 mmol、1.00 当量) 及び硫酸 (2 mL) の混合物を油浴の中で 3 時間、80℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を 50 mL のエーテルで希釈し、2×20 mL の水、2×20 mL の炭酸水素ナトリウム (飽和水溶液 注意：ガス発生)、そして 2×20 mL のブラインで洗浄した。その後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、1.50 g (68%) の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1133】

【化1517】

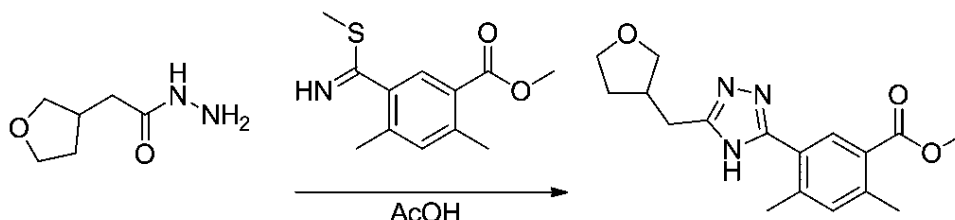


10

化合物 130.4. 2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アセトヒドラジド。丸底フラスコにメタノール (15 mL) 中の 2-(テトラヒドロフラン-3-イル)酢酸メチル (化合物 130.3、1.50 g、10.4 mmol、1.00 当量) 及び $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.04 g、20.8 mmol、2.00 当量) の溶液を添加した。得られた混合物を油浴の中で一晩、80℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮して、1.20 g (80%) の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1134】

【化1518】

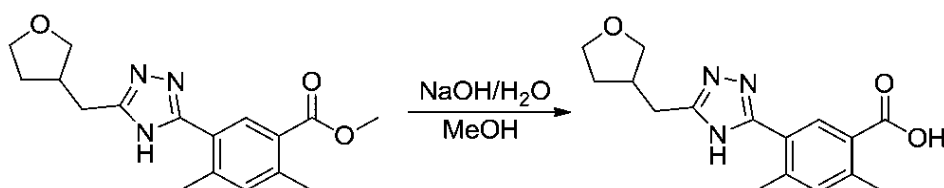


20

化合物 130.5. 2,4-ジメチル-5-(5-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸メチル。丸底フラスコに酢酸 (4 mL) 中の 2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アセトヒドラジド (化合物 130.4、1.20 g、8.32 mmol、1.50 当量) の溶液を添加した。2,4-ジメチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチル (化合物 130.2、1.30 g、5.48 mmol、1.00 当量) を添加し、得られた混合物を油浴の中で一晩、100℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を 50 mL の酢酸エチルで希釈し、その後、2×20 mL の水、そして 2×20 mL のブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (0:1 ~ 1:10 ~ 1:1) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、0.600 g (35%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【1135】

【化1519】



30

40

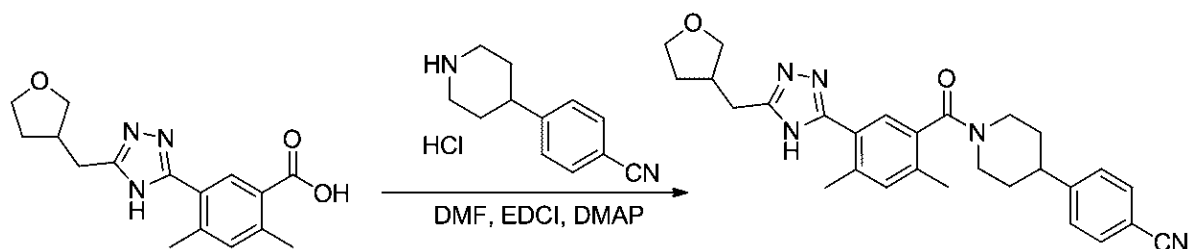
化合物 130.6. 2,4-ジメチル-5-(5-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。丸底フラスコにメタ

50

ノール (10 mL) 中の 2, 4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)安息香酸メチル (化合物 130.5、600 mg、1.90 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。水 (5 mL) 中の水酸化ナトリウム (381 mg、9.53 mmol、5.00 当量) の溶液を添加し、得られた混合物を油浴の中で 3 時間、70 °C で撹拌した。室温に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留水性相の pH を塩化水素 (水溶液、1 M) で 3 ~ 4 に調整した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、オーブンの中で減圧下で乾燥させて、0.500 g (87%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【1136】

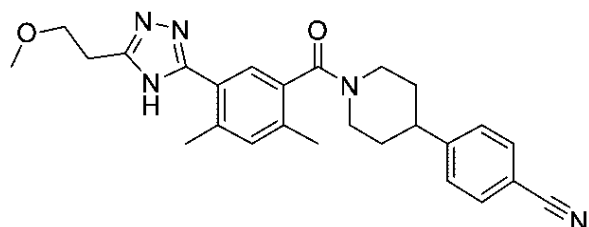
【化1520】



化合物 130.4-(1-(2, 4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。DMF (5 mL) 中の化合物 130.6 (200 mg、0.660 mmol、1.00 当量)、EDCI (253 mg、1.32 mmol、2.00 当量)、DMAP (243 mg、1.99 mmol、3.00 当量) 及び 4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 1.5、148 mg、0.660 mmol、1.00 当量) の混合物を 3 時間、25 °C で撹拌し、その後、50 mL の酢酸エチルで希釈した。有機層を 2 × 10 mL の水、2 × 10 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物 (約 300 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム、SunFire Prep C18、19 × 150 mm 5 µm ; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH₃CN (8 分間で 28% CH₃CN から 52% に上昇、1 分間で 100% に上昇、1 分間で 28% に降下) ; 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、168 mg (52%) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 470 (M+H)⁺. ¹H-NMR (400 Hz, CD₃OD) : δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 4H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 及び 2.33 (2s, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 4H).

【1137】

【化1521】



10

20

30

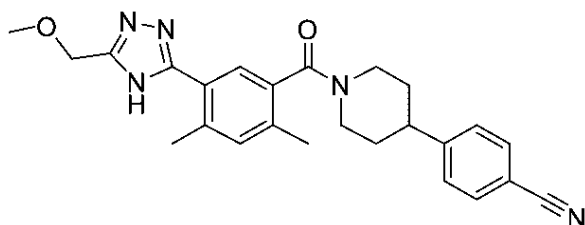
40

50

化合物 131. 4-(1-(5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 130)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アセトヒドラジド(化合物 130.4)の代わりに3-メトキシプロパンヒドラジド(化合物 143.1)を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 444 (M+H)⁺.

【1138】

【化1522】

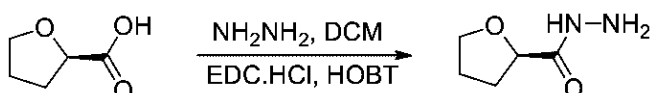


10

化合物 132. 4-(1-(5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 130)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、2-(メトキシアセトヒドラジド(化合物 190.6)を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 430 (M+H)⁺.

【1139】

【化1523】



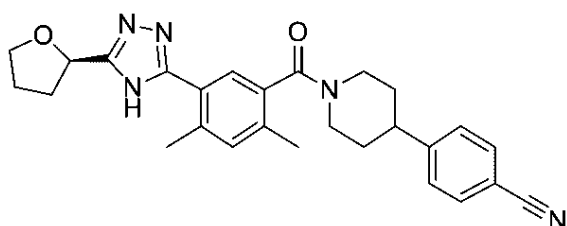
20

30

化合物 133. 1. (R)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジド。ジクロロメタン(100mL)中の(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(5.00g、43.1mmol、1.00当量)、EDCI(12.4g、64.6mmol、1.50当量)及びHOBT(8.70g、64.4mmol、1.50当量)の混合物を30分間、25℃で攪拌した。その後、混合物にヒドラジン(2.00g、62.4mmol、1.50当量)を一滴ずつ添加した。得られた混合物を一晩、25℃で攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮して、25.0g(粗製)の(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジドを黄色油状物として得た。

【1140】

【化1524】



40

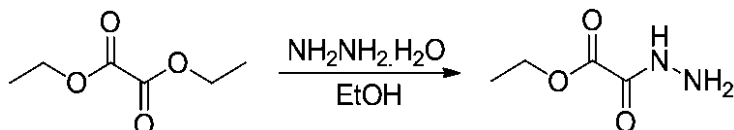
化合物 133. (R)-4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン

50

－４－イル）ベンゾニトリル。４－（１－（２，４－ジメチル－５－（５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ベンゾニトリル（化合物１３０）の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、２－（テトラヒドロフラン－３－イル）アセトヒドラジド（化合物１３０．４）の代わりに（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－カルボヒドラジド（化合物１３３．１）を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ ES^+ ） 446（ $M+H$ ） $^+$ 。

【１１４１】

【化１５２５】



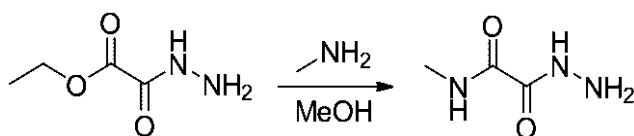
10

化合物１３４．１．２－ヒドラジニル－２－オキソ酢酸エチル。丸底フラスコにエタノール（１００ｍＬ）中のシュウ酸ジエチル（１０．０ｇ、６８．４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を添加した。ヒドラジン水和物（２．７５ｇ、８５．８ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加し、得られた混合物を３時間、８０℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮して、８．００ｇ（８０％）の表題化合物を無色油状物として得た。

20

【１１４２】

【化１５２６】

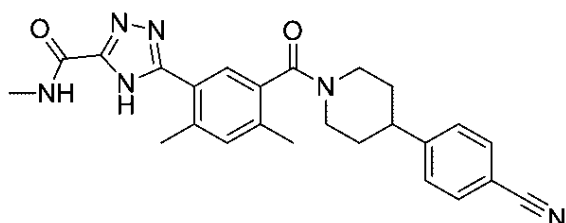


化合物１３４．２．２－ヒドラジニル－Ｎ－メチル－２－オキソアセトアミド。丸底フラスコにメタノール（１０ｍＬ）中の２－ヒドラジニル－２－オキソ酢酸エチル（化合物１３４．１、３００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１．００当量、９０％）の溶液を添加した。メチルアミン（１０ｍＬ、水中４０％）を添加し、得られた混合物を一晩、７０℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、固体を濾過によって収集し、乾燥させて２５０ｍｇ（９４％）の表題化合物を白色固体として得た。

30

【１１４３】

【化１５２７】



40

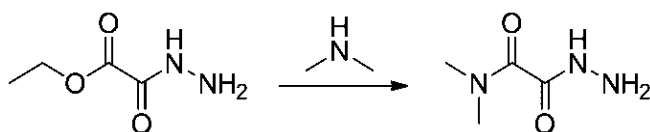
化合物１３４．５－（５－（４－（４－シアノフェニル）ピペリジン－１－カルボニル）－２，４－ジメチルフェニル）－Ｎ－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－カルボキサミド。化合物１３０の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、化合物１３０．４の代わりに化合物１３４．２を使用して、表題化合物を調製した。 m/z （ ES^+ ） 443（ $M+H$ ） $^+$ 。 ^1H NMR（３００ MHz， CD_3OD ）： δ 7.69（d， J ＝８．１ Hz，２ H）， 7.62－7.43（m，３ H）， 7.32（s，１ H）， 約 4.9（１ H 水のピークにより部分的に不明瞭）， 3.73－3.58（m，１ H）， 3.32－3.18（m，１ H メタノール溶媒のピーク

50

により部分的に不明瞭), 3.07-1.91 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.43 & 2.33 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-CH₃, 3H), 2.10-1.93 (m, 1H), 1.93-1.52 (m, 3H).

【1144】

【化1528】

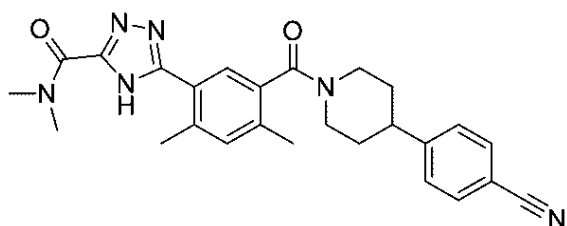


10

化合物135. 1. 2-ヒドラジニル-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド。丸底フラスコに2-ヒドラジニル-2-オキソ酢酸エチル(化合物134. 1、2.00g、13.6mmol、1.00当量、90%)を添加した。ジメチルアミン(10mL)を反応物に添加し、その後、反応物を油浴の中で一晩、70℃で撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮して、1.50g(76%)の表題化合物を無色油状物として得た。

【1145】

【化1529】



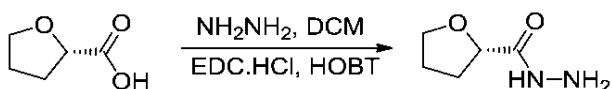
20

化合物135. 5-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N, N-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル(化合物130)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アセトヒドラジド(化合物130. 4)の代わりに2-ヒドラジニル-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(化合物135. 1)を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S+) 457 (M+H)⁺.

30

【1146】

【化1530】



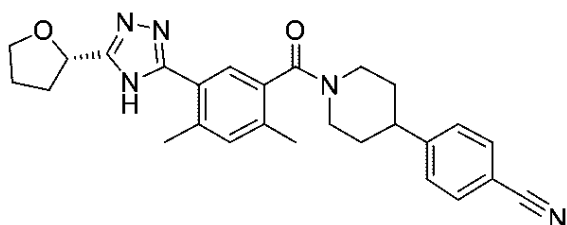
化合物136. 1. (S)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジド。丸底フラスコにジクロロメタン(40mL)中の(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(3.00g、23.3mmol、1.00当量、90%)の溶液を添加した。NH₂NH₂(2mL、2.00当量)、HOBT(5.20g、38.5mmol、1.50当量)及びEDCI(7.50g、39.1mmol、1.50当量)を添加し、得られた混合物を一晩、25℃で撹拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮して、2.50g(74%)の(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジドを黄色油状物として得た。

40

【1147】

50

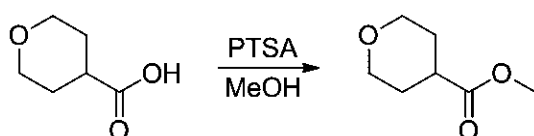
【化 1 5 3 1】



化合物 1 3 6. (S)-4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 1 3 0)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アセトヒドラジド(化合物 1 3 0. 4)の代わりに(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジド(化合物 1 3 6. 1)を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 456 (M+H)⁺.

【1 1 4 8】

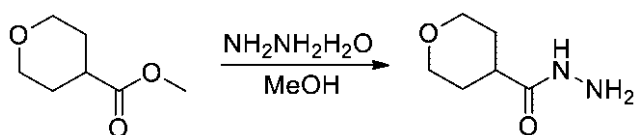
【化 1 5 3 2】



化合物 1 3 7. 1. テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル。メタノール(50 mL)中のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(520 mg、4.00 mmol、1.00 当量)の溶液に、PTSA(35.0 mg、0.200 mmol)を添加した。得られた混合物を油浴の中で一晩、80℃で攪拌し、その後、周囲温度に冷却し、真空下で濃縮した。残留物を30 mLの水で希釈し、3×30 mLのDCMで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、500 mg(87%)のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルを無色油状物として得た。

【1 1 4 9】

【化 1 5 3 3】



化合物 1 3 7. 2. テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボヒドラジド。丸底フラスコにメタノール(50 mL)中のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチル(化合物 1 3 7. 1、5.00 g、31.2 mmol、1.00 当量、90%)の溶液を添加した。ヒドラジン水和物(5.20 g、83.2 mmol、3.00 当量)を添加し、得られた混合物を油浴の中で一晩、40℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮して、4.00 g(80%)のテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボヒドラジド白色固体として得た。

【1 1 5 0】

10

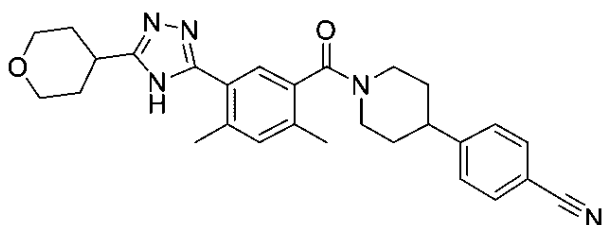
20

30

40

50

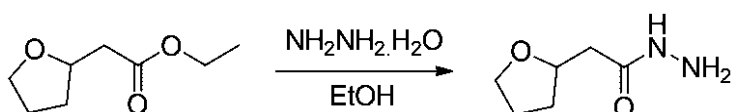
【化 1 5 3 4】



化合物 1 3 7. 4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (5 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (化合物 1 3 0) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アセトヒドラジド (化合物 1 3 0. 4) の代わりにテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - カルボヒドラジド (化合物 1 3 7. 2) を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 470 (M + H)⁺.

【1 1 5 1】

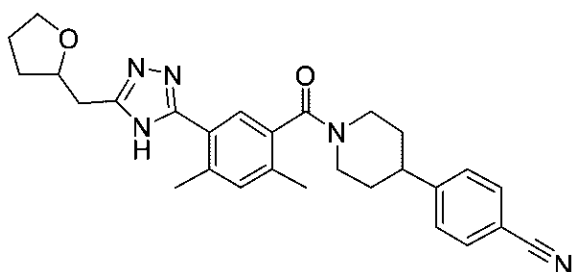
【化 1 5 3 5】



化合物 1 3 8. 1. 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) アセトヒドラジド。丸底フラスコにエタノール (20 mL) 中の 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) 酢酸エチル (2.00 g、12.6 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。NH₂NH₂ · H₂O (1.27 g、25.4 mmol、2.00 当量) を反応物に添加した。得られた溶液を油浴の中で一晚、80℃で攪拌し、その後、室温に冷却し、真空下で濃縮した。これにより、2.10 g (92%) の 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) アセトヒドラジドを黄色油状物として得た。

【1 1 5 2】

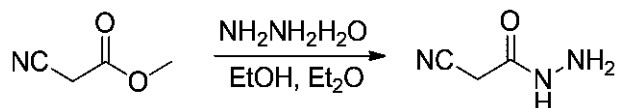
【化 1 5 3 6】



化合物 1 3 8. 4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (5 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (5 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (化合物 1 3 0) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、2 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) アセトヒドラジド (化合物 1 3 0. 4) の代わりに 2 - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) アセトヒドラジド (化合物 1 3 8. 1) を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 470 (M + H)⁺.

【1 1 5 3】

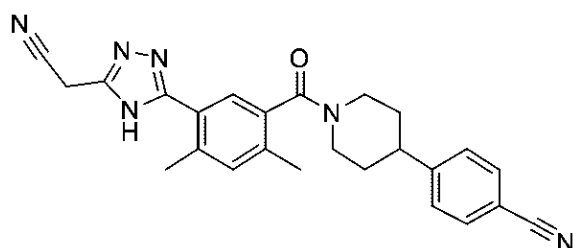
【化1537】



化合物139.1. 2-シアノアセトヒドラジド。0℃でエタノールとEt₂Oの溶媒混合物(35/35mL)中のNH₂NH₂・H₂O(3.50g、70.0mmol、1.00当量)の溶液に、エタノール(5mL)中の2-シアノ酢酸メチル(7.00g、70.6mmol、1.00当量)の溶液を一滴ずつ添加した。得られた混合物を3時間、室温で攪拌し、その後、2×30mLのエーテルで洗浄した。固体を濾過によって収集して、5.00g(68%)の2-シアノアセトヒドラジドを白色固体として得た。

【1154】

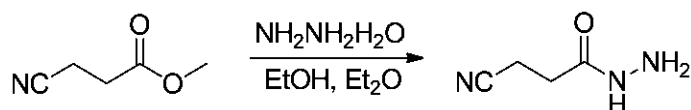
【化1538】



化合物139.4-(1-(5-(5-(シアノメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物130)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アセトヒドラジド(化合物130.4)の代わりに2-シアノアセトヒドラジド(化合物139.1)を使用して、表題化合物を調製した。m/z(ES⁺) 425 (M+H)⁺. ¹H-NMR(300Hz, CD₃OD): δ 7.70(d, J=8.4Hz, 2H), 7.54-7.42(m, 3H), 7.35(s, 1H), 4.87-4.80(m, 1H), 4.12(s, 2H), 3.77-3.65(m, 1H), 3.27-3.23(m, 1H), 3.09-2.99(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.43及び2.33(2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.05-2.00(m, 1H), 1.83-1.76(m, 3H)。

【1155】

【化1539】



化合物140.1. 3-シアノプロパンヒドラジド。丸底フラスコにエーテル/EtOH(8/8mL)中のNH₂NH₂・H₂O(1.25g、25.1mmol、1.00当量)の溶液を添加した。これに3-シアノプロパン酸メチル(2.84g、25.1mmol、1.00当量)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を2時間、室温で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。これにより、1.40g(49%)の3-シアノプロパンヒドラジドを無色油状物として得た。

【1156】

10

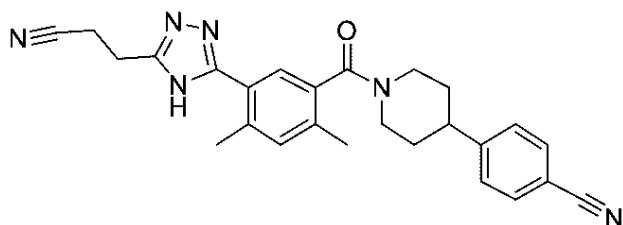
20

30

40

50

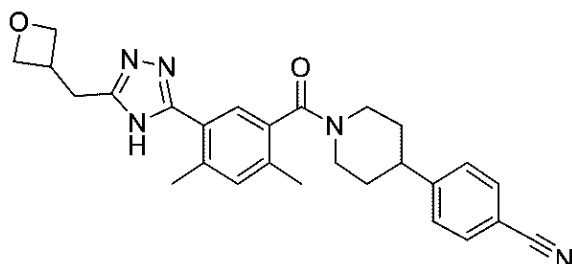
【化1540】



化合物140. 4-(1-(5-(5-(2-シアノエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物130)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、2-(テトラヒドロフラン-3-イル)アセトヒドラジド(化合物130.4)の代わりに3-シアノプロパンヒドラジド(化合物140.1)を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 439 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 Hz, CD₃OD): δ 7.68 (d, 2H), 7.58-4.47 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.03-2.95 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.42及び2.32 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 3H).

【1157】

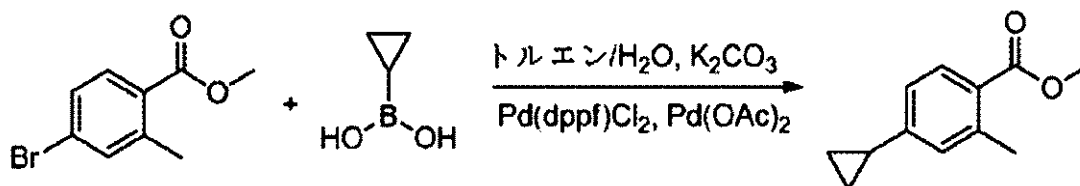
【化1541】



化合物141. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(オキセタン-3-イルメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物130)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 456 (M+H)⁺.

【1158】

【化1542】

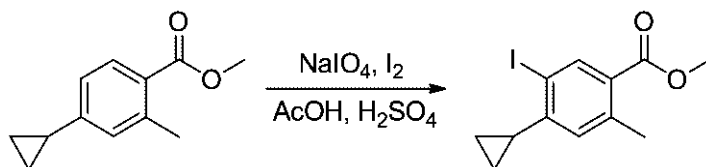


化合物142. 1. 4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチル。トルエンとH₂O (20 mL/1 mL)の混合物中の4-ブromo-2-メチル安息香酸メチル(5.00 g、20.7 mmol、1.00当量、95%)の溶液に、炭酸カリウム(6.10 g、4

4.1 mmol、2.00 当量)、シクロプロピルボロン酸 (2.30 g、26.8 mmol、1.20 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (900 mg、1.23 mmol、0.05 当量) 及び Pd(OAc)₂ (250 mg、1.12 mmol、0.05 当量) を添加した。反応混合物を窒素でパージし、80℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。得られた残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:50) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2.68 g (61%) の 4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチルを無色油状物として得た。

【1159】

【化1543】



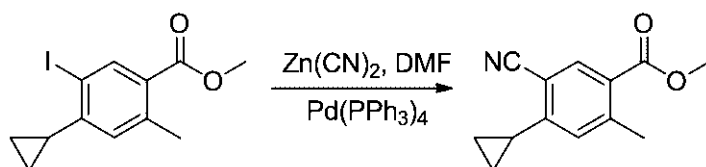
10

化合物 142.2. 4-シクロプロピル-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル。AcOH (50 mL) 中の 4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチル (化合物 142.1、2.68 g、13.4 mmol、1.00 当量、95%) の溶液に、NaIO₄ (1.51 g、7.08 mmol、0.50 当量)、I₂ (3.58 g、14.1 mmol、1.00 当量) 及び硫酸 (201 mg、2.01 mmol、0.15 当量、98%) を添加した。反応混合物を 110℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、100 mL の水を添加した。得られた混合物を 100 mL の酢酸エチルで希釈し、その後、3×30 mL の Na₂S₂O₃ (飽和水溶液)、そして 1×30 mL のブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1/50) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、2.00 g (45%) の 4-シクロプロピル-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチルを無色油状物として得た。

20

【1160】

【化1544】



30

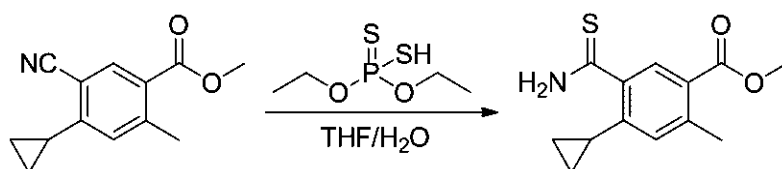
化合物 142.3. 5-シアノ-4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチル。DMF (16 mL) 中の 4-シクロプロピル-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル (化合物 142.2、2.00 g、6.01 mmol、1.00 当量、95%) の溶液に、Zn(CN)₂ (890 mg、7.58 mmol、1.27 当量) 及び Pd(PPh₃)₄ (731 mg、0.630 mmol、0.11 当量) を添加した。得られた溶液を窒素下で一晩、100℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、100 mL の FeSO₄ (飽和水溶液) の添加によって反応を失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1 M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を 2×100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1/50) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、1.10 g (81%) の 5-シアノ-4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチルを薄黄色油状物として得た。

40

【1161】

50

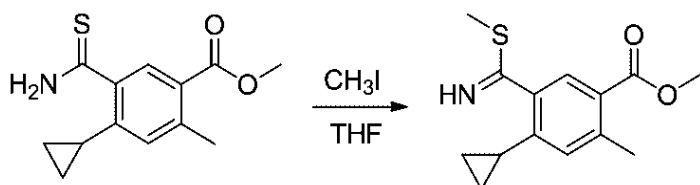
【化 1 5 4 5】



化合物 1 4 2 . 4 . 5-カルバモチオイル-4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチル。テトラヒドロフランと H_2O (20 mL / 5 mL) の混合物中の 5-シアノ-4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチル (化合物 1 4 2 . 3、1.65 g、7.28 mmol、1.00 当量、95%) の溶液に、ホスホロジチオ酸 O , O' -ジエチル (3.79 g、22.3 mmol、2.00 当量) を添加した。得られた混合物を 80°C で一晩撹拌した (警告: 著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである)。周囲温度に冷却した後、100 mL の水で反応を失活させた。得られた溶液を 100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3×30 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 5) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、0.880 g (46%) の 5-カルバモチオイル-4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチルを白色固体として得た。

【1 1 6 2】

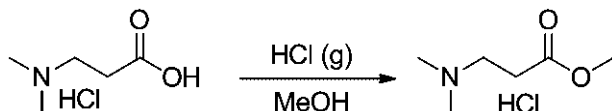
【化 1 5 4 6】



化合物 1 4 2 . 5 . 4-シクロプロピル-2-メチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチル。丸底フラスコにテトラヒドロフラン (10 mL) 中の 5-カルバモチオイル-4-シクロプロピル-2-メチル安息香酸メチル (化合物 1 4 2 . 4、880 mg、3.35 mmol、1.00 当量、95%) の溶液を添加した。ヨードメタン (1.00 g、7.05 mmol、2.00 当量) を添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。その後、混合物を真空下で濃縮して、0.800 g (86%) の 4-シクロプロピル-2-メチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチルを無色液体として得た。

【1 1 6 3】

【化 1 5 4 7】



化合物 1 4 2 . 6 . 3-(ジメチルアミノ)プロパン酸メチル塩酸塩。丸底フラスコにメタノール (60 mL) 中の 3-(ジメチルアミノ)プロパン酸 (2.00 g、17.1 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。塩化水素 (気体) を反応混合物中にバブリングし、得られた溶液を 4 時間、 25°C で撹拌した。真空下での反応混合物の濃縮により、2.00 g の表題化合物を無色油状物として得た。

【1 1 6 4】

10

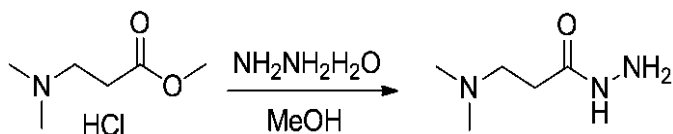
20

30

40

50

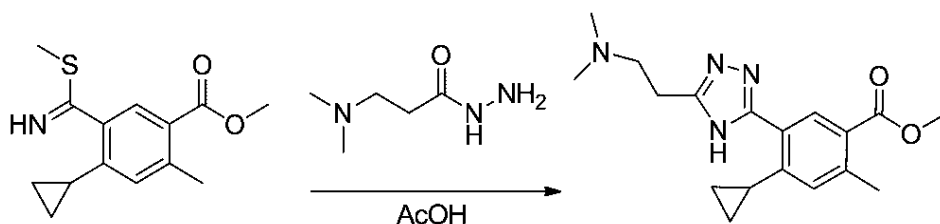
【化1548】



化合物142.7. 3-(ジメチルアミノ)プロパンヒドラジド。メタノール(40 mL)中の3-(ジメチルアミノ)プロパン酸メチル塩酸塩(化合物142.6、2.00 g、15.3 mmol、1.00当量)の溶液に、ヒドラジン水和物(6 mL、6.00当量)を添加した。反応混合物を70℃で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、その後、50 mLのH₂Oに溶解させ、2×10 mLの酢酸エチルで洗浄した。水性層を合わせ、真空下で濃縮して、1.30 g(65%)の3-(ジメチルアミノ)プロパンヒドラジドを無色油状物として得た。

【1165】

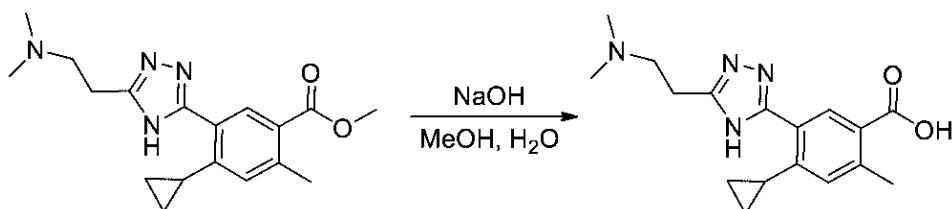
【化1549】



化合物142.8. 4-シクロプロピル-5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸メチル。AcOH(30 mL)中の3-(ジメチルアミノ)プロパンヒドラジド(化合物142.7、1.20 g、9.15 mmol、5.00当量)及び4-シクロプロピル-2-メチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチル(化合物142.5、600 mg、2.28 mmol、1.00当量)の溶液を80℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、pHを水酸化ナトリウム(水溶液、1 M)で8~9に調整した。得られた混合物を2×100 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール(10/1)を溶離剤として用いるシリカカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、504 mg(67%)の表題化合物を白色固体として得た。

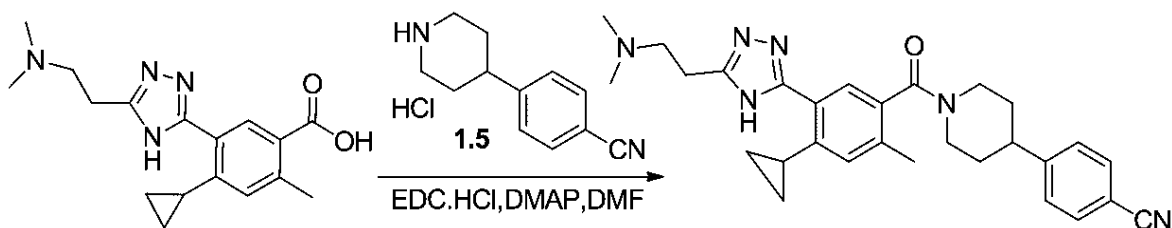
【1166】

【化1550】



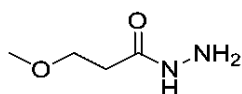
化合物142.9. 4-シクロプロピル-5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。メタノールとH₂O(6 mL/3 mL)の混合物中の化合物142.8(200 mg、0.610 mmol、1.00当量)の溶液に、水(1 mL)中の水酸化ナトリウム(97.6 mg、2.44 mmol、4.00当量)を添加した。60℃で一晩攪拌した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留水性層を20 mLの酢酸エチルで洗浄した。その後、pHをHCl(水溶液、3 M)で4~5に調整し、得られた混合物を酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、280 mg(73%)の表題化合物を褐色固体として得た。

【1167】
【化1551】



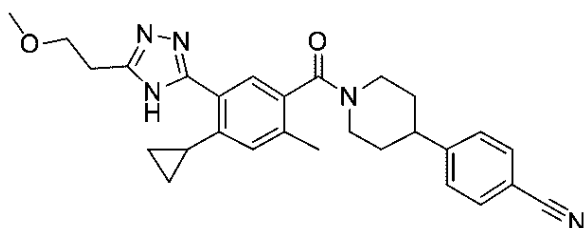
化合物142. 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の化合物2661.9(250mg、0.800mmol、1.00当量)の溶液に、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、175mg、0.790mmol、1.00当量)、EDCI(302mg、1.58mmol、2.00当量)及びDMAP(194mg、1.59mmol、2.00当量)を添加した。得られた混合物を25℃で一晩攪拌し、その後、水で希釈した。混合物を3×50mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を2×20mLのNH₄Cl(水溶液)、そして2×20mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール(10/1)を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して、残留物を精製した。生成物(約150mg)を次の条件での分取HPLCによって更に精製した[(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、Xbridge Prep C18、5µm、19×150mm;移動相、0.03% NH₃・H₂Oを含む水とCH₃CN(7分間で32.0%CH₃CNから47.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇、1分間で32.0%に降下);検出器、Waters 2489 254&220nm]。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、70.3mg(18%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 483(M+H)⁺。

【1168】
【化1552】



化合物143. 1. 3-メトキシプロパンヒドラジド。3-メトキシプロパン酸メチル(5.0g、42.33mmol)とヒドラジン(1.36g、42.33mmol)の混合物を50℃で2時間加熱した。混合物を濃縮し、減圧下で乾燥させて、生成物を透明油状物として得た。収量:5.0g、100%。m/z(ES+) 119(M+H)⁺。1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.86(br, 1H), 4.05-3.71(m, 2H), 3.63(t, 2H), 3.34(s, 3H), 2.42(t, 2H)。

【1169】
【化1553】

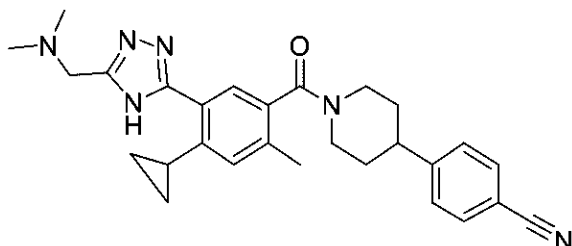


化合物143. 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-(2-メトキシエチル)-

4 H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。化合物 142 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ 142.7 の代わりに化合物 143.1 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 471 (M+H)⁺。

【1170】

【化1554】



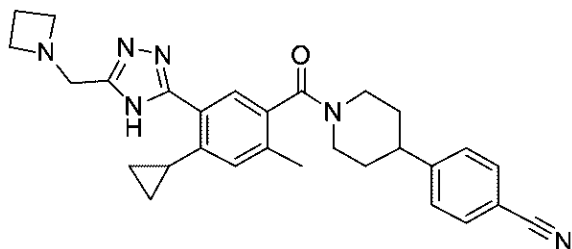
10

化合物 144.4-((1-(4-cyclopropyl-5-(5-(dimethylamino)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-methylbenzoyl)piperidin-4-yl)benzonitrile。化合物 142 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 469 (M+H)⁺。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.47 & 7.39 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 7.03 (s, 1H), 約 4.9 (1H 水のピークにより部分的に不明瞭), 3.74 (s, 2H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.32-3.22 (m, 1H メタノール溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 3.00 (微細構造をもつ t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.49-2.27 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.93-1.51 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 2H), 0.79-0.64 (m, 2H)。

20

【1171】

【化1555】



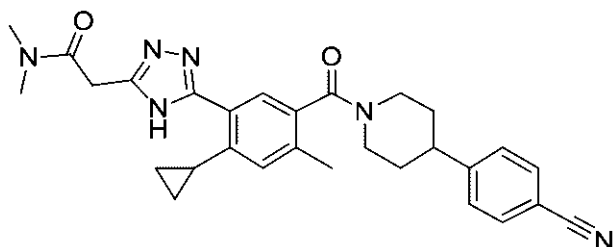
30

化合物 145.4-((1-(5-(5-(azetidin-1-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-4-cyclopropyl-2-methylbenzoyl)piperidin-4-yl)benzonitrile。化合物 142 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 481 (M+H)⁺。

40

【1172】

【化1556】

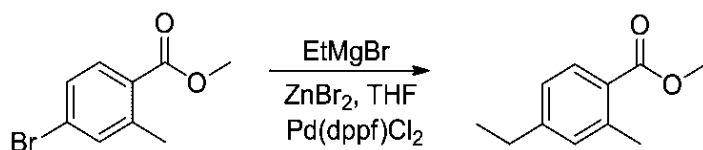


50

化合物 146. 2-(5-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-メチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド。化合物 142 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 497 (M+H)⁺。

【1173】

【化1557】



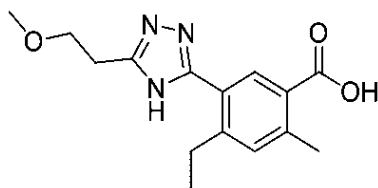
10

化合物 147. 1. 4-エチル-2-メチル安息香酸メチル。窒素下、0℃でテトラヒドロフラン (50 mL) 中の ZnBr₂ (4.50 g, 20.0 mmol, 2.00 当量) の攪拌混合物に EtMgBr (6.6 mL, 2.00 当量, THF 中 3 M) を一滴ずつ添加した。30 分間 0℃で攪拌した後、温度を -78℃に低下させ、Pd(dppf)Cl₂ (1.08 g, 1.48 mmol, 0.30 当量) を添加し、続いてテトラヒドロフラン (20 mL) 中の 4-ブromo-2-メチル安息香酸メチル (化合物 152. 1, 2.30 g, 10.0 mmol, 1.00 当量) の溶液を添加した。得られた混合物を 30 分間、-78℃で攪拌し、室温に温め、一晚攪拌した。反応混合物を 60 mL の NH₄Cl (水溶液) で注意深く失活させ、3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:100 ~ 1:5) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、1.50 g (84%) の 4-エチル-2-メチル安息香酸メチルを褐色油状物として得た。

20

【1174】

【化1558】

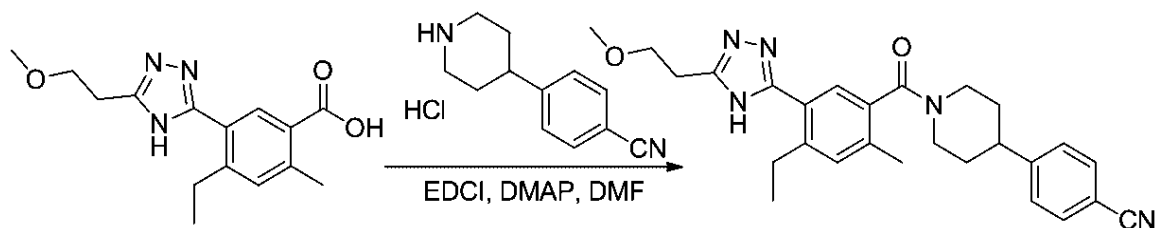


30

化合物 147. 2. 4-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。化合物 142. 9 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物 142. 1. 及び 142. 7 の代わりに化合物 147. 1 及び 143. 1 を使用して、表題化合物を調製した。

【1175】

【化1559】



40

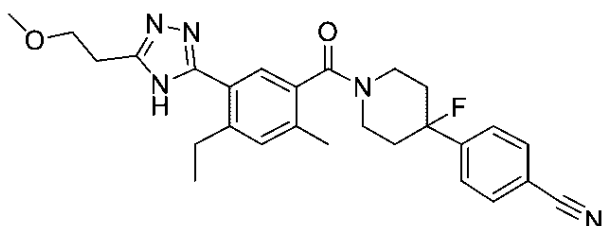
化合物 147. 4-(1-(4-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。窒素下、DMF (10 mL) 中の化合物 (147. 2, 100 mg, 0.350 mmol, 1.00 当量) の溶液に、EDCI (132 mg, 0.690 mmol)

50

し、2.00当量)及びDMAP(85.0mg、0.700mmol、2.00当量)を添加した。得られた混合物を30分間、25℃で攪拌し、続いて4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物1.5、129mg、2.77mmol、2.00当量)を添加した。反応混合物を25時間、25℃で攪拌し、その後、40mLの氷水で失活させ、3×50mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を1×50mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:100~1:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物(50mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、Xbridge Prep C18、5um、19×150mm;移動相、0.03%NH₃H₂Oを含む水とCH₃CN(10分間で33%CH₃CNから52%に上昇、1分間で100%に上昇、1分間で33%に降下);検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、20.2mg(12%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 458 (M+H)⁺.

【1176】

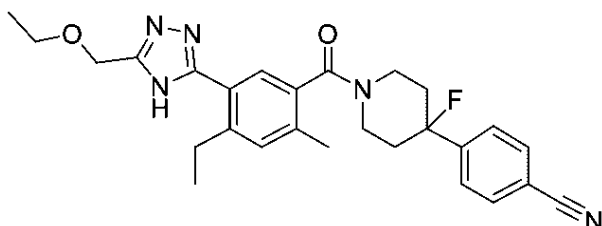
【化1560】



化合物148. 4-(1-(4-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物147の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。m/z(ES+) 476 (M+H)⁺.

【1177】

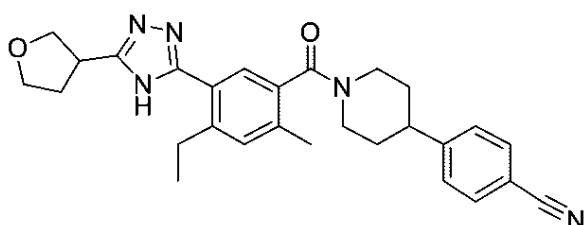
【化1561】



化合物149. 4-(1-(5-(5-(エトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-エチル-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物147及び148の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z(ES+) 476 (M+H)⁺.

【1178】

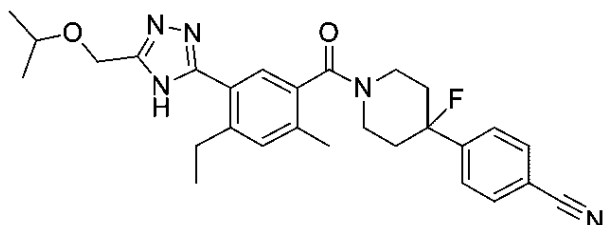
【化1562】



化合物 150. 4-(1-(4-エチル-2-メチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。4-(1-(4-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル(化合物 147)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 470 (M+H)⁺.

【1179】

【化1563】



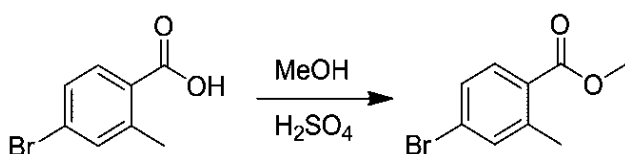
10

化合物 151. 4-(1-(4-エチル-5-(5-(イソプロポキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物 147 及び 148 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 490 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.78 (d, 2H), 7.69-7.34 (m, 4H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.80 (五重項, 1H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.94 (q, 2H), 2.46 及び 2.35 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.35-2.1 (m, 3H), 2.0-1.95 (m, 1H), 1.30 (d, 6H), 1.14 (t, 3H).

20

【1180】

【化1564】



30

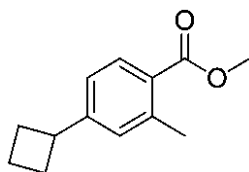
化合物 152. 1. 4-ブromo-2-メチル安息香酸メチル。メタノール (25 mL) 中の 4-ブromo-2-メチル安息香酸 (5.11 g、23.8 mmol、1.0 当量) の溶液に、約 3 分かけて硫酸 (2.0 mL) を一滴ずつ添加した (軽度の発熱を伴う)。得られた混合物を 4 時間還流させた。室温に冷却した後、反応混合物を注意深く NaHCO₃ 飽和水溶液 (100 mL) に入れて失活させ (注意: 著しいガスの発生)、ジクロロメタン (200 mL × 1、その後、50 mL × 1) で抽出した。合わせた有機相をブライン/飽和 NaHCO₃ (9:1) の混合物 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (5.28 g、97%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

40

【1181】

50

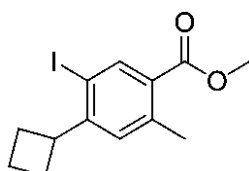
【化1565】



化合物152.2. 4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル。シクロブチル亜鉛（II）ブロミド（50 ml、THF中0.5 M、25.0 mmol）を4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル（化合物152.1、5.2 g、22.7 mmol）とPdCl₂（dppf）CH₂Cl₂（1.85 g、2.27 mmol）の混合物に添加した。混合物を脱気し、バルーンによってフラスコにアルゴンを充填した。混合物をアルゴン下で24時間、65℃で加熱した。混合物を0℃に冷却し、水（10 ml）で失活させた。混合物をEtOAc（200 ml）で希釈し、水で洗浄し、その後、ブラインで洗浄した。EtOAc層を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮し、カラム（シリカゲル）クロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc 30：1～20：1）を使用して、精製した。収量：4.1 g、透明油状物、89.1%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.86（d，1H），7.12－7.02（m，2H），3.88（s，3H），3.59－3.48（m，1H），2.59（s，3H），2.35（m，2H），2.22－1.96（m，3H），1.86－1.84（m，1H）。

【1182】

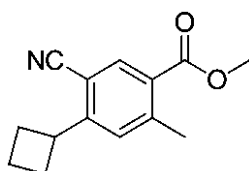
【化1566】



化合物152.3. 4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル。N-ヨードスクシンイミド（3.52 g、15.6 mmol）を0℃で濃縮硫酸（25 ml）中の4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル（化合物152.2、3.2 g、15.6 mmol）の溶液に少しずつ添加した。混合物を0℃で30分間、そして室温で2時間攪拌した。混合物は、非常に濃稠になった。混合物を再び0℃に冷却し、MeOH（30 ml）を添加した。混合物を60℃で2時間加熱した。メタノールを減圧下で除去し、残留物を氷水（100 ml）に注入した。混合物をEtOAc（2 x）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、その後、1 N NaHCO₃水溶液で洗浄し（注意：著しいガスの発生）、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。カラム（シリカゲル）クロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc 30：1～20：1）を使用して、残留物を精製した。収量：4.17 g、薄黄色油状物、81%。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 8.33（s，1H），7.14（s，1H），3.87（s，3H），3.67－3.54（m，1H），2.57（s，3H），2.51－2.40（m，2H），2.14－1.97（m，3H），1.82－1.79（m，1H）。

【1183】

【化1567】



10

20

30

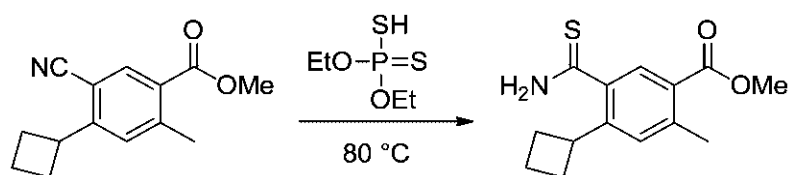
40

50

化合物152.4. 5-シアノ-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル。DMF (30 mL) 中の4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル (化合物152.3、4.17 g、12.64 mmol)、Zn(CN)₂ (2.96 g、25.21 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (0.73 g、0.63 mmol) の混合物を脱気し、バルーンによってフラスコにアルゴンを充填した。混合物をアルゴン下で一晩、100℃で加熱した。周囲温度に冷却した後、FeSO₄ 飽和水溶液 (20 mL) で混合物を失活させ、EtOAc (200 mL) で希釈した。帯緑色固体をセライトによる濾過によって除去した。濾液を水とEtOAcとで分配した。EtOAc層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄)、濃縮した。カラム (シリカゲル) クロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc 30:1~20:1) を使用して、残留物を精製した。収量: 2.55 g、白色固体、88%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.82 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.27-2.04 (m, 3H), 1.89-1.87 (m, 1H).

【1184】

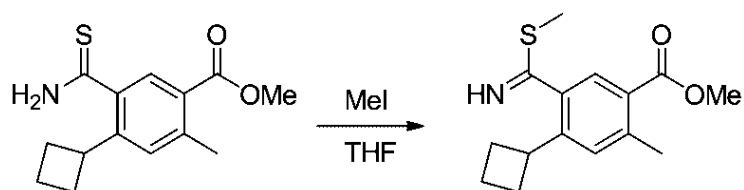
【化1568】



化合物152.5. 5-カルバモチオイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコに5-シアノ-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル (化合物152.4、3.63 g、0.015 mol)、ジチオリン酸O,O'-ジエチル (10 mL) 及び水 (1 mL) を添加した。反応混合物を3時間、80℃に加熱した (警告: 著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである)。室温に冷却した後、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) とで分配した。合わせた有機層をNaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL)、そしてブラインで順次洗浄し (50 mL)、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。SiO₂ フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 80/20~50/50) による精製によって、5-カルバモチオイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチルを黄色固体として得た (3.06 g、収率78%)。m/z (ES+) 264 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.29-2.15 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H).

【1185】

【化1569】

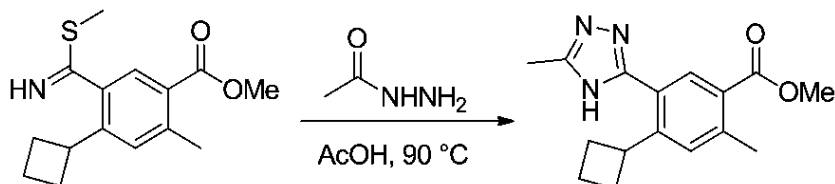


化合物152.6. 4-シクロブチル-5-(イミノ(メチルチオ)メチル)-2-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコにTHF (10 mL) 中の5-カルバモチオイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル (化合物152.5、861 mg、3.27 mmol) を添加した。ヨードメタン (912 mg、6.42 mmol) を一滴ずつ添加し

、反応混合物を室温で7時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、 SiO_2 フラッシュクロマトグラフィー（酢酸エチルから酢酸エチル／メタノール＝95／5）による精製によって、4-シクロブチル-5-（イミノ（メチルチオ）メチル）-2-メチル安息香酸メチルを帯黄色油状物として得た（807mg、収率89%）。 m/z （ES+）278（ $M+H$ ）⁺。 ^1H NMR（400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 7.67（s，1H），7.40（s，1H），3.88－3.71（m，4H），2.57（s，3H），2.44（s，3H），2.22－2.19（m，2H），2.12（m，2H），1.98－1.86（m，1H），1.82－1.70（m，1H）。

【1186】

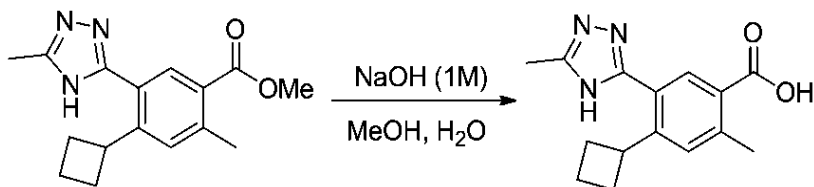
【化1570】



化合物152.7. 4-シクロブチル-2-メチル-5-（5-メチル-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）安息香酸メチル。丸底フラスコに酢酸6mL中の4-シクロブチル-5-（イミノ（メチルチオ）メチル）-2-メチル安息香酸メチル（化合物152.6、556mg、0.002mol）及びアセトヒドラジド（223mg、0.003mol）を添加した。反応混合物を3時間、90℃に加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を水（50mL）と酢酸エチル（50mL）とで分配した。有機層をブラインで洗浄し（2×50mL）、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。 SiO_2 フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～30／70）による精製によって、表題化合物を白色固体として得た（243mg、収率43%）。 m/z （ES+）286（ $M+H$ ）⁺。 ^1H NMR（400 MHz， CDCl_3 ）： δ 8.23（s，1H），7.32（s，1H），4.24－4.05（m，1H），3.89（s，3H），2.69（s，3H），2.54（s，3H），2.23－2.20（m，2H），2.16－2.05（m，2H），2.05－1.88（m，1H），1.88－1.71（m，1H）。

【1187】

【化1571】



化合物152.8. 4-シクロブチル-2-メチル-5-（5-メチル-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）安息香酸。メタノール（5mL）中の4-シクロブチル-2-メチル-5-（5-メチル-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）安息香酸メチル（化合物152.7、240mg、0.842mmol）の溶液に、 NaOH 水溶液（6mL、1M）を添加した。得られた混合物を6時間、50℃に加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を1N HCl でpH2に酸性化し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し（50mL）、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、4-シクロブチル-2-メチル-5-（5-メチル-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）安息香酸（260mg、定量的）を白色固体として得た。 m/z （ES+）272（ $M+H$ ）⁺。

【1188】

10

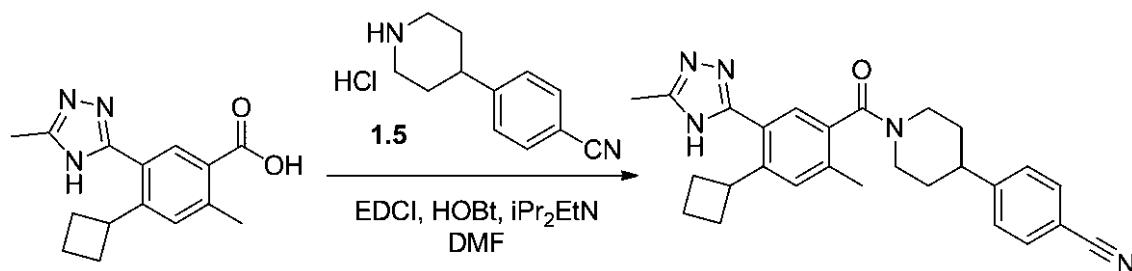
20

30

40

50

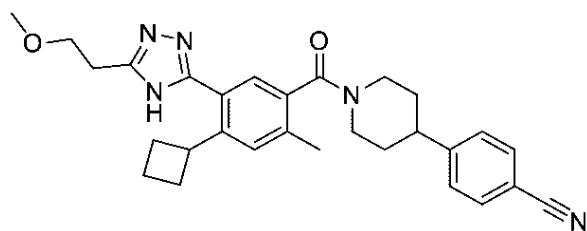
【化1572】



化合物152.4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF(4mL)中の4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸(化合物152.8、260mg、0.95mmol)の溶液に、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、232mg、1.045mmol)、EDC(272mg、1.425mmol)、HOBT(39mg、0.285mmol)及びDIEA(367.7mg、2.85mmol)を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をNaHCO₃飽和水溶液(20mL)で失活させ、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し(50mL)、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。SiO₂カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=95/5)による精製によって、4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た(193mg、収率44%)。m/z(ES+) 440(M+H)⁺。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.69(d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.56-7.30(m, 4H), メタノール溶媒のピークにより部分的に不明瞭な1つのプロトン, 4.10-3.98(m, 1H), 3.64(t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.33-3.21(m, 1H), 3.00(t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.58(s, 3H), 2.48及び2.38(2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.28-1.92(m, 6H), 1.92-1.55(m, 4H)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 13.66(s, 1H), 7.77(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.34(m, 4H), 4.78-4.63(m, 1H), 4.31(br s, 1H), 3.45(br s, 1H), 3.15(見かけの三重項, J = 12.3 Hz, 1H), 2.99-2.78(m, 2H), 2.44-1.80(m, 12H), 1.80-1.37(m, 4H)。

【1189】

【化1573】

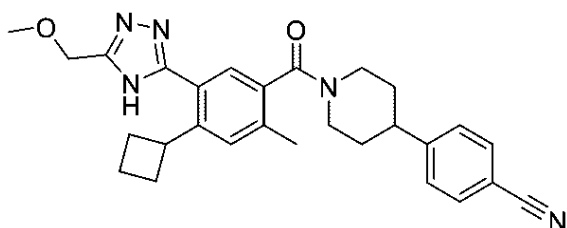


化合物153.4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物152)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、アセトヒドラジドの代わりに3-メトキシプロパンヒドラジド(化合物14

3. 1) を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 484 (M+H)⁺, 967 (2M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.50 – 11.33 (br s, 1H), 7.66 – 7.44 (m, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 4.98 (d, 1H), 4.24 – 4.12 (m, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.14 – 3.03 (m, 3H), 2.90 – 2.75 (m, 2H), 2.42 及び 2.34 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.17 (d, 2H), 2.08 – 1.88 (m, 3H), 1.84 – 1.51 (m, 5H).

【1190】

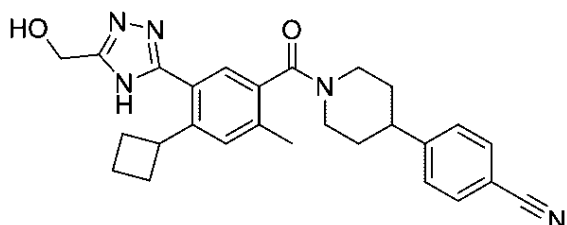
【化1574】



化合物154. 4 – (1 – (4 – シクロブチル – 5 – (5 – (メトキシメチル) – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 3 – イル) – 2 – メチルベンゾイル) ピペリジン – 4 – イル) ベンゾニトリル。4 – (1 – (4 – シクロブチル – 2 – メチル – 5 – (5 – メチル – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 3 – イル) ベンゾイル) ピペリジン – 4 – イル) ベンゾニトリル (化合物152) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、アセトヒドラジドの代わりに2 – メトキシアセトヒドラジド (化合物190. 6) を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 470 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.15 (br s, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.43 & 7.33 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar – H, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.18 – 4.03 (m, 1H), 3.63 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 (微細構造をもつ t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.93 – 2.77 (m, 2H), 2.38 & 2.30 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.25 – 1.84 (m, 6H), 1.84 – 1.43 (m, 4H).

【1191】

【化1575】



化合物155. 4 – (1 – (4 – シクロブチル – 5 – (5 – (ヒドロキシメチル) – 4H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 3 – イル) – 2 – メチルベンゾイル) ピペリジン – 4 – イル) ベンゾニトリル。化合物152の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、アセトヒドラジドの代わりに2 – ヒドロキシアセトヒドラジドを使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 456 (M+H)⁺.

【1192】

10

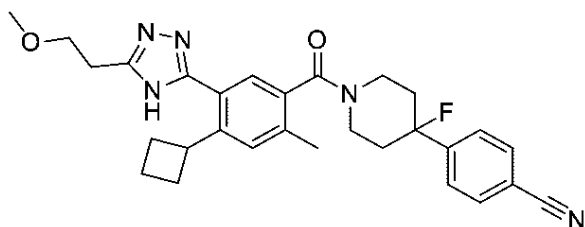
20

30

40

50

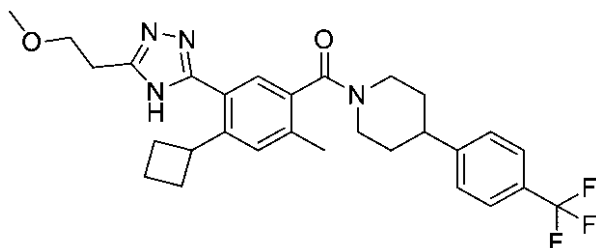
【化1576】



化合物156. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物153)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5)の代わりに4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物11.2のHCl塩)を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 501.8 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.46 (br s, 1H), 7.75-7.45 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.89 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70-3.45 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.45 & 2.38 (2つのブロードな一重項, アミド回転異性体, Ar-CH₃, 3H), 2.30-1.68 (m, 10H).

【1193】

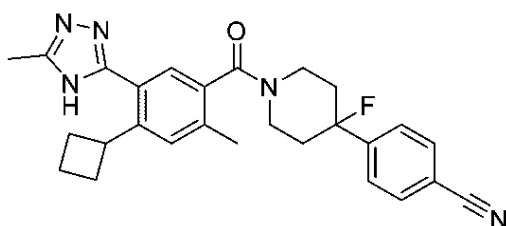
【化1577】



化合物157. (4-シクロブチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物153)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5)の代わりに4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン塩酸塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 527 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.30-11.10 (br, 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 3H), 5.10-4.93 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.70 (d, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.12 t, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.44及び2.35 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.13-1.85 (m, 4H), 1.87-1.66 (m, 4H).

【1194】

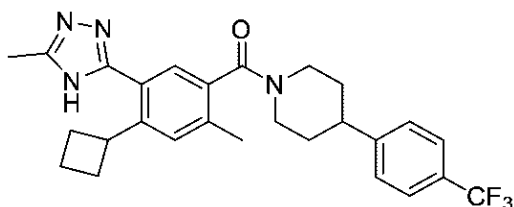
【化1578】



化合物158. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物152)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI+) 458 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.66 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.51 (d, 3H), 7.38 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.04-2.78 (m, 2H), 2.38及び2.36 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.35-2.27 (m, 3H), 2.22-1.82 (m, 6H), 1.81-1.56 (m, 3H).

【1195】

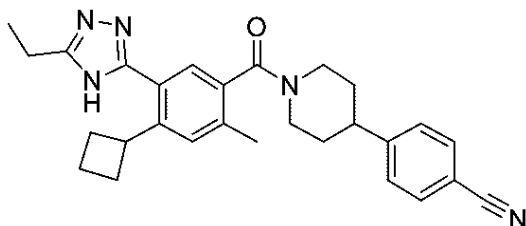
【化1579】



化合物159. (4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)フェニル)(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物152)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ESI+) 483 (M+H)⁺.

【1196】

【化1580】

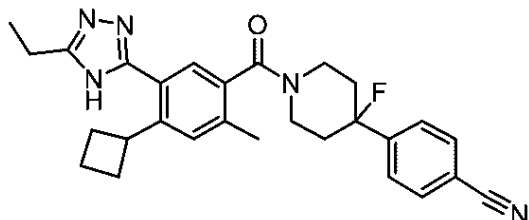


化合物160. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル. 化合物152の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつアセトヒドラジドの代わりにプロピオノヒドラジドを使用して、表題化合物を調製した

。 m/z (ES+) 454 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.75 – 7.43 (m, 3H), 7.40 – 7.17 (m, 3H), 5.18 – 4.81 (m, 1H), 4.30 – 3.91 (m, 1H), 3.84 – 3.55 (m, 1H), 3.21 – 2.99 (m, 1H), 2.92 – 2.69 (m, 4H), 2.40 及び 2.32 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.25 – 1.84 (m, 7H), 1.83 – 1.42 (m, 3H), 1.32 (t, 3H).

【1197】

【化1581】

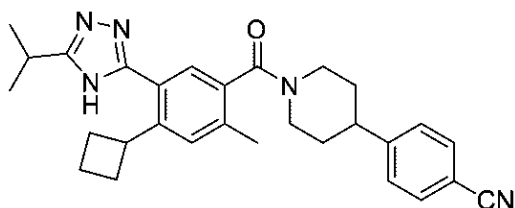


10

化合物161. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物152)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 472 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.79 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.18 (m, 4H), 4.86 (dd, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.62 – 3.40 (m, 4H), 3.22 (t, 1H), 2.77 (q, 2H), 2.31 & 2.41 (2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.29 – 1.47 (m, 8H), 1.30 (t, 3H).

【1198】

【化1582】



30

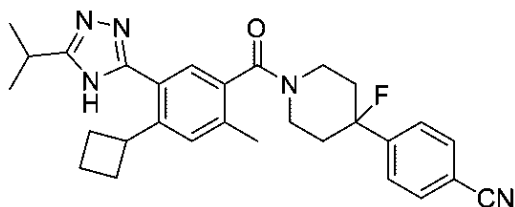
化合物162. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物152)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 468 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.67 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.49 – 7.47 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.46 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.98 – 2.75 (m, 2H), 2.31 (d, 3H), 2.23 – 1.81 (m, 6H), 1.83 – 1.36 (m, 4H), 1.31 (d, 6H).

【1199】

40

50

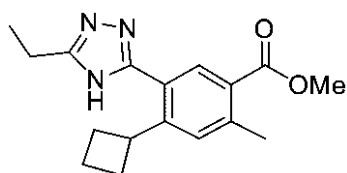
【化 1 5 8 3】



化合物 1 6 3. 4 - (1 - (4 - シクロブチル - 5 - (5 - イソプロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルベンゾイル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。4 - (1 - (4 - シクロブチル - 2 - メチル - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (化合物 1 5 2) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m / z (E S +) 4 8 6 (M + H) ⁺ .

【 1 2 0 0 】

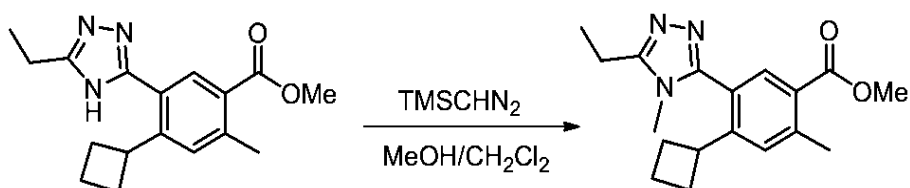
【化 1 5 8 4】



化合物 1 6 4 . 1 . 4 - (1 - (4 - シクロブチル - 5 - (5 - イソプロピル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルベンゾイル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。化合物 1 5 2 . 7 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつアセトヒドラジドの代わりにプロピオノヒドラジドを使用して、表題化合物を調製した。

【 1 2 0 1 】

【化 1 5 8 5】



化合物 1 6 4 . 2 . 4 - シクロブチル - 5 - (5 - エチル - N - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチル安息香酸メチル。4 - シクロブチル - 5 - (5 - エチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチル安息香酸メチル (化合物 1 6 4 . 1 , 8 7 m g , 0 . 2 9 m m o l) をメタノール及びジクロロメタン (1 : 1 v / v) (6 m l) に溶解させた。 ((トリメチルシリル) メチル) ジアゾメタン (エーテル中 2 . 0 M) (2 2 0 u l , 0 . 4 4 m m o l) を添加した。混合物を 1 6 時間攪拌し、H O A c (3 0 0 u l) で失活させた。揮発分を真空下で除去して、油状物 (8 5 m g) を得た。残留物を更に精製することなく粗製物として次の工程に持って行った。m / z (E S +) 3 1 4 (M + H) ⁺ .

【 1 2 0 2 】

10

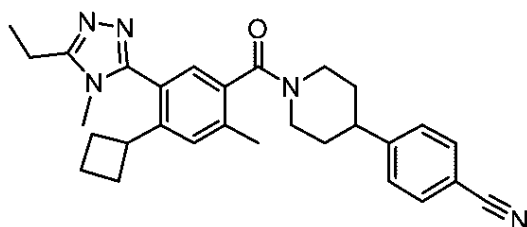
20

30

40

50

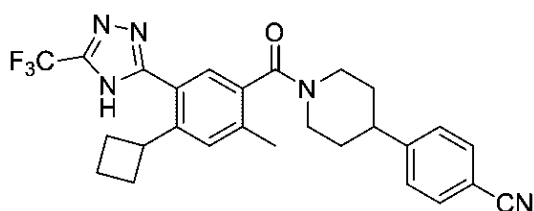
【化 1 5 8 6】



化合物 1 6 4 . 4 - (1 - (4 - シクロブチル - 5 - (5 - エチル - N - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。化合物 1 5 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、かつ化合物 1 5 2 . 7 の代わりに化合物 1 6 4 . 2 を使用して、表題化合物を (N - メチル異性体の混合物) を調製した。 m/z (E S +) 4 6 8 (M + H) ^ + .

【 1 2 0 3】

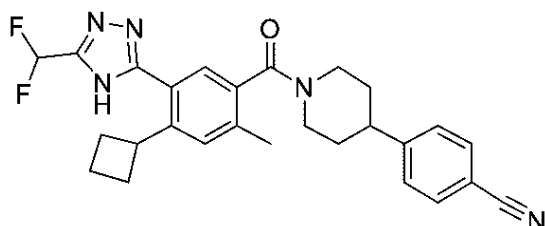
【化 1 5 8 7】



化合物 1 6 5 . 4 - (1 - (4 - シクロブチル - 2 - メチル - 5 - (5 - (トリフルオロメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。4 - (1 - (4 - シクロブチル - 2 - メチル - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (化合物 1 5 2) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (E S +) 4 9 4 . 0 (M + H) ^ + .

【 1 2 0 4】

【化 1 5 8 8】



化合物 1 6 6 . 4 - (1 - (4 - シクロブチル - 5 - (5 - (ジフルオロメチル) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。4 - (1 - (4 - シクロブチル - 2 - メチル - 5 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル (化合物 1 5 2) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (E S +) 4 7 6 (M + H) ^ + .

【 1 2 0 5】

10

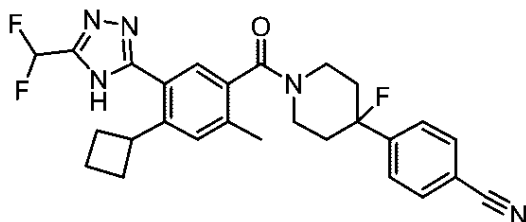
20

30

40

50

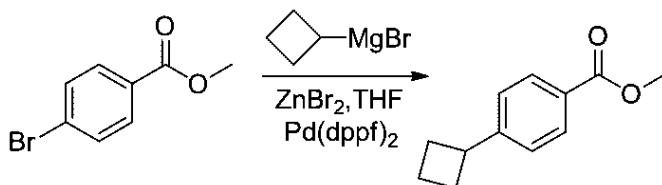
【化1589】



化合物167. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(ジフルオロメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-[1-[4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル]-4-ピペリジル]ベンゾニトリル(化合物152)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 494 (M+H)⁺.

【1206】

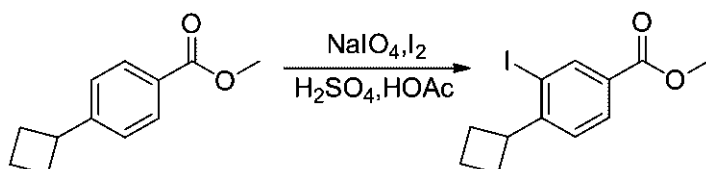
【化1590】



化合物168. 1. 4-シクロブチル安息香酸メチル。窒素下、0℃でTHF(500mL)中のZnBr₂(83.0g、368.53mmol、4.00当量)の攪拌混合物にブromo(シクロブチル)マグネシウムの溶液(242mL、364mmol、THF中1.5M)を、20分の間、一滴ずつ添加した。得られた混合物に-40℃でPd(dppf)Cl₂(2.00g、0.10当量)及び4-ブromo安息香酸メチル(20g、93.00mmol、1.00当量)を添加した。得られた混合物を-40℃で1時間、窒素下で攪拌し、その後、500mLのNH₄Cl(飽和水溶液)で注意深く失活させた。混合物を3×500mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を3×500mLのブラインで洗浄し、その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、18.0g(粗製)の表題化合物を薄黄色油状物として得た。

【1207】

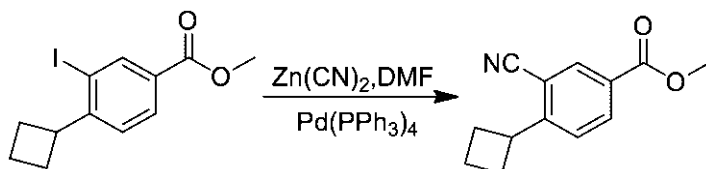
【化1591】



化合物168. 2. 4-シクロブチル-3-ヨード安息香酸メチル。酢酸(30mL)中の4-シクロブチル安息香酸メチル(168.1, 2.00g、10.5mmol、1.00当量)の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム(1.00g、4.68mmol、0.50当量)、ヨウ素(3.00g、11.8mmol、1.10当量)及び硫酸(0.15g、0.15当量)注意深く添加した。得られた混合物を一晩、100℃で攪拌した。室温に冷却した後、30mLのNa₂S₂O₃(飽和水溶液)を注意深く添加することによって反応を失活させ、得られた混合物を3×20mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を3×20mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1.50g(45%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1208】

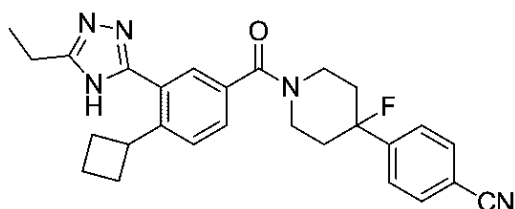
【化 1 5 9 2】



化合物 1 6 8 . 3 . 3-シアノ-4-シクロブチル安息香酸メチル。化合物 1 5 2 . 4 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物 1 5 2 . 3 の代わりに化合物 1 6 8 . 2 (4 . 0 0 g 、 1 2 . 7 m m o l) を使用して、表題化合物 (2 . 6 0 g (9 5 %) 、 白色固体) を調製した。

【 1 2 0 9】

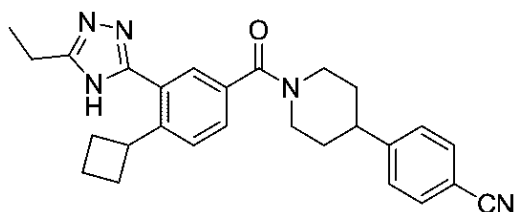
【化 1 5 9 3】



化合物 1 6 8 . 4 - (1 - (4 - シクロブチル - 3 - (5 - エチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。化合物 1 5 2 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ 1 5 2 . 4 の代わりに 1 6 8 . 3 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 5 8 (M + H) +

【 1 2 1 0】

【化 1 5 9 4】



化合物 1 6 9 . 4 - (1 - (4 - シクロブチル - 3 - (5 - エチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。化合物 1 5 2 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ 1 5 2 . 4 の代わりに 1 6 8 . 3 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (E S +) 4 4 0 (M + H) + . ¹H NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 7 . 8 8 (d , 2 H) , 7 . 6 7 - 7 . 5 0 (m , 3 H) , 7 . 4 7 (d , 2 H) , 4 . 8 9 - 4 . 7 5 (m , 1 H) , 4 . 2 5 - 3 . 7 3 (m , 2 H) , 3 . 3 5 - 3 . 2 5 (m , 1 H) , 3 . 1 6 - 2 . 7 5 (m , 4 H) , 2 . 3 0 - 1 . 9 4 (m , 6 H) , 1 . 9 3 - 1 . 5 6 (m , 4 H) , 1 . 5 1 - 1 . 3 2 (m , 3 H) .

【 1 2 1 1】

10

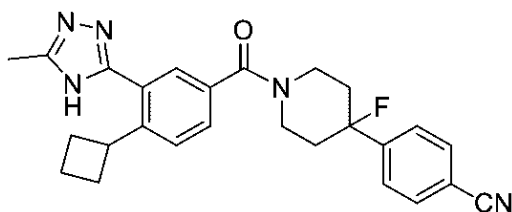
20

30

40

50

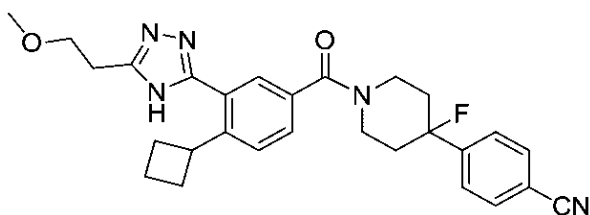
【化1595】



化合物170. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物152の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物152.4及び1.5の代わりに化合物168.3及び11.2のHCl塩をそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 444 (M+H)⁺.

【1212】

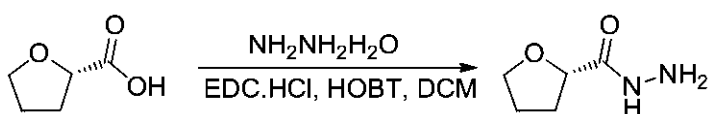
【化1596】



化合物171. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物152及び156の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ152.4の代わりに168.3を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 488 (M+H)⁺.

【1213】

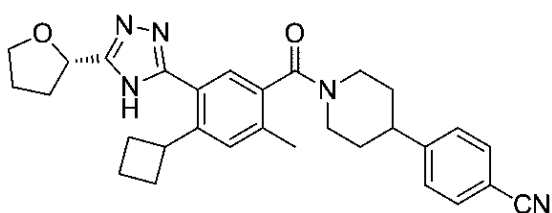
【化1597】



化合物172.1. (S)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジド。丸底フラスコにジクロロメタン(40 mL)中の(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(3.00 g、25.8 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。EDC・HCl(7.50 g、39.1 mmol、1.50当量)、HOBT(5.20 g、38.5 mmol、1.50当量)及びヒドラジン水和物(2 mL、2.00当量、99%)を反応物に添加した。得られた溶液を一晩、室温で攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮して、5.38 g(80%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1214】

【化1598】

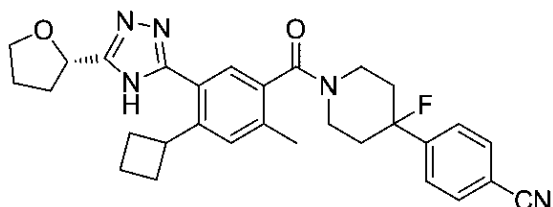


化合物172. (S)-4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-(テト

ラヒドロフラン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物152)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、アセトヒドラジドの代わりに(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジド(化合物172.1)を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 496 (M+H)⁺。

【1215】

【化1599】

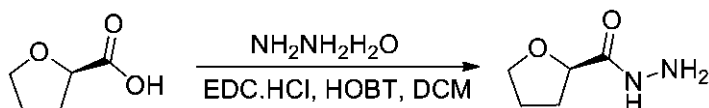


10

化合物173. (S)-4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物172の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 514 (M+H)⁺。

【1216】

【化1600】

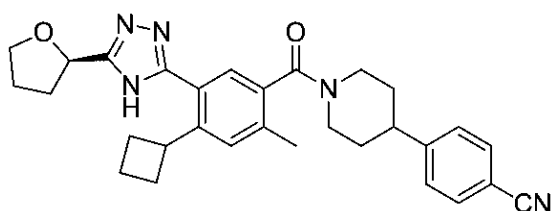


20

化合物174.1. (R)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジド。丸底フラスコにジクロロメタン(60 mL)中の(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(3.00 g、25.8 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。EDC·HCl(7.37 g、38.5 mmol、1.50当量)、HOBT(5.24 g、38.8 mmol、1.50当量)及びヒドラジン水和物(2.60 g、51.9 mmol、2.00当量)を反応物に添加した。得られた溶液を一晩、25℃で攪拌した。固体を濾過により除去した。濾液を真空下で濃縮して、2.00 g(59%)の(R)-テトラヒドロフラン-2-カルボヒドラジドを黄色油状物として得た。

【1217】

【化1601】



40

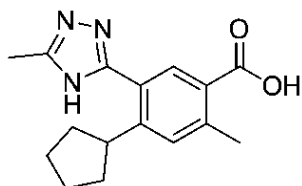
化合物174. (R)-4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物152)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、アセトヒドラジドの代わりに(R)-テトラヒドロフラン

50

−2−カルボヒドラジド（化合物174.1）を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 496 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (d, 2H), 7.49–7.41 (m, 4H), 5.15 (t, 1H), 4.89–4.80 (m, 1H), 4.14–3.92 (m, 3H), 3.65–3.51 (m, 1H), 3.33–3.27 (m, 1H), 3.03–2.95 (m, 2H), 2.47–2.37 (m, 4H), 2.24–1.91 (m, 9H), 1.83–1.71 (m, 4H).

【1218】

【化1602】

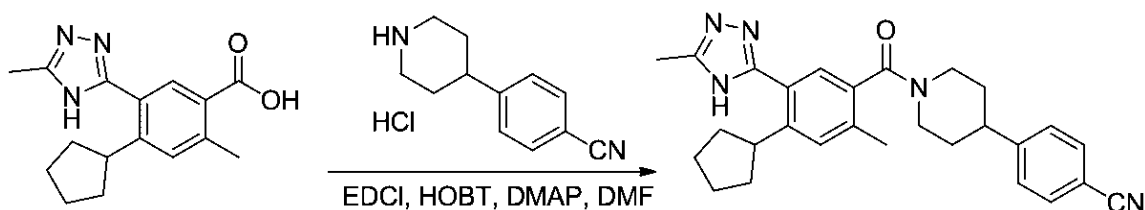


10

化合物175.1. 4-(cyclopentyl)-2-methyl-5-(5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)安息香酸。化合物152.8の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、かつブromo（シクロブチル）マグネシウムの代わりにブromo（シクロペンチル）マグネシウムを使用して、表題化合物を合成した。

【1219】

【化1603】

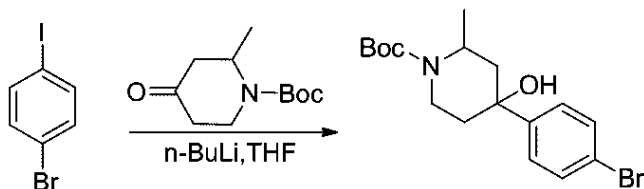


20

化合物175.4-(1-(4-(cyclopentyl)-2-methyl-5-(5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl) piperidine-4-yl) benzonitrile。化合物152の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物152.8の代わりに化合物175.1を使用して、表題化合物を合成した。 m/z (ES+) 495 (M+H)⁺.

【1220】

【化1604】



30

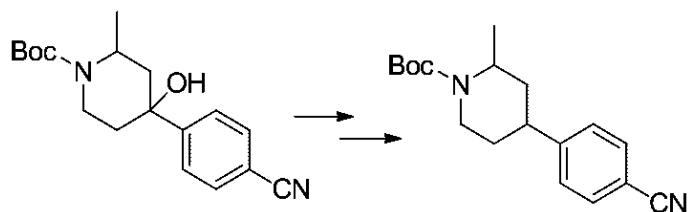
40

化合物176.1. 4-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-2-methylpiperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester。化合物1.1の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ4-oxopiperidine-1-carboxylic acid tert-butyl esterの代わりに2-methyl-4-oxopiperidine-1-carboxylic acid tert-butyl esterを使用して、表題化合物を合成した。

【1221】

50

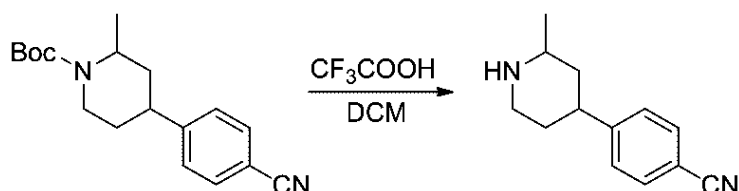
【化 1 6 0 5】



化合物 176.2. 4-(4-シアノフェニル)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。化合物 1.4 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 1.1 の代わりに化合物 176.1 を使用して、表題化合物を合成した。

【1 2 2 2】

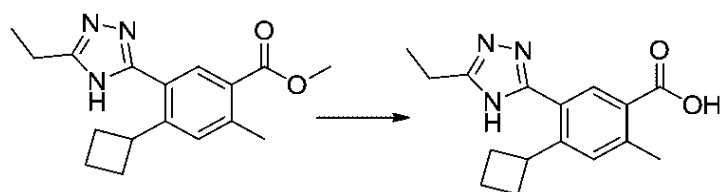
【化 1 6 0 6】



化合物 176.3. 4-(2-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。ジクロロメタン (3 mL) 中の 4-(4-シアノフェニル)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 176.2、500 mg、1.50 mmol、1.00 当量、90%) の溶液に、TFA (1 mL) を一滴ずつ添加した。得られた混合物を 1.5 時間、室温で攪拌し、その後、30 mL のジクロロメタンで希釈した。得られた混合物を炭酸水素ナトリウム (水溶液、1 M) で洗浄した (注意：著しいガスの発生)。水性相を 2 × 50 mL のジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、メタノール/ジクロロメタン (1:50 ~ 1:20) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、280 mg (93%) の 4-(2-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルを無色油状物として得た。

【1 2 2 3】

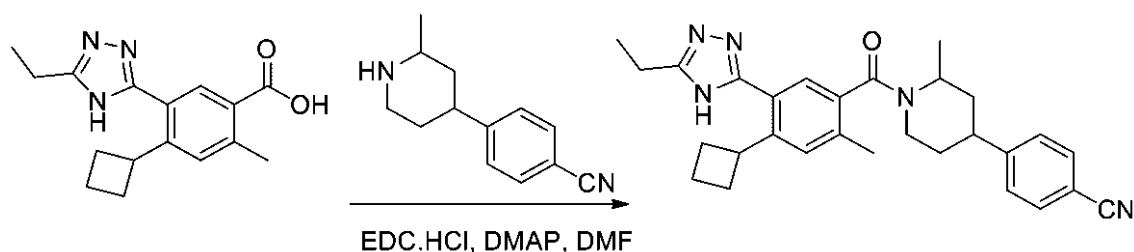
【化 1 6 0 7】



化合物 176.4. 4-(4-シアノフェニル)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。化合物 152.8 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 152.7 の代わりに化合物 164.1 を使用して、表題化合物を合成した。

【1 2 2 4】

【化 1 6 0 8】



10

20

30

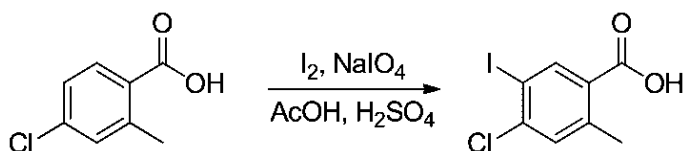
40

50

化合物 176. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-2-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の4-(2-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 176. 3、210 mg、0.940 mmol、1.00 当量、90%)の溶液を添加した。EDC·HCl(404 mg、2.11 mmol、2.00 当量)、4-ジメチルアミノピリジン(257 mg、2.10 mmol、2.00 当量)及び4-シクロブチル-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸(化合物 176. 4、300 mg、1.05 mmol、1.00 当量)を反応混合物に添加した。得られた溶液を4時間、25℃で攪拌し、その後、50 mLの酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を2×30 mLのNH₄Cl(飽和水溶液)、そして2×30 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物(約20 mg)を次の条件での分取HPLCによって更に精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 µm;移動相、0.05% TFAを含む水とCH₃CN(8分間で48% CH₃CNから49%に上昇、3分間で100%に上昇、2分間で48%に降下);検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、3.8 mg(1%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 468 (M+H)⁺。

【1225】

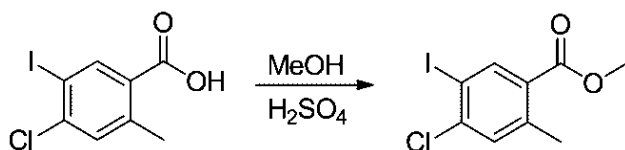
【化1609】



化合物 177. 1. 4-クロロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸。丸底フラスコに酢酸(300 mL)中の4-クロロ-2-メチル安息香酸(30.0 g、176 mmol、1.00 当量)の溶液を添加した。NaIO₄(19.0 g、88.8 mmol、0.50 当量)、I₂(49.0 g、193 mmol、1.10 当量)及び硫酸(3 mL)を反応物に添加した。得られた混合物を一晩、110℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、500 mLのNa₂S₂O₃(飽和水溶液)で注意深く反応を失活させた。結果として生じた固体を濾過によって収集し、その後、500 mLの酢酸エチルに溶解させた。有機相を2×200 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、20.0 g(38%)の4-クロロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸を白色固体として得た。

【1226】

【化1610】

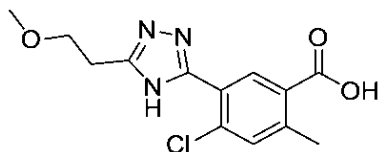


化合物 177. 2. 4-クロロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル。メタノール(100 mL)中の4-クロロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸(化合物 177. 1、20.0 g、67.5 mmol、1.00 当量)の溶液に、硫酸(5 mL)を一滴ずつ添加した。得られた混合物を一晩、75℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、メタノールを減圧下で除去した。残存水性層のpH値を炭酸水素ナトリウム(水溶液、1 M)で注意深く7に調整した(注意:著しいガスの発生)。水性相を2×200 mLの酢酸エチルで抽

出し、合わせた有機層を $2 \times 100 \text{ mL}$ のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（ $1:50$ ）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、 20.0 g （ 95% ）の 4-クロロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチルを薄黄色液体として得た。

【1227】

【化1611】

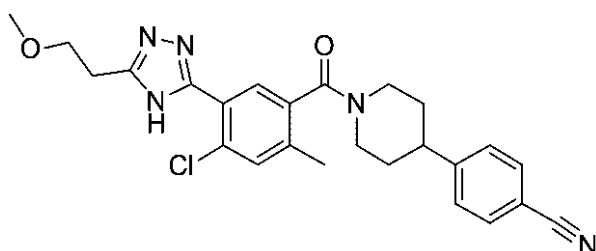


10

化合物 177. 3. 4-クロロ-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。化合物 152. 8 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 152. 3 及びアセトヒドラジドの代わりに化合物 177. 2 及び 143. 1 をそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。

【1228】

【化1612】

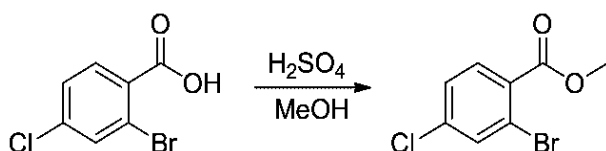


20

化合物 177. 4-(1-(4-クロロ-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンズニトリル。化合物 152 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 152. 8 の代わりに化合物 177. 3 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 464 (M+H)⁺。

【1229】

【化1613】

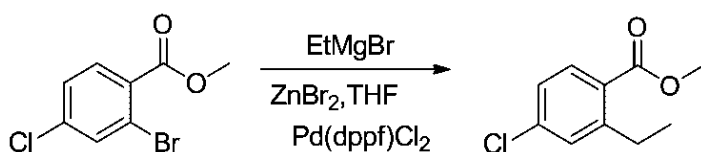


30

化合物 178. 1. 2-ブromo-4-クロロ安息香酸塩。化合物 177. 2 の調製に用いたものと同様の手順を用いたが、化合物 177. 1 の代わりに 2-ブromo-4-クロロ安息香酸（ 20.0 g ）を使用して、表題化合物（ 17.0 g 、薄黄色固体、 80% ）を調製した。

【1230】

【化1614】



40

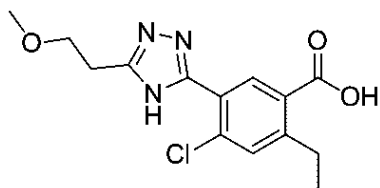
化合物 178. 2. 4-クロロ-2-エチル安息香酸メチル。化合物 48. 1 の調製に用

50

いたものと同様の手順を用いたが、２－ブロモ－４－メチル安息香酸メチルの代わりに化合物 178.1 (5.00 g) を使用して、表題化合物 (2.20 g、薄い無色の液体、55%) を調製した。

【1231】

【化1615】

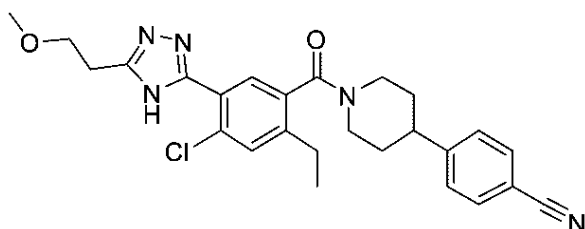


10

化合物 178.3. 4-クロロ-2-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。化合物 152.8 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、化合物 152.2 及びアセトヒドラジドの代わりに化合物 178.2 及び 3-メトキシプロパンヒドラジド (化合物 143.1) をそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。

【1232】

【化1616】

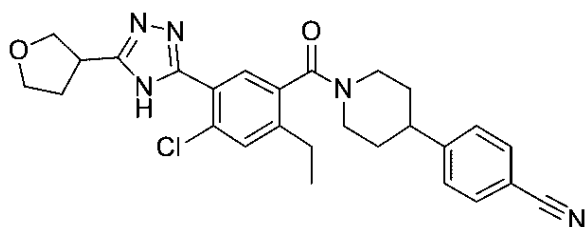


20

化合物 178.4. (1-(4-クロロ-2-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物 152 の調製に用いたものと同様の手順を用いたが、化合物 152.8 の代わりに化合物 178.3 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 478 (M+H)+.

【1233】

【化1617】

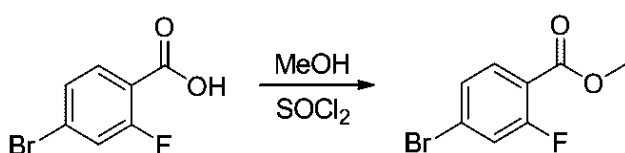


30

化合物 179.4. (1-(4-クロロ-2-エチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物 38 及び 178 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 490 (M+H)+.

【1234】

【化1618】



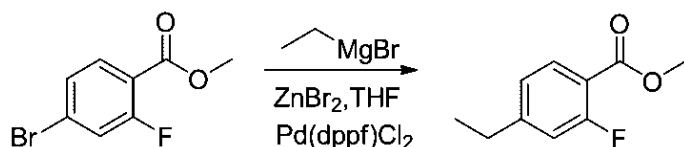
40

50

化合物 180.1. 4-ブromo-2-フルオロ安息香酸メチル。500 mL の三口丸底フラスコにメタノール (200 mL) 中の 4-ブromo-2-フルオロ安息香酸 (30.0 g、137 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。SOCl₂ (24.0 g、202 mmol、1.50 当量) を 0℃ で一滴ずつ添加した。得られた溶液を 10 分間 0℃、30 分間 25℃、その後、3 時間 50℃ で攪拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水 (100 mL) と酢酸エチル (100 mL) とで分配した。水性相を 100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 1×100 mL の水、1×100 mL の炭酸水素ナトリウム (飽和水溶液)、そして 1×100 mL のブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、30.0 g (94%) の表題化合物を薄黄色固体として得た。

【1235】

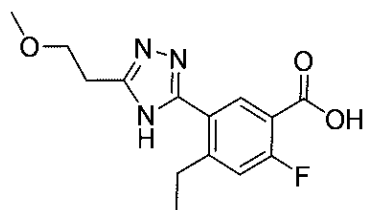
【化1619】



化合物 180.2. 4-エチル-2-フルオロ安息香酸メチル。化合物 48.1 の調製に用いたものと同様の手順を用いたが、2-ブromo-4-メチル安息香酸メチルの代わりに化合物 180.1 (5.00 g) を使用して、表題化合物 (3.80、薄い無色の油状物、97%) を調製した。

【1236】

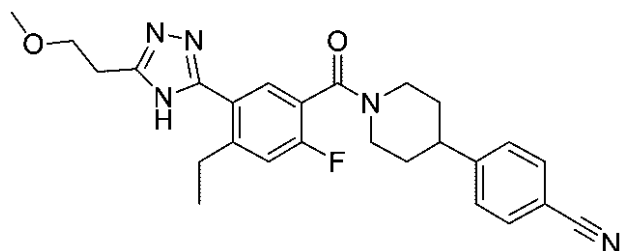
【化1620】



化合物 180.3. 4-エチル-2-フルオロ-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。化合物 152.8 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 152.2 及びアセトヒドラジドの代わりに化合物 180.2 及び 143.1 をそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。

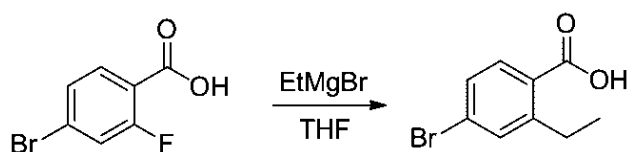
【1237】

【化1621】



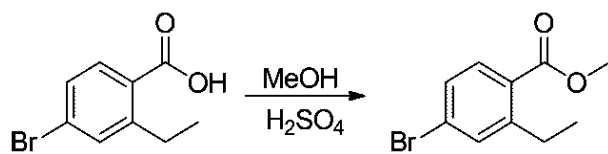
化合物 180.4. (1-(4-エチル-2-フルオロ-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物 152 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 152.8 の代わりに化合物 180.3 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 462 (M+H)⁺。

【1238】
【化1622】



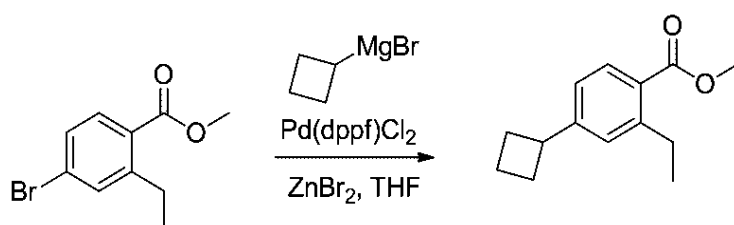
化合物181.1. 4-ブロモ-2-エチル安息香酸。パージして窒素雰囲気下で維持した1 Lの三口丸底フラスコにテトラヒドロフラン(500 mL)中の4-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(50.0 g、228 mmol、1.00当量)を添加した。エチルマグネシウムブロミド(250 mL、THF中3 M)の溶液を0℃で一滴ずつ添加した。得られた溶液を3~4時間、0℃で撹拌した。その後、0℃で水を一滴ずつ添加することにより混合物を注意深く失活させた。反応の完全失活後、追加の水を添加し、pHを塩化水素(水溶液、2 M)で2~3に調整した。混合物を2×200 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。水酸化ナトリウム(2 N、水溶液)を用いて、pHを7~8に調整した。得られた混合物を2×200 mLの酢酸エチルで洗浄した。水溶液のpH値を2 N塩化水素で2~3に調整し、その後、2×200 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、30.0 g(57%)の4-ブロモ-2-エチル安息香酸を黄色固体として得た。

【1239】
【化1623】



化合物181.2. 4-ブロモ-2-エチル安息香酸塩メチル。化合物177.2の調製に用いたものと同様の手順を用いたが、化合物177.1の代わりに化合物181.1(30.0 g)を使用して、表題化合物(25.0 g、淡黄色液体、79%)を調製した。

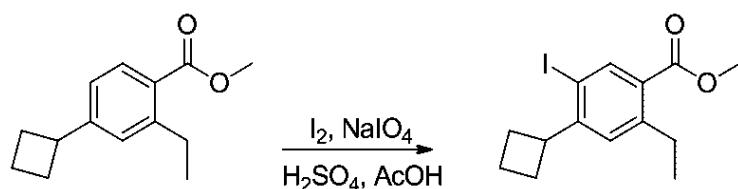
【1240】
【化1624】



化合物181.3. 4-シクロブチル-2-エチル安息香酸メチル。窒素下、0℃でTHF(350 mL)中の ZnBr_2 (33.5 g、149 mmol、4.00当量)の撹拌混合物に、シクロブチルマグネシウムブロミド(THF 50 mL中148 mmol)の溶液を一滴ずつ添加した。0℃で0.5時間撹拌した後、温度を-78℃に低下させ、 Pd(dppf)Cl_2 (2.00 g、2.73 mmol、0.07当量)を添加し、続いて同温度でテトラヒドロフラン(10 mL)中の4-ブロモ-2-エチル安息香酸メチル(化合物181.2、9.00 g、37.0 mmol、1.00当量)の溶液を一滴ずつ添加した。反応混合物を放置してゆっくりと周囲温度にし、その後、一晚撹拌した。 NH_4Cl 飽和水溶液(100 mL)で反応を注意深く失活させた。得られた混合物を500 mLの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させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(1:50)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、8.00 g(99%)の所望の生成物を薄黄色油状物として得た。

【1241】

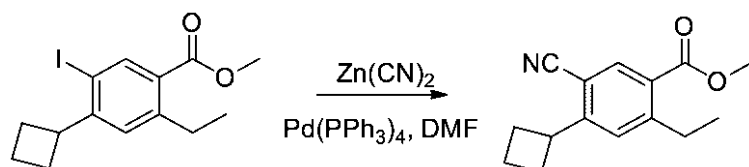
【化1625】



化合物181.4. 4-シクロブチル-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチル。酢酸（80 mL）中の4-シクロブチル-2-エチル安息香酸メチル（化合物181.3、7.70 g、35.3 mmol、1.00当量）の溶液に、ヨウ素（8.98 g、35.4 mmol、1.00当量）、NaIO₄（3.78 g、17.7 mmol、0.50当量）及び硫酸（0.870 g、8.87 mmol、0.25当量）を添加した。反応混合物を60℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、Na₂S₂O₃（飽和水溶液）で反応をゆっくりと失活させた。混合物を200 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（1：50）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、10.5 g（86%）の所望の生成物を無色固体として得た。

【1242】

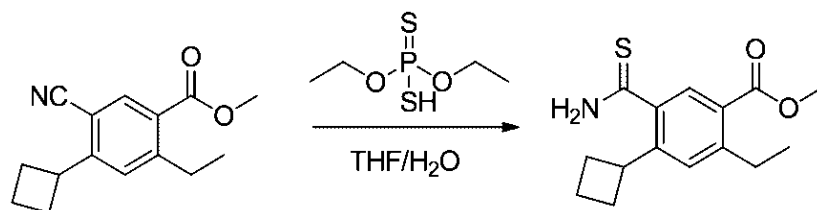
【化1626】



化合物181.5. 5-シアノ-4-シクロブチル-2-エチル安息香酸メチル。パージして窒素雰囲気下で維持した丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド（150 mL）中の4-シクロブチル-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチル（化合物181.4、5.50 g、16.0 mmol、1.00当量）の溶液を添加した。シアン化亜鉛（2.78 g、23.7 mmol、1.50当量）及びPd(PPh₃)₄（1.83 g、1.59 mmol、0.10当量）を反応混合物に添加した。得られた溶液を100℃で15時間、窒素下で撹拌した。周囲温度に冷却した後、300 mLのFeSO₄（飽和水溶液）で反応を注意深く失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく撹拌し、その後、セライトに通して濾過し、1 M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を2 x 300 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を2 x 300 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：100～1：50）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、3.20 g（82%）の5-シアノ-4-シクロブチル-2-エチル安息香酸塩メチルを薄黄色油状物として得た。

【1243】

【化1627】

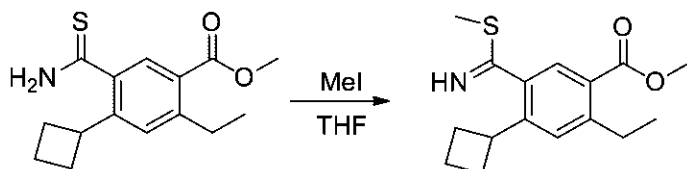


化合物181.6. 5-カルバモチオイル-4-シクロブチル-2-エチル安息香酸メチ

ル。丸底フラスコにテトラヒドロフランとH₂Oの溶媒混合物（80 mL / 40 mL）中の5-シアノ-4-シクロブチル-2-エチル安息香酸メチル（化合物181.5、3.00 g、12.3 mmol、1.00当量）の溶液を添加した。これに、攪拌しながら、ジチオリン酸O、O'-ジエチル（6.69 g、35.9 mmol、3.00当量）を一滴ずつ添加した。得られた溶液を85℃で48時間攪拌した（警告：著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである）。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を石油エーテルからの再結晶によって精製して、1.30 g（38%）の5-カルバモチオイル-4-シクロブチル-2-エチル安息香酸メチルを薄黄色固体として得た。

【1244】

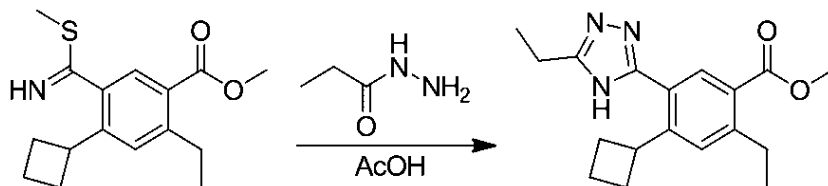
【化1628】



化合物181.7. 4-シクロブチル-2-エチル-5-(イミノ(メチルチオ)メチル)安息香酸メチル。丸底フラスコにテトラヒドロフラン（30 mL）中の5-カルバモチオイル-4-シクロブチル-2-エチル安息香酸メチル（化合物181.6、1.50 g、5.41 mmol、1.00当量）の溶液を添加した。続いて、攪拌しながら、ヨードメタン（3.80 g、26.8 mmol、5.00当量）を一滴ずつ添加した。得られた溶液を25℃で15時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。これにより、1.80 g（97%）の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1245】

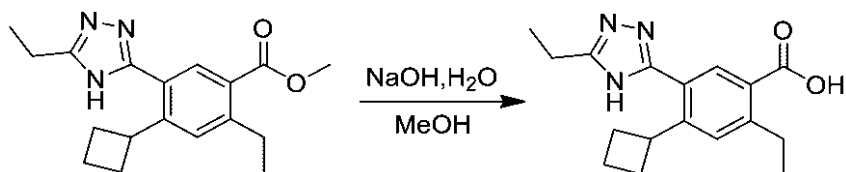
【化1629】



化合物181.8. 4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸メチル。丸底フラスコにAcOH（20 mL）中の4-シクロブチル-2-エチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチル（化合物181.7、900 mg、3.09 mmol、1.00当量）の溶液を添加した。プロピオノヒドラジド（880 mg、9.99 mmol、3.00当量）を添加し、得られた混合物を90℃で2時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル（1:50~1:3）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、0.360 g（37%）の表題化合物を透明油状物として得た。

【1246】

【化1630】



化合物181.9. 4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-エチル-4H-1,2,

10

20

30

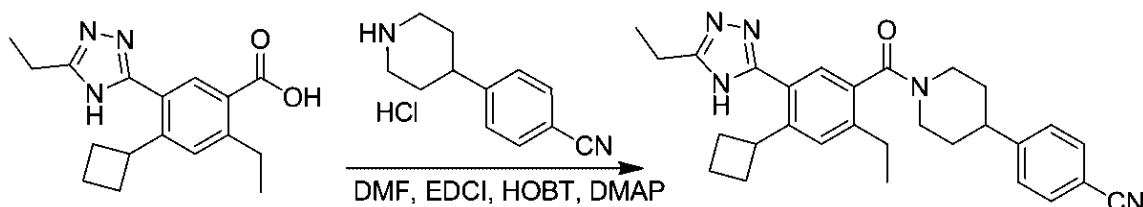
40

50

4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。丸底フラスコにメタノール(20 mL)中の4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸メチル(化合物181.8、360 mg、1.15 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。水(10 mL)中の水酸化ナトリウム(460 mg、11.5 mmol、10.0当量)の溶液を反応混合物に添加した。得られた溶液を25℃で15時間攪拌した。その後、有機溶媒を減圧下で除去した。残存水性相のpH値を塩化水素(水溶液、2 M)で2~3に調整した。結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、高真空下で乾燥させて、320 mg(93%)の表題化合物を白色固体として得た。

【1247】

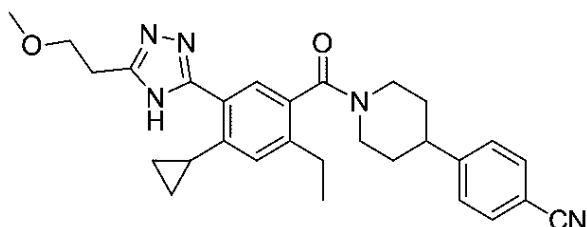
【化1631】



化合物181.4-(1-(4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸(化合物181.9、160 mg、0.530 mmol、1.00当量)の溶液に、EDCI(113 mg、0.590 mmol、1.11当量)、DMAP(197 mg、1.62 mmol、3.03当量)及びHOBT(87.5 mg、0.650 mmol、1.21当量)を添加した。5分後、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、110 mg、0.590 mmol、1.10当量)を添加した。得られた混合物を25℃で15時間攪拌し、その後、100 mLの氷水で失活させた。混合物を2×150 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を3×150 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物(約150 mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 µm；移動相、0.05% TFAを含む水とCH₃CN(6分間で47% CH₃CNから61%に上昇、1.5分間で100%に上昇、1.5分間で47%に降下)；検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、99.5 mg(40%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 468 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.71-7.69 (m, 2H), 7.50-7.32 (m, 4H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.65-3.5 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 4H), 2.70-2.74 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.98-1.79 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 1.39-1.28 (m, 3H).

【1248】

【化1632】



10

20

30

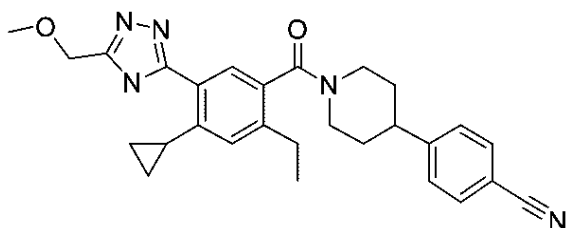
40

50

化合物 182. 4-(1-(4-シクロプロピル-2-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 143 及び 181 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 484 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (d, 2H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.77-3.60 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.15-2.9 (m, 2H), 2.92-2.5 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 3H), 1.0-0.95 (m, 2H), 0.77-0.69 (m, 2H).

【1249】

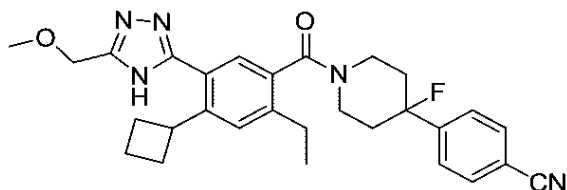
【化1633】



化合物 183. 4-(1-(4-シクロプロピル-2-エチル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 143 及び 181 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 470 (M+H)⁺.

【1250】

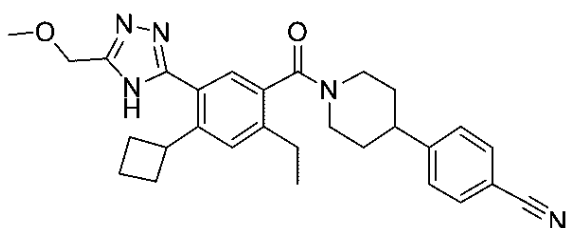
【化1634】



化合物 184. 4-(1-(4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 143 及び 181 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物 1.5 の代わりに化合物 11.2 の HCl 塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 502 (M+H)⁺.

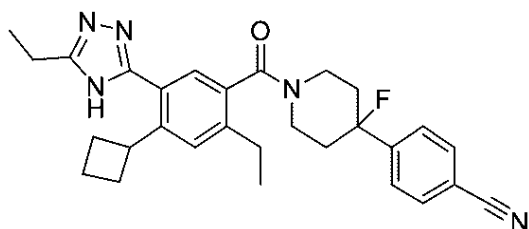
【1251】

【化1635】



化合物 185. 4-(1-(4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)

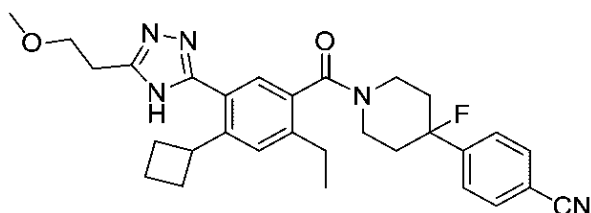
）ベンゾニトリル。化合物 143 及び 181 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 484 (M+H)⁺.
 【1252】
 【化1636】



10

化合物 186. 4-((1-((4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 181 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物 1.5 の代わりに化合物 11.2 の HCl 塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 486 (M+H)⁺.

【1253】
 【化1637】

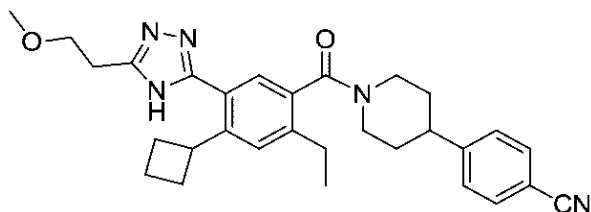


20

化合物 187. 4-((1-((4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 143 及び 181 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、かつ化合物 1.5 の代わりに化合物 11.2 の HCl 塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 516 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.77 (d, 2H), 7.66-7.47 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 2H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.08-4.03 (t, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.12 (t, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.27-1.68 (m, 10H), 1.27 (t, 3H).

30

【1254】
 【化1638】



40

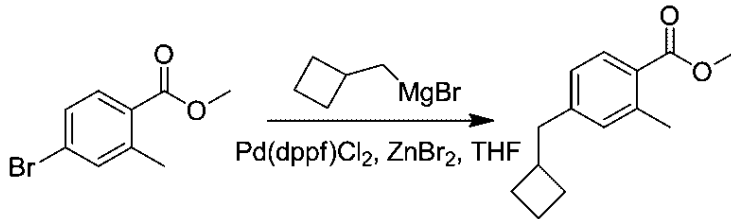
化合物 188. 4-((1-((4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 143 及び 181 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 498 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (d, 2H), 7.4

50

4-7.31 (m, 4H), 4.89 (s, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.79 (t, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 6H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 3H).

【1255】

【化1639】

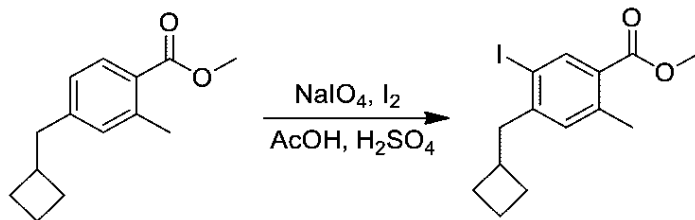


10

化合物189.1. 4-(シクロブチルメチル)-2-メチル安息香酸メチル。化合物181.3の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.2及びシクロブチルマグネシウムブロミドの代わりに化合物152.1(5.00g)及びシクロブチルメチルマグネシウムブロミドをそれぞれ使用して、表題化合物(4.00g、黄色油状物、84%)を調製した。

【1256】

【化1640】



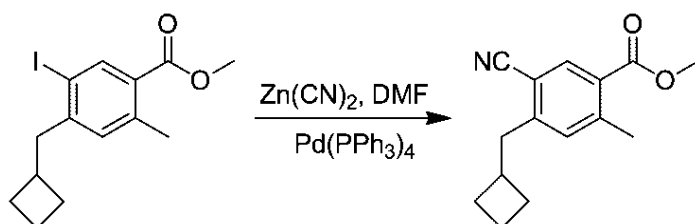
20

化合物189.2. 4-(シクロブチルメチル)-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコにAcOH(150mL)中の4-(シクロブチルメチル)-2-メチル安息香酸メチル(化合物189.1、8.40g、38.5mmol、1.00当量)の溶液を添加した。NaIO4(5.00g、23.4mmol、0.50当量)、ヨウ素(10.0g、39.4mmol、1.00当量)及び硫酸(0.3mL)を反応混合物に添加した。得られた溶液を60℃で12時間攪拌した。室温に冷却した後、200mLのNaHSO3(水溶液)で反応を失活させた。混合物を2×200mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(20:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、8.00g(60%)の4-(シクロブチルメチル)-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチルを白色固体として得た。

30

【1257】

【化1641】



40

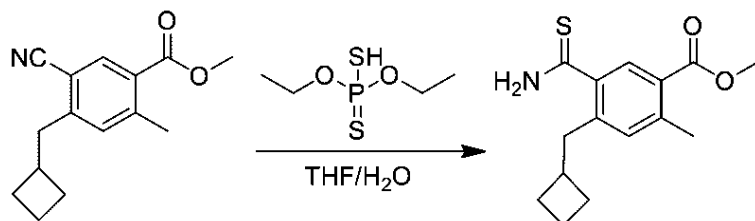
化合物189.3. 5-シアノ-4-(シクロブチルメチル)-2-メチル安息香酸メチル。化合物181.5の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.4の代わ

50

りに化合物 189.2 (8.00 g) を使用して、表題化合物 (5.0 g、薄黄色油状物、88%) を調製した。

【1258】

【化1642】

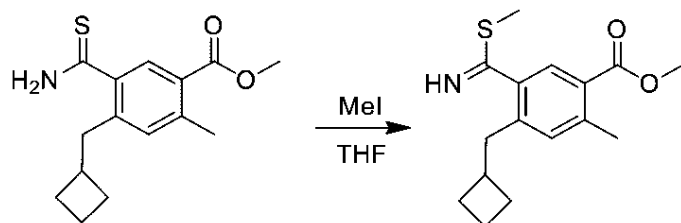


10

化合物 189.4. 5-カルバモチオイル-4-(シクロブチルメチル)-2-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコに THF 及び H₂O の溶媒混合物 (50 mL / 25 mL) 中の 5-シアノ-4-(シクロブチルメチル)-2-メチル安息香酸メチル (化合物 189.3、5.00 g、20.6 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。ジチオリン酸 O, O'-ジエチル (15.0 g、80.5 mmol、4.00 当量) を反応フラスコに添加した。得られた溶液を 80℃ で 48 時間攪拌した (警告：著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである)。周囲温度に冷却した後、50 mL のブラインで注意深く反応を失活させた。混合物を 3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:4) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、1.20 g (21%) の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1259】

【化1643】

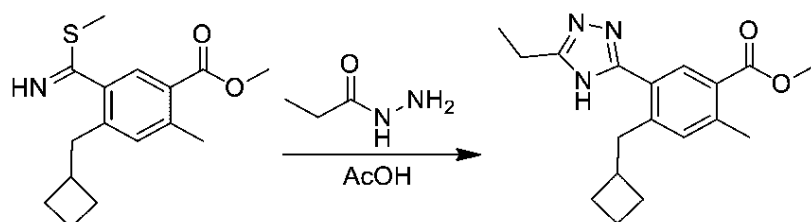


30

化合物 189.5. 4-(シクロブチルメチル)-2-メチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチル。丸底フラスコにテトラヒドロフラン (25 mL) 中の 5-カルバモチオイル-4-(シクロブチルメチル)-2-メチル安息香酸メチル (化合物 189.4、1.20 g、4.33 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。ヨードメタン (5.00 g、35.2 mmol、8.00 当量) を反応混合物に添加した。得られた溶液を 20℃ で 12 時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。これにより、1.10 g (87%) の 4-(シクロブチルメチル)-2-メチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

【1260】

【化1644】



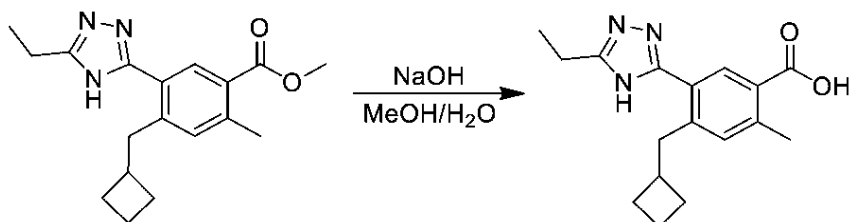
50

化合物 189.6. 4-(シクロブチルメチル)-5-(5-エチル-4H-1,2,4-

ートリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコにAcOH(25 mL)中の4-(シクロブチルメチル)-2-メチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチル(化合物189.5、1.00 g、3.43 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。プロピオノヒドラジド(1.20 g、13.6 mmol、4.00当量)を添加し、得られた混合物を100℃で1時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、300 mg(28%)の表題化合物を白色固体として得た。

【1261】

【化1645】

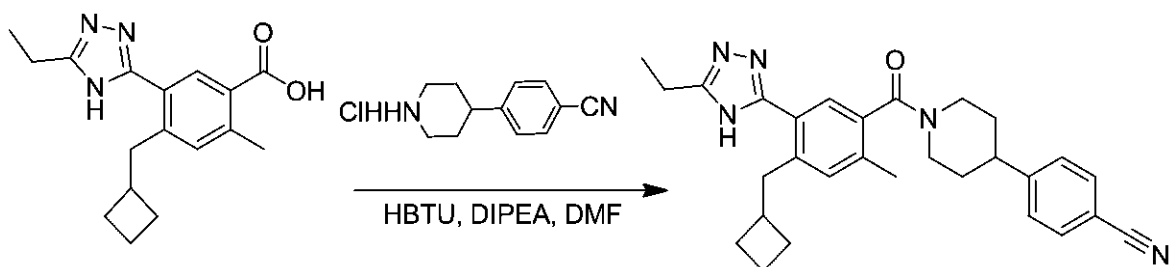


10

化合物189.7.4-(シクロブチルメチル)-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。化合物181.9の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.8の代わりに化合物189.6(300 mg)を使用して、表題化合物(260 mg、白色固体、91%)を調製した。

【1262】

【化1646】



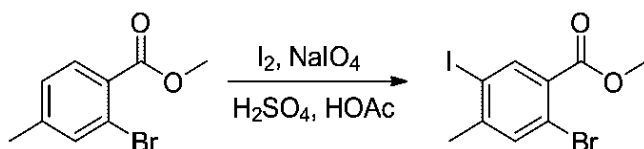
20

30

化合物189.4-(1-(4-(シクロブチルメチル)-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物181の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.9の代わりに化合物189.7(100 mg)を使用して、表題化合物(28 mg、白色固体、18%)を調製した。 m/z (ES+) 468 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.67 (d, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 3.66-3.22 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 4H), 2.97 (q, 2H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.47及び2.45 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H) 2.00-1.50 (m, 10H), 1.41 (t, 3H)。

【1263】

【化1647】



40

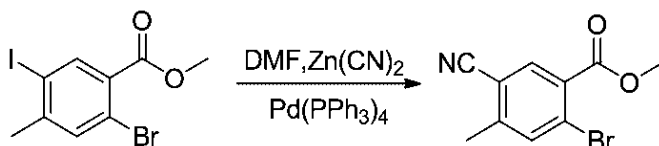
化合物190.1.2-ブロモ-5-ヨード-4-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコ

50

に AcOH (20 mL) 中の 2-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル (2.00 g、7.86 mmol、1.00 当量) の混合物を添加した。I₂ (2.45 g、9.65 mmol、1.10 当量)、NaIO₄ (950 mg、4.42 mmol、0.50 当量) 及び硫酸 (0.1 mL、0.15 当量) を添加し、得られた混合物を 100℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、Na₂S₂O₃ (飽和水溶液) で注意深く反応を失活させた。得られた混合物を 2×50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、2.50 g (81%) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

【1264】

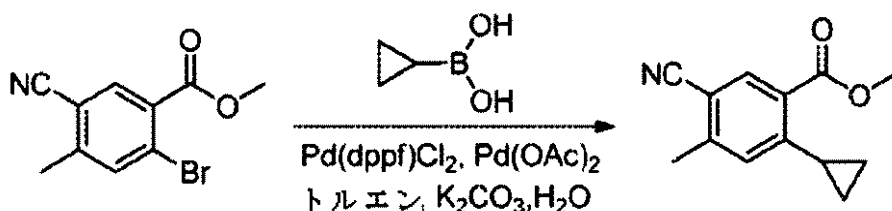
【化1648】



化合物 190.2. 2-ブロモ-5-シアノ-4-メチル安息香酸メチル。化合物 181.5 の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物 181.4 の代わりに化合物 190.1 (2.50 g) を使用して、表題化合物 (1.10 g、白色固体、61%) を調製した。

【1265】

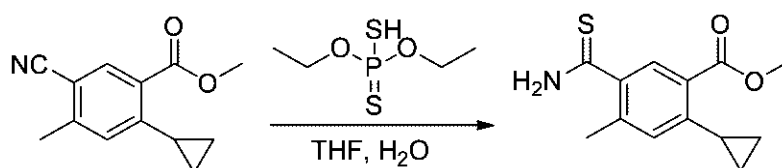
【化1649】



化合物 190.3. 5-シアノ-2-シクロプロピル-4-メチル安息香酸メチル。窒素下、トルエン (20 mL) 中の 2-ブロモ-5-シアノ-4-メチル安息香酸メチル (化合物 190.2、600 mg、2.13 mmol、1.00 当量、90%) の溶液に、シクロプロピルボロン酸 (552 mg、6.43 mmol、2.00 当量) と、水 (1 mL) 中の炭酸カリウム (876 mg、6.34 mmol、2.00 当量) の溶液と、Pd(dppf)Cl₂ (252 mg、0.10 当量) と、Pd(OAc)₂ (70 mg、0.10 当量) とを添加した。得られた混合物を窒素下、100℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を 20 mL の H₂O で希釈し、その後、3×50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、450 mg (89%) の 5-シアノ-2-シクロプロピル-4-メチル安息香酸メチルを白色固体として得た。

【1266】

【化1650】



化合物 190.4. 5-カルバモチオイル-2-シクロプロピル-4-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコにテトラヒドロフラン (6 mL) 中の 5-シアノ-2-シクロプロピル-4-メチル安息香酸メチル (化合物 190.3、220 mg、0.920 mmol、

10

20

30

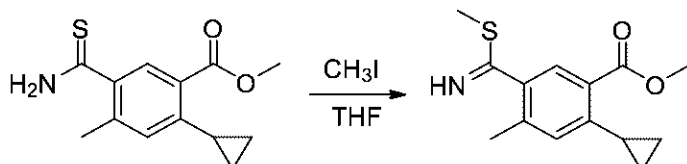
40

50

1.00当量、90%)の溶液を添加した。この溶液に、水(1.5mL)中のジチオリン酸O, O'-ジエチル(300mg、1.61mmol、2.00当量)の溶液を添加し、得られた混合物を油浴の中で一晩、80℃で撹拌した(警告:著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである)。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(5:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮して、100mg(39%)の5-カルバモチオイル-2-シクロプロピル-4-メチル安息香酸メチルを黄色固体として得た。

【1267】

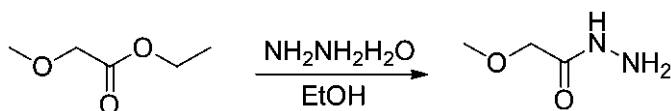
【化1651】



化合物190.5. 2-シクロプロピル-4-メチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチル。THF(55mL)中の5-カルバモチオイル-2-シクロプロピル-4-メチル安息香酸メチル(化合物190.4、600mg、2.17mmol、1.00当量、90%)の溶液に、ヨードメタン(1mL)を一滴ずつ添加した。得られた混合物を一晩、25℃で撹拌し、その後、減圧下で濃縮及び乾燥させて、400mg(56%)の表題化合物を黄色固体として得た。

【1268】

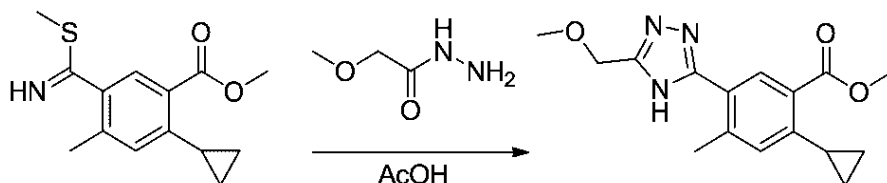
【化1652】



化合物190.6. 2-メトキシアセトヒドラジド。丸底フラスコにエタノール(100mL)中の2-メトキシ酢酸エチル(10.0g、76.2mmol、1.00当量、90%)及びNH2NH2.H2O(12mL、3.00当量)の溶液を添加した。得られた溶液を油浴の中で3時間、80℃で撹拌し、その後、減圧下で濃縮及び乾燥させて、6g(68%)の2-メトキシアセトヒドラジドを白色固体として得た。

【1269】

【化1653】



化合物190.7. 2-シクロプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸メチル。AcOH(25mL)中の2-シクロプロピル-4-メチル-5-(メチルスルファニル)カルボキシミドイル安息香酸メチル(化合物190.5、400mg、1.37mmol、1.00当量、90%)及び2-メトキシアセトヒドラジド(化合物190.6、889mg、7.69mmol、5.00当量)の溶液を一晩、90℃で撹拌した。室温に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(2:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。収集した画分を合わせ、真空

10

20

30

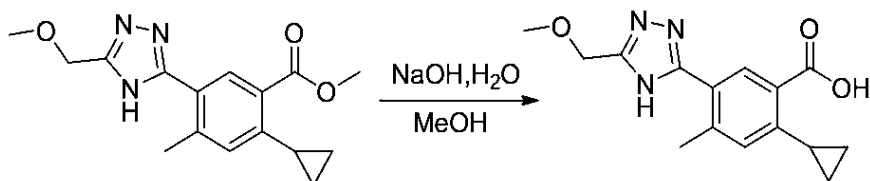
40

50

下で濃縮して、200mg (44%) の2-シクロプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸メチルを白色固体として得た。

【1270】

【化1654】

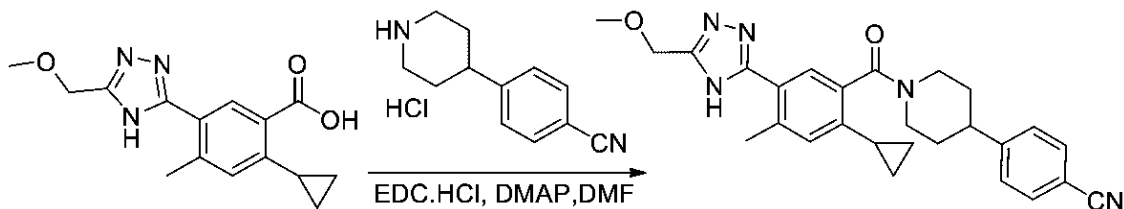


10

化合物190.8. 2-シクロプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸。丸底フラスコにメタノール(4mL)中の2-シクロプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸メチル(化合物190.7、200mg、0.600mmol、1.00当量、90%)の溶液を添加した。水(2mL)中の水酸化ナトリウム(106mg、2.65mmol、4.00当量)の溶液を反応混合物に添加した。得られた溶液を2時間、60℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留水性層のpHを塩化水素(水溶液、6M)で2~3に調整した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、乾燥させて、170mg (89%)の表題化合物を白色固体として得た。

【1271】

【化1655】

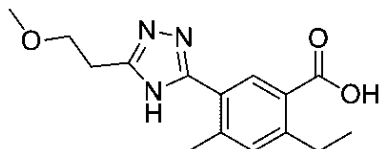


30

化合物190.4-(1-(2-シクロプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物181の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.9の代わりに化合物190.8(150mg)を使用して、表題化合物(115.5mg、白色固体、51%)を調製した。 m/z (ESI+) 456 ($M+H$)⁺。

【1272】

【化1656】



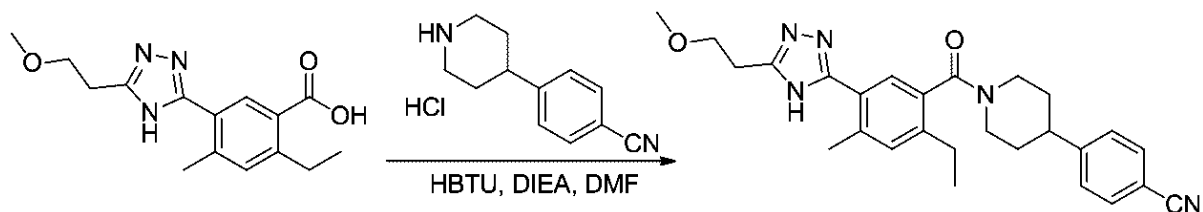
40

化合物191.1. 2-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸。化合物190.8の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。

【1273】

50

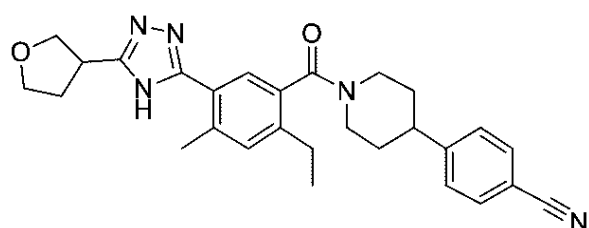
【化 1 6 5 7】



化合物 191. 4-(1-(2-エチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。化合物 181 の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物 181.9 の代わりに化合物 191.1 (145 mg) を使用して、表題化合物 (74.8 mg、白色固体、33%) を調製した。m/z (ES+) 458 (M+H)⁺。

【1 2 7 4】

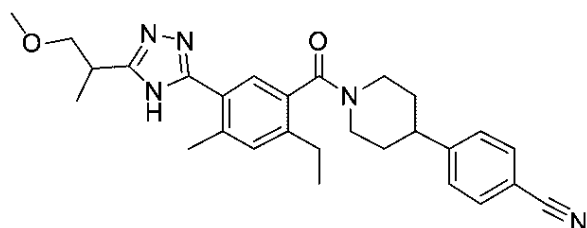
【化 1 6 5 8】



化合物 192. 4-(1-(2-エチル-4-メチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。化合物 191 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 470 (M+H)⁺。

【1 2 7 5】

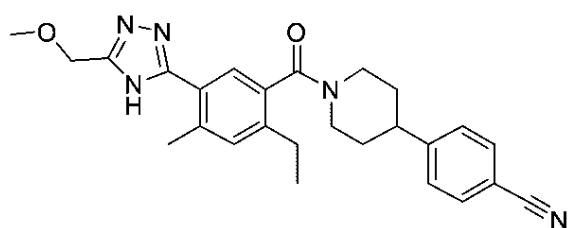
【化 1 6 5 9】



化合物 193. 4-(1-(2-エチル-5-(5-(1-メトキシプロパン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。化合物 191 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 472 (M+H)⁺。

【1 2 7 6】

【化 1 6 6 0】



化合物 194. 4-(1-(2-エチル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベン

10

20

30

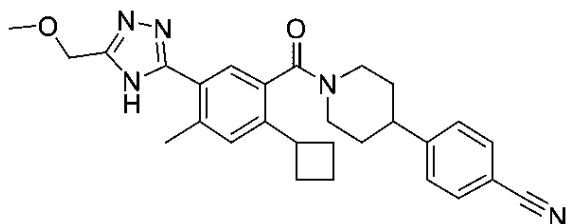
40

50

ゾニトリル。化合物 191 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 444 (M+H)⁺。

【1277】

【化1661】

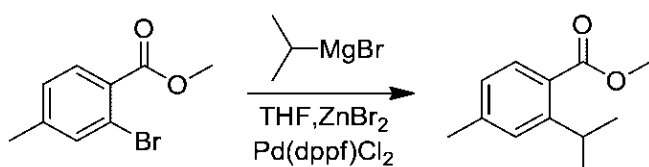


10

化合物 195. 4-(1-(2-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 190 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 470 (M+H)⁺。

【1278】

【化1662】



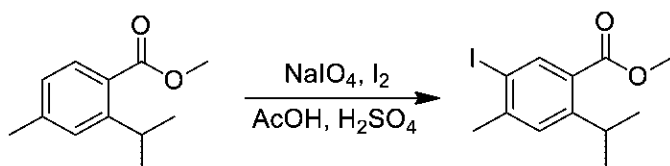
20

化合物 196. 1. 2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチル。窒素下、-48℃で THF (500 mL) 中のジプロモ亜鉛 (39.0 g、173 mmol、4.00 当量) の攪拌混合物にイソプロピルマグネシウムブロミド (THF 中 3 M、170 mmol) を 30 分間かけて一滴ずつ添加した。Pd(dppf)Cl₂ (0.5 g、0.05 当量) 及び 2-プロモ-4-メチル安息香酸メチル (10.0 g、43.7 mmol、1.00 当量) を上記反応混合物に添加した。1 時間、-48℃で攪拌した後、500 mL の NH₄Cl (水溶液) の注意深い添加により反応混合物を失活させた。得られた混合物を 3 × 500 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3 × 500 mL のブラインで洗浄し、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、石油エーテル (1:1) を溶離剤として用いて、残留物を精製した。これにより、6.50 g (77%) の 2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

30

【1279】

【化1663】



40

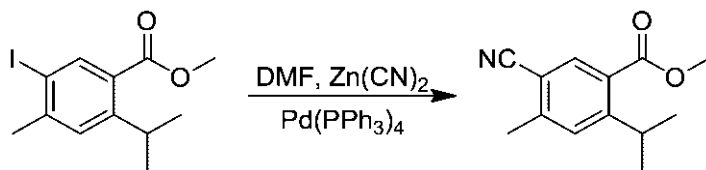
化合物 196. 2. 5-ヨード-2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコに酢酸 (60 mL) 中の 2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチル (化合物 196. 1、6.50 g、33.8 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。ヨウ化物 (9.50 g、37.4 mmol、1.10 当量)、過ヨウ素酸ナトリウム (3.60 g、16.8 mmol、0.50 当量) 及び硫酸 (0.500 g、0.15 当量) を反応混合物に添加した。得られた溶液を一晩、100℃で攪拌した。室温に冷却した後、Na₂S₂O₃ (飽和水溶液) で反応を失活させた。混合物を 3 × 100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3 × 100 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

50

乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、6.00 g (56%) の5-ヨード-2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

【1280】

【化1664】

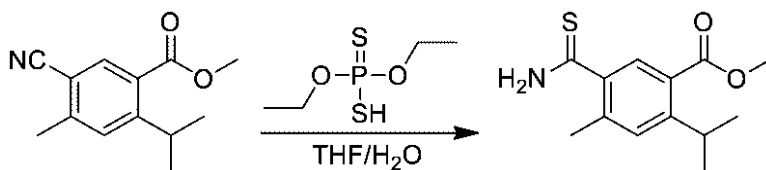


10

化合物196.3. 5-シアノ-2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチル。化合物181.5の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.4の代わりに化合物196.2 (3.20 g) を使用して、表題化合物 (0.8 g、白色固体、37%) を調製した。

【1281】

【化1665】



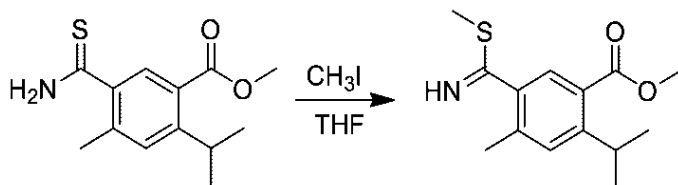
20

化合物196.4. 5-カルバモチオイル-2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコにテトラヒドロフラン/H₂O (10/5 mL) 中の5-シアノ-2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチル (化合物196.3、800 mg、3.68 mmol、1.00当量) の溶液を添加した。ジチオリン酸O,O'-ジエチル (2.05 g、11.0 mmol、3.00当量) を反応混合物に添加した。得られた溶液を油浴の中で15時間、85℃で攪拌した (警告：著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである)。周囲温度に冷却した後、混合物を2×100 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:100~1:50~1:0) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、0.800 g (86%) の5-カルバモチオイル-2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

30

【1282】

【化1666】



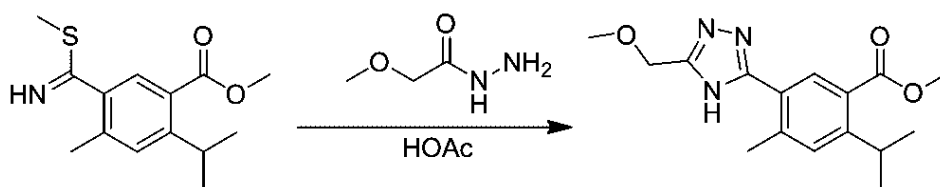
40

化合物196.5. 5-(イミノ(メチルチオ)メチル)-2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチル。化合物181.7の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.6の代わりに化合物196.4 (820 mg) を使用して、表題化合物 (0.800 g、黄色油状物、92%) を調製した。

【1283】

50

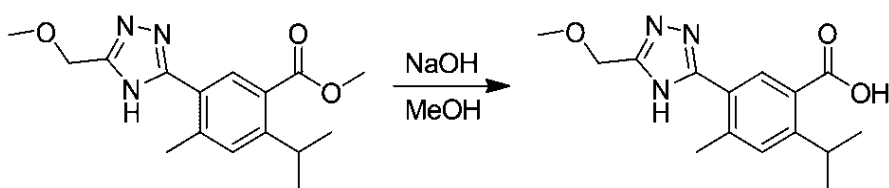
【化 1 6 6 7】



化合物 196.6. 2-イソプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸メチル。酢酸(30 mL)中の5-(イミノ(メチルチオ)メチル)-2-イソプロピル-4-メチル安息香酸メチル(化合物 196.5、800 mg、3.01 mmol、1.00 当量)及び2-メトキシアセトヒドラジド(化合物 190.6、1.90 g、18.3 mmol、5.00 当量)の溶液を油浴の中で2時間、80℃で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:50~1:2)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、250 mg (27%)の2-イソプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸メチルを透明油状物として得た。

【1 2 8 4】

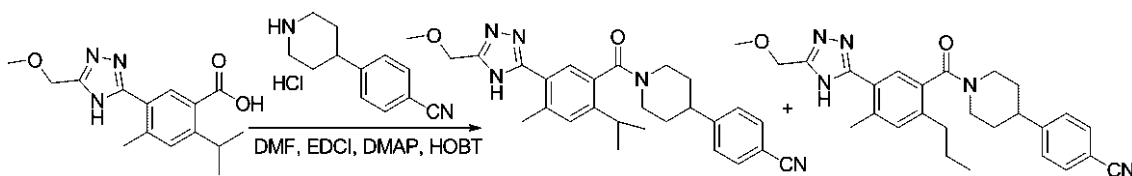
【化 1 6 6 8】



化合物 196.7. 2-イソプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸。化合物 181.9の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物 181.8の代わりに化合物 196.6 (250 mg)を使用して、表題化合物(0.20 g、白色固体、84%)を調製した。

【1 2 8 5】

【化 1 6 6 9】

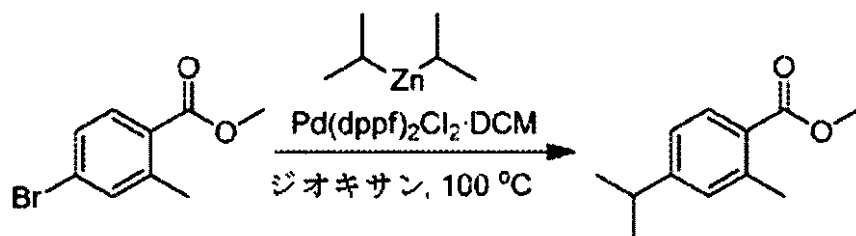


化合物 196.4-(1-(2-イソプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル及び化合物 197.4-(1-(5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル-2-プロピルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF(20 mL)中の2-イソプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチル安息香酸(化合物 196.7、200 mg、0.690 mmol、1.00 当量)の溶液に、EDCI(200 mg、1.04 mmol、1.51 当量)、DMAP(250 mg、2.05 mmol、2.96 当量)及びHOBT(110 mg、0.810 mmol、1.18 当量)を添加した。30分間、室温で攪拌した後、化合物 1.5(142 mg、0.640 mmol、0.92 当量)を添加し、得られた溶液を15時間、25℃で攪拌し、その後、100 mLの氷水で失活させた。得られた混合物を2×200 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を2×100 mLのブラインで洗浄し、その後、無水硫酸

ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（１：５０～１：１～１：０）を溶離剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物（約１２０ｍｇ）を次の条件での分取ＨＰＬＣによって更に精製した（１＃－Pre-HPLC-001（SHIMADZU））：カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um；移動相、０．０５％ＴＦＡを含む水とＣＨ₃CN（８分間で４０．０％ＣＨ₃CNから５５．０％に上昇、１分間で１００．０％に上昇、１分間で４０．０％に降下）；検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、５７．４ｍｇ（１８％）の化合物１９６及び１１．７ｍｇ（４％）の化合物１９７を白色固体として得た。化合物１９６．*m/z*（ES⁺）４５８（*M*+*H*）⁺．¹H-NMR（３００MHz，CD₃OD）：δ ７．６５－７．６２（*m*，２H，），７．５５－７．２８（*m*，４H），４．６１（*s*，２H），３．６７－３．６２（*m*，１H），３．４４（*s*，３H），３．２７－３．２０（*m*，１H），３．０４－２．８６（*m*，３H），２．５１（*s*，３H），１．９９－１．６８（*m*，５H），１．３１－１．２６（*m*，６H）．化合物１９７．*m/z*（ES⁺）４５８（*M*+*H*）⁺．¹H-NMR（３００MHz，CD₃OD）：δ ７．６６－７．６３（*m*，２H），７．５５（*s*，１H），７．４６－７．３７（*m*，２H），７．２８（*m*，１H），４．６１（*s*，２H），３．６２－３．５８（*m*，１H），３．４４（*s*，３H），３．１９－３．０５（*m*，２H），３．０４－２．９１（*m*，２H），２．７３－２．４５（*m*，５H），１．９８－１．５４（*m*，６H），１．０５－０．８５（*m*，３H）．

【１２８６】

【化１６７０】



化合物１９８．１，４－イソプロピル－２－メチル安息香酸メチル。攪拌棒を備えた乾燥させた丸底フラスコを窒素でパージし、ジイソプロピル亜鉛（ＴＨＦ中１Ｍ溶液２５ｍＬ、２５mmol、２．０当量）を投入した。１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）中の４－ブromo-2-メチル安息香酸メチル（化合物１５２．１，２．８６g、１２．５mmol、１．０当量）を添加し、続いてPd（dppf）₂Cl₂・DCM（１．０２g、１，２５mmol、０．１当量）を添加した（触媒添加時に発熱を伴う）。系を更なる窒素、次いでアルゴンでパージし、４時間、１００℃に加熱し、その後、室温で１２時間撹拌した。混合物を１Ｍ ＨＣｌ（水溶液、１２ｍＬ）で注意深く失活させ（多少泡立つ）、その後、水（１００ｍＬ）、そして酢酸エチル（１５０ｍＬ）で希釈し、混合した。混合物をセライトに通して濾過し、水、そして酢酸エチル（それぞれ２×２５ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、水性部分を追加の酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物質をブラインで洗浄し（５０ｍＬ）、乾燥させて（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンから６％酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を無色油状物として得た（２．３１g、９６％）。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）：δ ７．８６（微細構造をもつt，J＝８．８Hz，１H），７．１２－７．０７（*m*，２H），３．８７（*s*，３H），２．９０（七重項，J＝６．８Hz，１H），２．５９（*s*，３H），１．２５（*d*，J＝６．８Hz，６H）．

【１２８７】

10

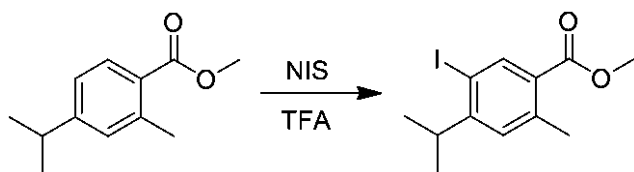
20

30

40

50

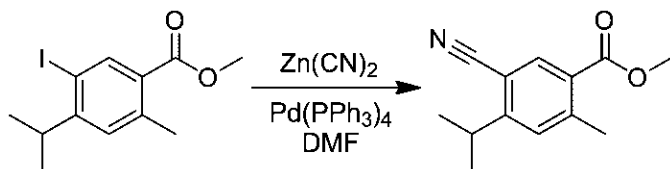
【化1671】



化合物198.2. 5-ヨード-4-イソプロピル-2-メチル安息香酸メチル。100 mLの丸底フラスコ中の4-イソプロピル-2-メチル安息香酸メチル（化合物198.1、2.31 g、12.0 mmol、1.0当量）にTFA（24 mL）を注意深く添加し、混合物を0℃に冷却した。N-ヨードスクシンイミド（2.70 g、12.0 mmol、1.0当量）を2分かけて少しずつ添加し、得られた混合物を窒素下で添加し、0℃で20分間、その後、室温で15時間攪拌した。混合物を、注意深くジクロロメタン（50 mL）の混合物に入れて希釈し、リン酸二ナトリウム飽和水溶液に添加して、pHを3より上に維持した（合計でリン酸二ナトリウム約500 mL）。混合物を十分に振盪し、分離し、水性部分を追加のDCM（5×25 mL）で抽出した。合わせた有機部分を、飽和亜硫酸ナトリウム（10 mL）+水（40 mL）の混合物で洗浄し、続いてブライン（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空下で除去した。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィー（ヘキサンから3%酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を薄黄褐色油状物として得た（3.59 g、94%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.35（s, 1H），7.08（s, 1H），3.87（s, 3H），3.17（七重項, J = 6.8 Hz, 1H），2.59（s, 3H），1.23（d, J = 6.8 Hz, 6H）。

【1288】

【化1672】



化合物198.3. 5-シアノ-4-イソプロピル-2-メチル安息香酸メチル。乾燥させた丸底フラスコに5-ヨード-4-イソプロピル-2-メチル安息香酸メチル（化合物198.2、2.00 g、6.29 mmol、1.0当量）、シアン化亜鉛（1.48 g、12.6 mmol、2.0当量）、DMF（20 mL）及びPd（PPh₃）₄（364 mg、0.315 mmol、0.05当量）を添加した。系を窒素、続いてアルゴンでパージし、混合物を100℃で15時間加熱した。反応物を放置して室温に冷却し、その後、酢酸エチル（50 mL）で希釈し、1M FeSO₄（25 mL）で失活させた。混合物を40分間、激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1M FeSO₄（15 mL）、水（50 mL）、そして酢酸エチル（150 mL）で洗浄した。層を分離し、水性相を酢酸エチル（50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し（4×100 mL）、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空下で濃縮した。生成物をシリカカラムクロマトグラフィー（ヘキサン～8%酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を得た（1.14 g、83%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.19（s, 1H），7.25（s, 1H），3.91（s, 3H），3.37（七重項, J = 6.8 Hz, 1H），2.67（s, 3H），1.32（d, J = 6.8 Hz, 6H）。

【1289】

10

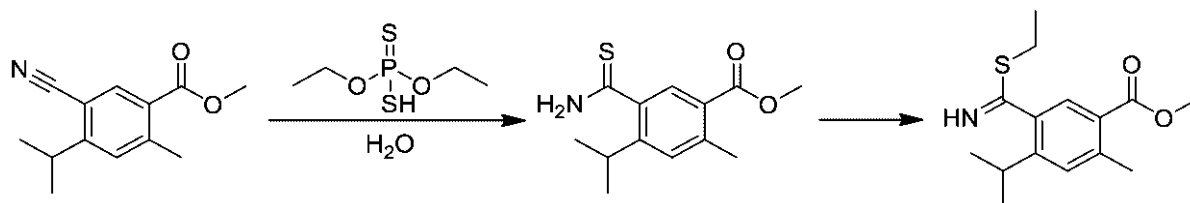
20

30

40

50

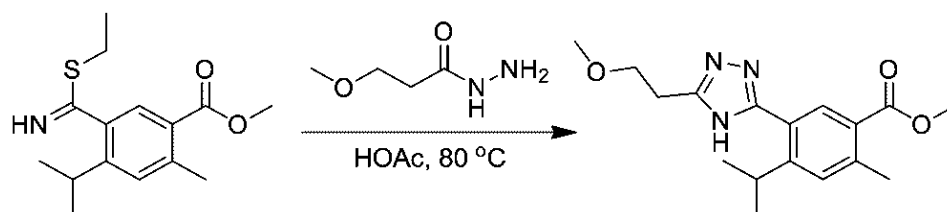
【化1673】



化合物198.4. 5-(エチルチオ)(イミノ)メチル-4-イソプロピル-2-メチル安息香酸メチル。5-シアノ-4-イソプロピル-2-メチル安息香酸メチル(化合物198.3、1.12g、5.16mmol、1.0当量)、ジチオリン酸O,O'-ジエチル(90%)(2.0mL、10.7mmol、2.1当量)及び水(200 μ L)を16mLのバイアルに添加し、キャップを緩めて80 $^{\circ}$ Cで85時間、混合物を加熱した(警告:著しいガスの発生が起こる。本反応及び本明細書に記載される全ての他の反応は、十分に換気されたドラフト内で実施されるべきである)。追加のジチオリン酸O,O'-ジエチル(0.5mL、2.7mmol、0.5当量)及び水(50 μ L)を6時間及び14時間の時点で添加したことに留意されたい。また、反応中にLC/MSによりチオアミド中間体を観察し、所望の生成物への転化が完了するまで加熱する。反応混合物を酢酸エチル(75mL)で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液(20mL)、続いて1M NaH₂PO₄(10mL)、そしてブライン(10mL)で洗浄した。有機部分を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で除去した。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(ヘキサン~25%酢酸エチル)によって精製して、無色油状物として得た(1.12g、78%)。m/z(ES⁺) 280 (M+H)⁺。

【1290】

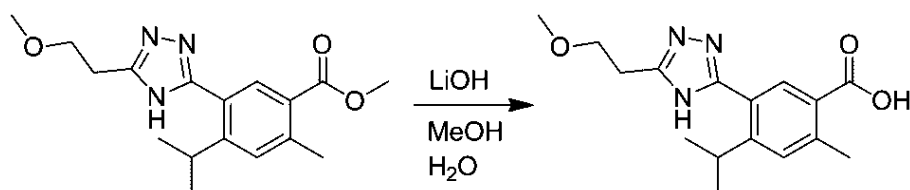
【化1674】



化合物198.5. 4-イソプロピル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸メチル。5-(エチルチオ)(イミノ)メチル-4-イソプロピル-2-メチル安息香酸メチル(化合物198.4、33mg、0.12mmol、1.0当量)、3-メトキシプロパンヒドラジド(化合物143.1、21mg、0.18mmol、1.5当量)及び酢酸(1.2mL)を4mLのバイアルに添加し、キャップを緩めて4時間、80 $^{\circ}$ Cで加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物をDCM(10mL)に溶解させ、飽和NaHCO₃(5mL)、次いでブライン(5mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させて、無色油状物にした(理論収量)。m/z(ES⁺) 318 (M+H)⁺。

【1291】

【化1675】

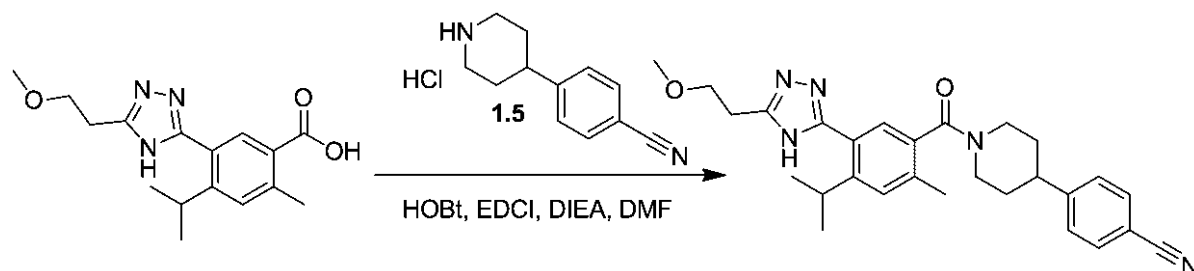


化合物198.6. 4-イソプロピル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。4mLのバイアル中の前の工

程からの粗製 4-イソプロピル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸メチル (化合物 198.5、0.12
 mmol、1.0 当量) に、水酸化リチウム水和物 (10.1 mg、0.24 mmol
 、2.0 当量)、メタノール (0.9 mL) 及び水 (0.3 mL) を添加した。得られた
 混合物を室温で 3 時間、続いて 50℃ で 3 時間、40℃ で 17 時間、攪拌した。溶媒を真
 空下で除去し、残留物を水 (7 mL) + 飽和 NaHCO₃ (1 mL) で希釈し、水性部分
 をジエチルエーテル (2 mL) で洗浄した。有機部分を水 (2 mL) + 飽和 NaHCO₃
 (0.5 mL) の混合物で逆抽出した。合わせた水性部分を 1 M H₃PO₄ で pH = 3 に
 酸性化し、ジクロロメタン (3 × 5 mL) で抽出した。有機部分を乾燥させ (Na₂SO₄
)、濾過し、真空中で除去して、表題化合物を白色ろう様固体として得た (31.5 mg
 、2 工程を通して 88%)。m/z (ES+) 304 (M+H)⁺.

【1292】

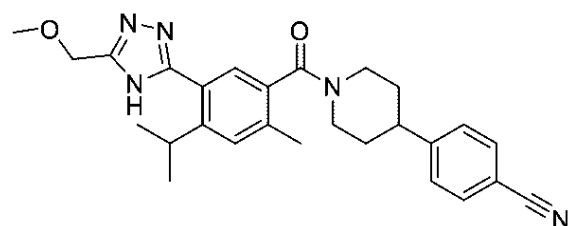
【化1676】



化合物 198.4-(1-(4-イソプロピル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-
 イル) ベンゾニトリル。4 mL のバイアルに 4-イソプロピル-5-(5-(2-メトキ
 シエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸 (化
 合物 198.6、31 mg、0.10 mmol、1.0 当量)、4-(ピペリジン-4-イ
 ル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1.5、23 mg、0.10 mmol、1.0 当量)
 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (20 重量%水) (22 mg、0.13 mm
 ol、1.25 当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミ
 ド塩酸塩 (21.5 mg、0.11 mmol、1.1 当量)、DMF (1 mL) 及び D I
 E A (71 µL、0.41 mmol、4 当量) を添加した。混合物を室温で 24 時間攪拌
 し、その後、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、ブライン (10 mL) で洗浄した。水性
 部分を酢酸エチル (3 mL) で逆抽出し、合わせた有機部分を飽和 NaHCO₃ (5 mL
)、1 M NaH₂PO₄ (5 mL)、そしてブライン (5 mL) で洗浄した。有機部分を
 乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で除去した。粗製残留物を分取 TLC (D C
 M / 8% MeOH) によって精製して、表題化合物をオフホワイト固体として得た (23
 mg、48%)。m/z (ES+) 472 (M+H)⁺.

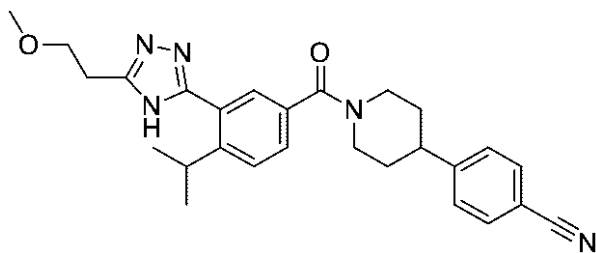
【1293】

【化1677】



化合物 199.4-(1-(4-イソプロピル-5-(5-(メトキシメチル)-4H-
 1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル
) ベンゾニトリル。4-(1-(4-イソプロピル-5-(5-(2-メトキシエチル)
 -4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-

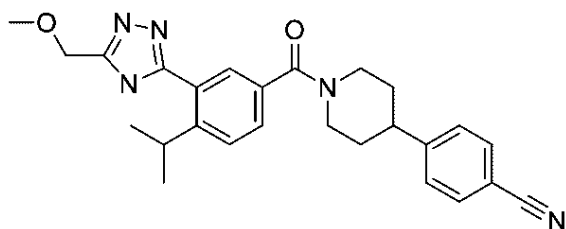
4-イル)ベンゾニトリル(化合物198)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 458 (M+H)⁺.
 【1294】
 【化1678】



10

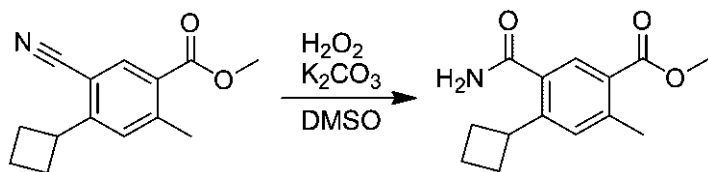
化合物200. 4-(1-(4-isopropyl-3-(5-(2-methoxyethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl)piperidin-4-yl)benzotrile. 4-(1-(4-isopropyl-5-(5-(2-methoxyethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-methylbenzoyl)piperidin-4-yl)benzotrile (compound 198)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 458 (M+H)⁺.
 【1295】
 【化1679】

20



化合物201. 4-(1-(4-isopropyl-3-(5-(methoxymethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)benzoyl)piperidin-4-yl)benzotrile. 4-(1-(4-isopropyl-5-(5-(2-methoxyethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-methylbenzoyl)piperidin-4-yl)benzotrile (compound 198)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 444 (M+H)⁺.
 【1296】
 【化1680】

30



40

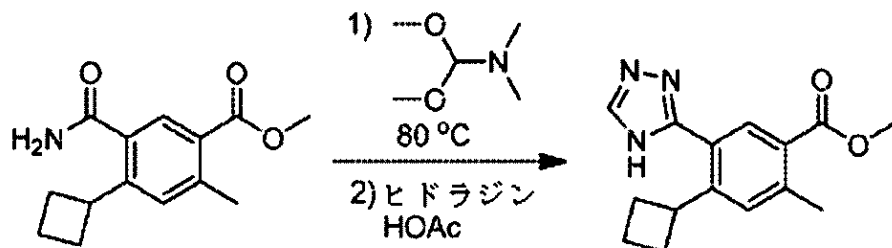
化合物202. 1. 5-カルバモイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル。8 mLのバイアルに5-シアノ-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル(152.4、100 mg、0.436 mmol、1.0当量)、炭酸カリウム(181 mg、1.31 mmol、3.0当量)及びDMSO(2.2 mL)を添加し、攪拌を開始した。過酸化水素(50重量%) (176 µL、3.05 mmol、7.0当量)を約1分かけて添加した。混合物を室温で29時間攪拌し、その後、ブライン(10 mL)+1 M H₃PO₄(1.5 mL)に入れて希釈した。混合物を酢酸エチル(10 mL×1、3 mL×1)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(10 mL)+数滴の1 M H₃PO₄、続いて水(10 mL)と飽和NaHCO₃(1 mL)の混合物、最後にブライン(5 mL)

50

で洗浄した。有機部分を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させて表題化合物を白色固体として得た (59 mg、55%)。m/z (ES+) 248.0 (M+H)⁺。

【1297】

【化1681】



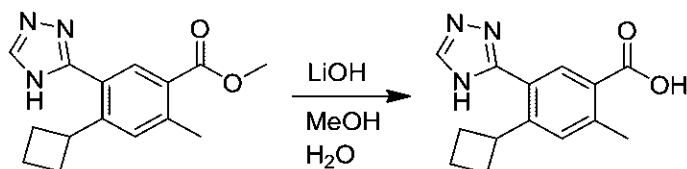
10

化合物202.2. 4-シクロブチル-2-メチル-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸メチル。バイアルに5-カルバモイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル(化合物202.1、59 mg、0.24 mmol、1.0当量)及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1 mL)を添加した。混合物を80 °Cで5時間加熱し、その後、溶媒を真空下で除去した。残留物に、酢酸(400 µL)と、酢酸(100 µL)中の無水ヒドラジン(8.2 µL、0.26 mmol、1.1当量)の溶液とを添加した。得られた濃稠懸濁液に追加の酢酸(500 µL)を添加し、混合物を80 °Cで1.5時間攪拌し、その後、溶媒を真空下で除去した。酢酸エチル(5 mL)及びDCM(5 mL)を添加した(多少の不溶固体)。有機部分を飽和 NaHCO_3 (10 mL)、そしてブライン(5 mL)で洗浄し、真空下で除去して、表題化合物を白色固体として得た(理論収量)。m/z (ES+) 272 (M+H)⁺。

20

【1298】

【化1682】



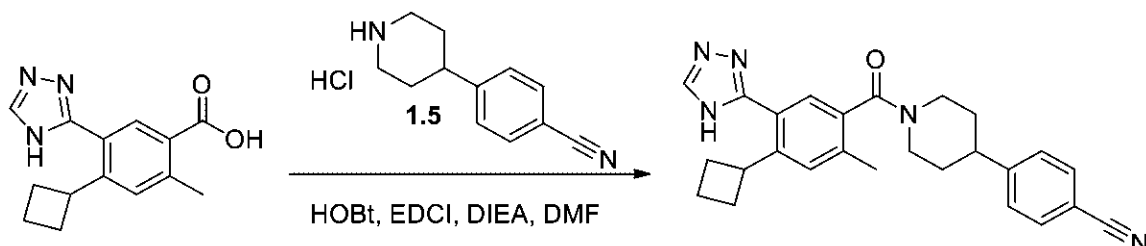
30

化合物202.3. 4-シクロブチル-2-メチル-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。4 mLのバイアル中の前の工程からの粗製4-シクロブチル-2-メチル-5-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸メチル(化合物202.2、0.24 mmol、1.0当量)にメタノール(1.5 mL)及び水(0.5 mL)水酸化リチウム水和物(20 mg、0.48 mmol、2.0当量)を添加した。得られた混合物を40 °Cで42時間攪拌した。反応混合物を水(5 mL)に入れて希釈し、1 M H_3PO_4 でpH3に調整し、DCM(3×5 mL)で抽出した。有機部分を乾燥させて(Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(61 mg、2工程を通して98%)。m/z (ES+) 258 (M+H)⁺。

40

【1299】

【化1683】

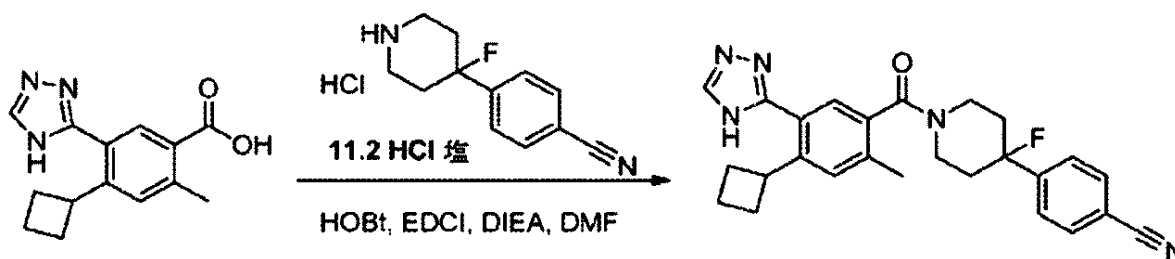


50

化合物 202. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。4 mL のバイアルに 4-シクロブチル-2-メチル-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)安息香酸 (化合物 202. 3、31 mg、0.12 mmol、1.0 当量)、4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 1. 5、27 mg、0.12 mmol、1.0 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (20 重量%水) (25 mg、0.15 mmol、1.25 当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (25 mg、0.13 mmol、1.1 当量)、DMF (0.6 mL) 及び DIEA (83 μ L、0.48 mmol、4 当量) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、1 M NaH_2PO_4 (5 mL) で洗浄した。水性部分を酢酸エチル (3 mL) で逆抽出し、合わせた有機部分をブライン (5 mL)、飽和 NaHCO_3 (5 mL)、そしてブライン (5 mL) で洗浄した。有機部分を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で除去した。粗製残留物を分取 TLC (DCM/8% MeOH) によって精製して、表題化合物を白色固体として得た (23 mg、46%)。m/z (ES+) 426 (M+H)⁺。

【1300】

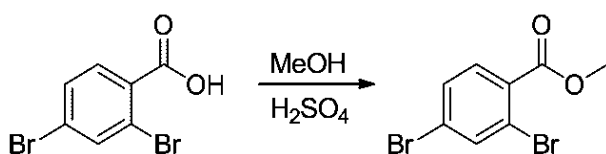
【化1684】



化合物 203. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。4 mL のバイアルに 4-シクロブチル-2-メチル-5-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)安息香酸 (化合物 202. 3、31 mg、0.12 mmol、1.0 当量)、4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンズニトリル (化合物 11. 2、31 mg、0.13 mmol、1.1 当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (20 重量%水) (25 mg、0.15 mmol、1.25 当量)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (25 mg、0.13 mmol、1.1 当量) DMF (0.6 mL) 及び DIEA (83 μ L、0.48 mmol、4 当量) を添加した。混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、酢酸エチル (10 mL) で希釈し、1 M NaH_2PO_4 (5 mL) で洗浄した。水性部分を酢酸エチル (3 mL) で逆抽出し、合わせた有機部分をブライン (5 mL)、飽和 NaHCO_3 (5 mL)、そしてブライン (5 mL) で洗浄した。有機部分を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で除去した。粗製残留物を分取 TLC (DCM/8% MeOH) によって精製して、表題化合物を白色固体として得た (30 mg、56%)。m/z (ES+) 444 (M+H)⁺。

【1301】

【化1685】

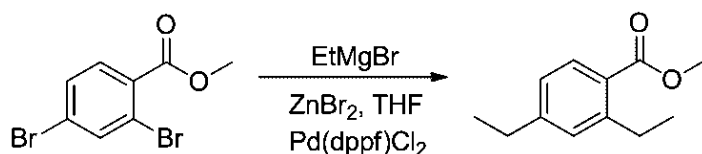


化合物 204. 1, 2, 4-ジブromo安息香酸メチル。メタノール (400 mL) 中の 2, 4-ジブromo安息香酸 (52.0 g、176 mmol、1.00 当量、95%) 及び硫

酸（20 mL）の溶液を90℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を500 mLの酢酸エチルで希釈し、3×100 mLのH₂O、続いて1×100 mLのNaHCO₃（飽和水溶液）で洗浄した（注意：ガスの発生が起こる）。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、45.0 g（78%）の2,4-ジブロモ安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

【1302】

【化1686】



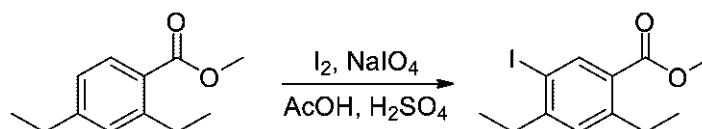
10

化合物204.2. 2,4-ジエチル安息香酸メチル。窒素下、0℃でTHF（100 mL）中のZnBr₂（40.0 g、176 mmol、5.44当量、99%）の撹拌混合物にEtMgBr（60 mL、THF中3 M）を一滴ずつ添加した。0℃で0.5時間後、温度を-78℃に低下させ、PdCl₂（dppf）（3.72 g、5.03 mmol、0.16当量、99%）を添加し、続いてTHF（200 mL）中の2,4-ジブロモ安息香酸メチル（化合物204.1、10.0 g、32.3 mmol、1.00当量、95%）の溶液を一滴ずつ添加した。反応物を一晩、室温で撹拌し、その後、水、続いてHCl（水溶液、1 M）で注意深く失活させた。得られた混合物を3×500 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を3×50 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：60）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、6.30 g（96%）の2,4-ジエチル安息香酸メチルを無色油状物として得た。

20

【1303】

【化1687】

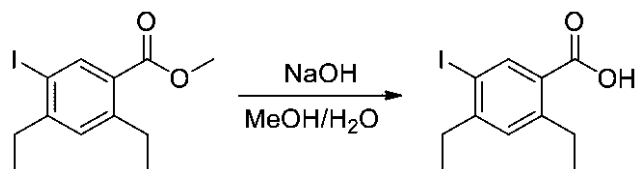


30

化合物204.3. 2,4-ジエチル-5-ヨード安息香酸メチル。化合物181.4の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.3の代わりに化合物204.2（3.50 g）を使用して、表題化合物（4.0 g、薄黄色油状物、69%）を調製した。

【1304】

【化1688】



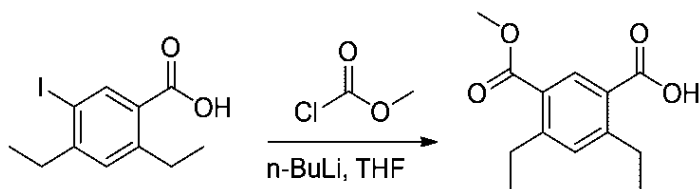
40

化合物204.4. 2,4-ジエチル-5-ヨード安息香酸。化合物181.9の調製に用いたものと同様の手順を用い、化合物181.8の代わりに化合物204.3（4.00 g）を使用して、表題化合物（3.24 g、白色固体、85%）を調製した。

【1305】

50

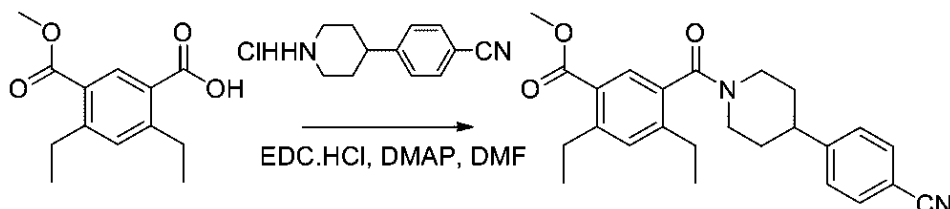
【化 1 6 8 9】



化合物 204.5.2, 4-ジエチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸。窒素下、
-78℃でテトラヒドロフラン(20 mL)中の2, 4-ジエチル-5-ヨード安息香酸
(化合物 204.4.、500 mg、1.64 mmol、1.00 当量、90%)の攪拌
溶液にn-BuLiの溶液(1.73 mL、4.10 mmol、THF中2.36 M)を
一滴ずつ添加した。5分後、反応物にTHF(5 mL)中のクロロギ酸メチル(0.31
5 mL、4.10 mmol、2.50 当量)の溶液を-78℃で5分かけて一滴ずつ添加
した。反応物を更に5分間、-78℃で攪拌し、その後、10 mLの水で注意深く失活さ
せた。pHを塩酸(6 M)で1~2に調整し、得られた混合物を酢酸エチル(2×30 mL)
で抽出した。合わせた有機層を20 mLのブラインで洗浄し、その後、無水硫酸ナト
リウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル-石油エーテル(1:20)を溶離剤
として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフによって、残留物を精製して、96 mg
(25%)の表題化合物をオフホワイト固体として得た。

【 1 3 0 6 】

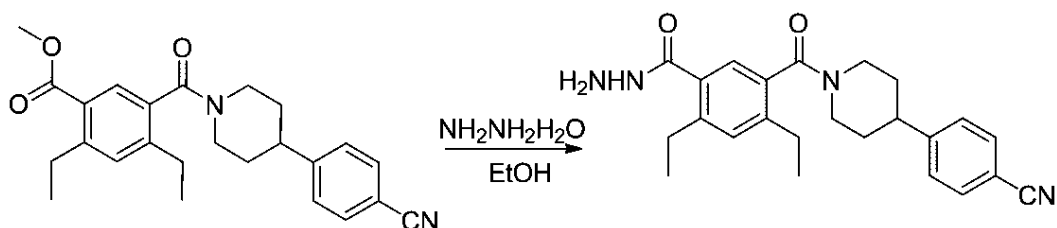
【化 1 6 9 0】



化合物 204.6.5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジエチル安息香酸メチル。丸底フラスコに N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 2,4-ジエチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸 (化合物 204.5、500 mg、2.12 mmol、1.00 当量)、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1.5、470 mg、2.12 mmol、1 当量)、EDC·HCl (810 mg、4.24 mmol、2.00 当量) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (520 mg、4.24 mmol、2 当量) の溶液を添加した。反応物を一晩、25℃で攪拌した。反応が完了したら、反応混合物を 30 mL の酢酸エチルで希釈し、その後、1×20 mL の NH₄Cl (水溶液)、そして 1×20 mL のブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチルと石油エーテルの溶媒混合物 (1:1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、500 mg (60%) の表題化合物を淡黄色固体として得た。

【1 3 0 7】

【化 1 6 9 1】

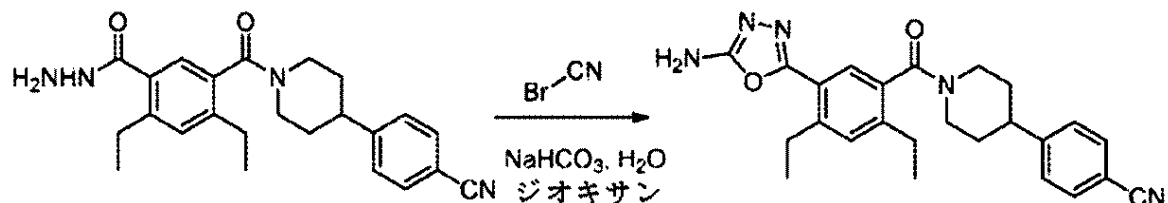


化合物 204.7.5 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) -

2, 4-ジエチルベンゾヒドラジド。エタノール (6 mL) 中の化合物 204.6 (500 mg、1.05 mmol、1.00 当量、85%) の溶液に、ヒドラジン水和物 (3 mL) を添加した。得られた溶液を一晩、90°C で攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を 20 mL の酢酸エチルで希釈し、その後、1×5 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。ジクロロメタン-メタノール (20:1) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって残留物を精製して、260 mg (55%) の所望の化合物を黄色固体として得た。

【1308】

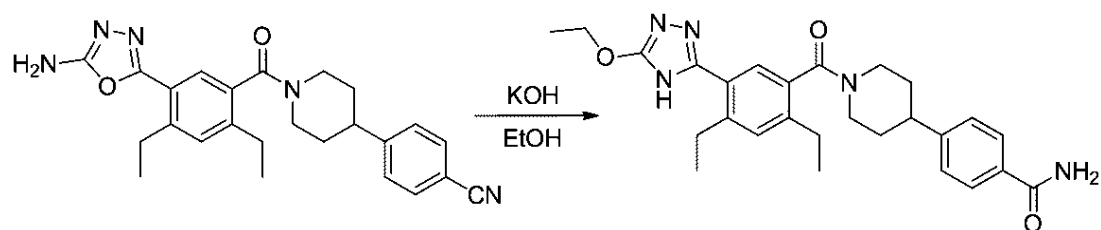
【化1692】



化合物 204.8. 4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。丸底フラスコに水 (2 mL) とジオキサン (3 mL) の溶媒混合物中の 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジエチルベンゾヒドラジド (化合物 204.7、100 mg、0.220 mmol、1.00 当量、90%) の溶液を添加した。炭酸水素ナトリウム (62 mg、0.740 mmol、3.00 当量) を反応混合物に室温で添加し、5 分間攪拌した。その後、BrCN (75 mg、0.740 mmol、3.00 当量) を室温で反応物に添加した。得られた溶液を 2 時間、室温で攪拌し、その後、30 mL の FeSO₄ (飽和水溶液) で失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1 M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を 2×50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 2×50 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、100 mg (89%) の表題化合物を黄色固体として得た。この化合物を更に精製することなく次の工程の反応に使用した。

【1309】

【化1693】



化合物 204.9. 4-(1-(5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド。エタノール (10 mL) 中の化合物 204.8 (100 mg、0.200 mmol、1.00 当量、85%) 及び水酸化カリウム (132 mg、2.35 mmol、10.0 当量) の混合物を 85°C で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、pH を酢酸で 7 に調整し、得られた溶液を真空下で濃縮した。残留物を 50 mL の酢酸エチルで希釈し、2×20 mL のブラインで洗浄し、その後、真空下で濃縮した。粗生成物を真空オーブンの中で乾燥させ、その後、シリカゲルカラムに充填し、ジクロロメタン-メタノール (20:1) で精製して、100 mg (85%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【1310】

10

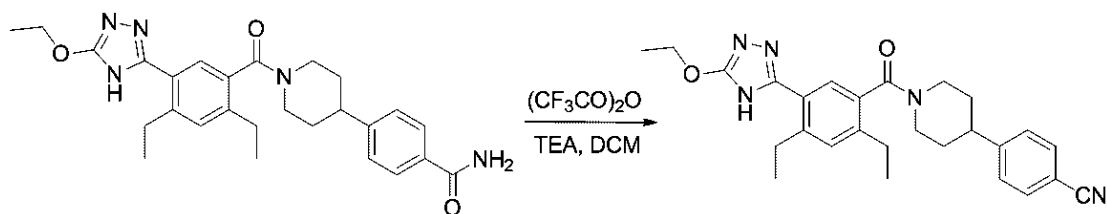
20

30

40

50

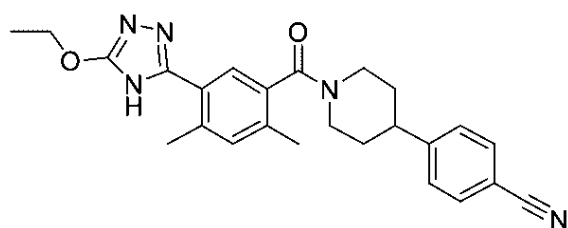
【化1694】



化合物204. 4-(1-(5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにジクロロメタン(10mL)中の4-(1-(5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド(化合物204. 9、100mg、0.170mmol、1.00当量)の溶液を添加した。トリエチルアミン(170mg、1.68mmol、8.00当量)を反応物に室温で添加し、続いてジクロロメタン(0.5mL)中の(CF₃CO)₂O(160mg、0.760mmol、4.50当量)の溶液を0~5℃で一滴ずつ添加した。得られた溶液を室温で更に2時間撹拌した。混合物を60mLの酢酸エチルで希釈し、その後、3×20mLのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を分取HPLC(SunFire Prep C18、19×150mm 5μm、0.05%TFAを含む水及びCH₃CN(8分間で53.0%CH₃CNから65.0%に上昇、2分間で100.0%に上昇、1分間で53.0%に降下)によって精製した。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、50mg(50%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES⁺)458(M+H)⁺. ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.63(d, 2H), 7.45-7.30(m, 4H), 4.89-4.80(m, 1H, オーバーラップ), 4.36(q, 2H), 3.60-3.57(m, 1H), 3.29-3.23(m, 1H), 3.19-2.85(m, 4H), 2.74-2.56(m, 2H), 2.00-1.82(m, 1H), 1.77-1.66(m, 3H), 1.40(t, 3H), 1.30-1.21(m, 3H), 1.11(t, 3H).

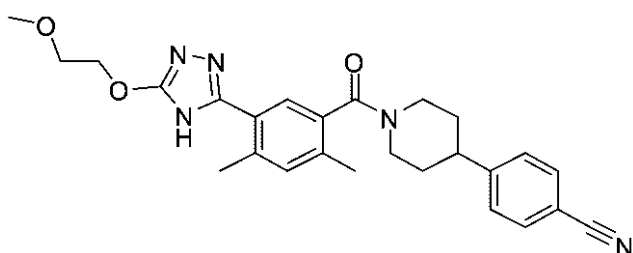
【1311】

【化1695】



化合物205. 4-(1-(5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物204)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z(ES⁺)430(M+H)⁺. ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.69(d, 2H), 7.52-7.47(m, 3H), 7.29(s, 1H), 4.89-4.80(m, 1H, オーバーラップ), 4.42-4.40(m, 2H), 3.64-3.61(m, 1H), 3.02-2.96(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.41及び2.31(2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.05-2.02(m, 1H), 1.77-1.46(m, 3H), 1.45(t, 3H).

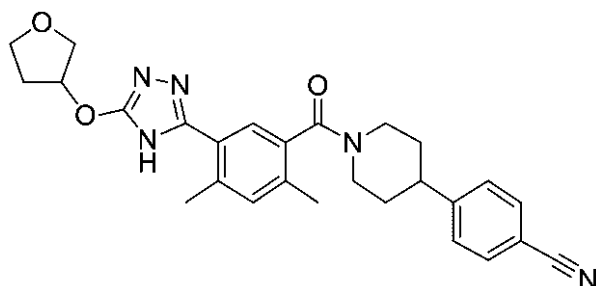
【1312】
【化1696】



10

化合物206. 4-(1-(5-(5-(2-メトキシエトキシ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物204)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 460 (M+H)⁺。

【1313】
【化1697】

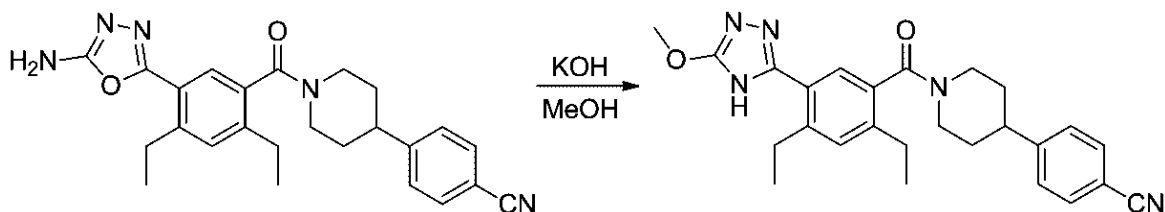


20

化合物207. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物204)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 472 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.58-7.37 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H), 5.40 (br s, 1H), 約4.9 (1H水のピークにより部分的に不明瞭), 4.08-3.96 (m, 3H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.33-3.22 (m, 1H), 3.00 (微細構造をもつ t, J = 9.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.42 & 2.32 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-CH₃, 3H), 2.38-2.20 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.93-1.55 (m, 3H)。

30

【1314】
【化1698】

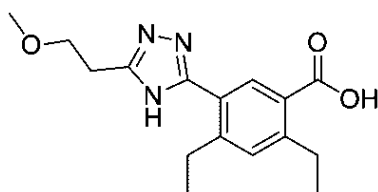


50

化合物 208. 4-(1-(2,4-ジエチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-
 トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底
 フラスコにメタノール(10mL)中の4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オ
 キサジアゾール-2-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベ
 ンゾニトリル(化合物204.8、80.0mg、0.150mmol、1.00当量、
 80%)及び水酸化カリウム(104mg、1.85mmol、10.00当量)の溶液
 を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、真空下で濃縮した。シリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィーを使用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を溶離
 剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物(50mg)を次の条件での分取HPLC
 によって更に精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カ
 ラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um；移動相、0.05
 %TFAを含む水とCH₃CN(8分間で40%CH₃CNから64%に上昇、1分間で
 100%に上昇、1分間で40%に降下)；検出器、Waters 2489 254&2
 20nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、1.7mg(3%)
 の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 444 (M+H)⁺. ¹H NMR
 (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.63 (d, J=5.7 Hz, 2H), 7.
 45-7.30 (m, 4H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.02 (s,
 3H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.
 90-2.84 (m, 4H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.02-2.0
 0 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 3H), 1.30-1.25 (m, 3
 H), 1.11 (t, 3H).

【1315】

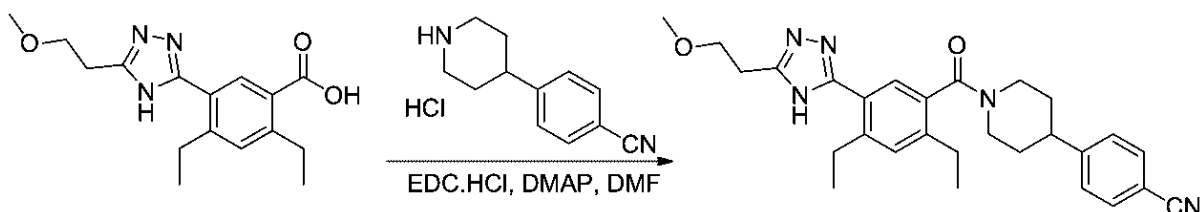
【化1699】



化合物 209. 1,2,4-ジエチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,
 2,4-トリアゾール-3-イル)安息香酸。化合物 198. 6) の調製に用いたものと
 同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、出発材料として化合物 198. 2 の代わ
 りに2,4-ジエチル-5-ヨード安息香酸メチル(化合物204.3)を使用して、表
 題化合物を調製した。

【1316】

【化1700】

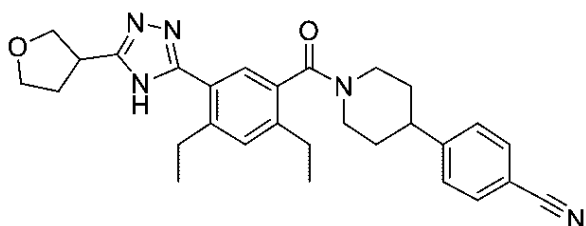


化合物 209. 4-(1-(2,4-ジエチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4
 H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾ
 ニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の2,4-ジエ
 チル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)
 安息香酸(化合物209.1、300mg、0.940mmol、1.00当量、95
 %)の溶液を添加した。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1
 .5、243mg、1.09mmol、1.10当量)、EDC·HCl(380mg、

1. 98 mmol、2.00 当量) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (240 mg、1.96 mmol、2.09 当量) を反応混合物に添加した。得られた溶液を一晩室温で攪拌し、その後、100 mL の酢酸エチルで希釈した。有機層を 3 × 15 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチルを溶離剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物 (300 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム、SunFire Prep C18、19 × 150 mm 5 µm ; 移動相、0.05 % TFA を含む水と CH₃CN (8 分間で 35 % CH₃CN から 60 % に上昇、1 分間で 100 % に上昇、1 分間で 35 % に降下) ; 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、188 mg (42 %) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 472 (M+H)⁺.

【1317】

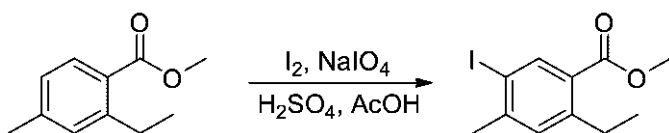
【化1701】



化合物 210. 4-(1-(2,4-ジエチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。4-(1-(2,4-ジエチル-5-(5-(2-メトキシエチル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル (化合物 209) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、3-メトキシプロパンヒドラジド (化合物 143.1) の代わりにテトラヒドロフラン-3-カルボヒドラジド (化合物 38.2) を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 484.05 (M+H)⁺.

【1318】

【化1702】



化合物 211. 2-エチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコに AcOH (100 mL) 中の 2-エチル-4-メチル安息香酸メチル (化合物 48.1、12.5 g、70.1 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。NaIO₄ (7.51 g、35.1 mmol、0.50 当量) 及び I₂ (21.4 g、84.3 mmol、1.20 当量) を 25 °C で少しずつ添加した。その後、硫酸 (1.60 g、16.3 mmol、0.20 当量) を反応混合物に 25 °C で一滴ずつ添加した。得られた溶液を油浴の中で 12 時間、110 °C で攪拌し、その後、周囲温度に冷却した。150 mL の Na₂S₂O₃ (飽和水溶液) で反応を失活させた。水性相を 2 × 200 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3 × 300 mL の炭酸水素ナトリウム (水溶液)、そして 1 × 150 mL のブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、20.0 g (94 %) の 2-エチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

【1319】

10

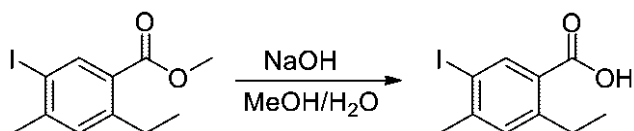
20

30

40

50

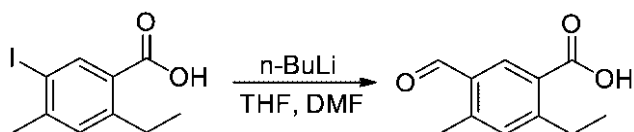
【化1703】



化合物211.3. 2-エチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸。丸底フラスコにメタノール（40 mL）中の2-エチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸メチル（化合物211.2、10.0 g、32.9 mmol、1.00当量）の溶液を添加した。水（20 mL）中のNaOH（5.26 g、132 mmol、4.00当量）の溶液を一滴ずつ添加した。12時間、40℃で撹拌した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残存水性相のpHを塩化水素（水溶液、6 M）で4に調整し、その後、2×100 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、9.30 g（97%）の2-エチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸を白色固体として得た。

【1320】

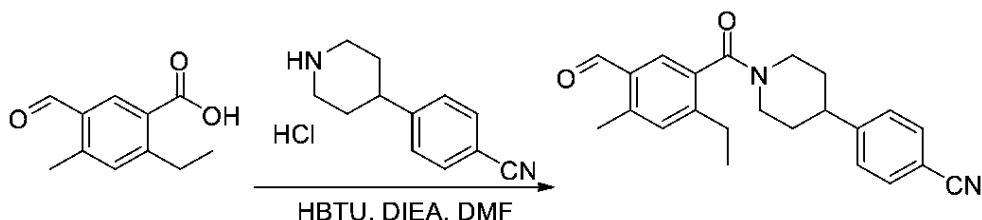
【化1704】



化合物211.4. 2-エチル-5-ホルミル-4-メチル安息香酸。窒素下、-78℃でテトラヒドロフラン（100 mL）中の2-エチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸（化合物211.3、5.00 g、17.2 mmol、1.00当量）の撹拌溶液にn-BuLi（17 mL、THF中2 M、2.00当量）を一滴ずつ添加した。-78℃1時間後、DMF（7.00 g、95.8 mmol、3.00当量）を-78℃で一滴ずつ添加した。得られた溶液をゆっくりと25℃まで温め、その後、水で注意深く失活させ、続いて10 mLのHCl（水溶液、6 M）を添加した。水性相を3×100 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（2：1）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、450 mg（14%）の2-エチル-5-ホルミル-4-メチル安息香酸を黄色固体として得た。

【1321】

【化1705】

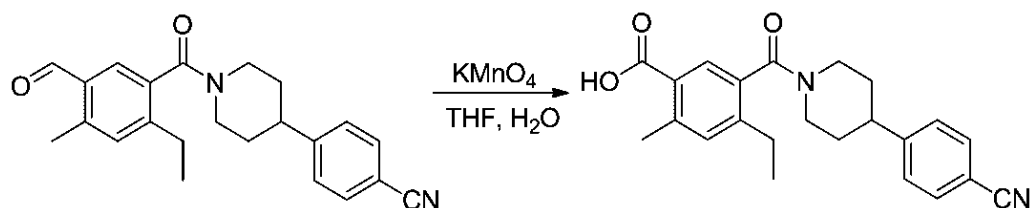


化合物211.5. 4-（1-（2-エチル-5-ホルミル-4-メチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の2-エチル-5-ホルミル-4-メチル安息香酸（化合物211.4、450 mg、2.34 mmol、1.00当量）の溶液を添加した。DIEA（907 mg、7.02 mmol、3.00当量）及びHBTU（1.30 g、3.43 mmol、1.50当量）を反応混合物に添加した。得られた溶液を30分間、25℃で撹拌した。DIEA（2 mL）中の4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物1.5、624 mg、2.80 mmol、1.20当量）の溶液を一滴ずつ添加した。得られた

溶液を30分間、25℃で攪拌し、その後、20mLの水で失活させた。水性相を3×30mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を1×50mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（5：1）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、720mg（85％）の表題化合物を黄色固体として得た。

【1322】

【化1706】



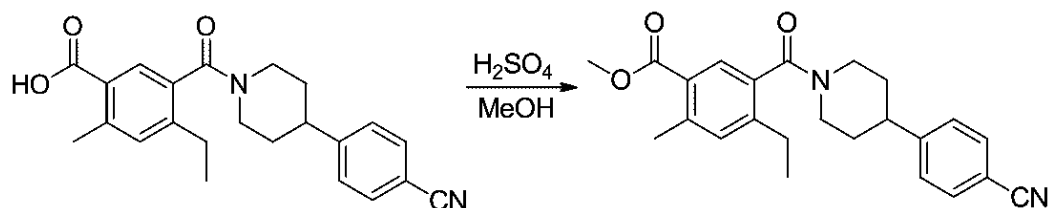
10

化合物211.6. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチル安息香酸。丸底フラスコにテトラヒドロフラン（20mL）中の4-(1-(2-エチル-5-ホルミル-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル（化合物211.5、720mg、2.00mmol、1.00当量）の溶液を添加した。水（20mL）中のKMnO₄（640mg、4.05mmol、2.00当量）の溶液を一滴ずつ添加した。得られた溶液を15時間、60℃で攪拌し、その後、水浴で室温に冷却した。固体を濾過により除去した。濾液を3×30mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、600mg（80％）の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチル安息香酸を薄黄色固体として得た。

20

【1323】

【化1707】



30

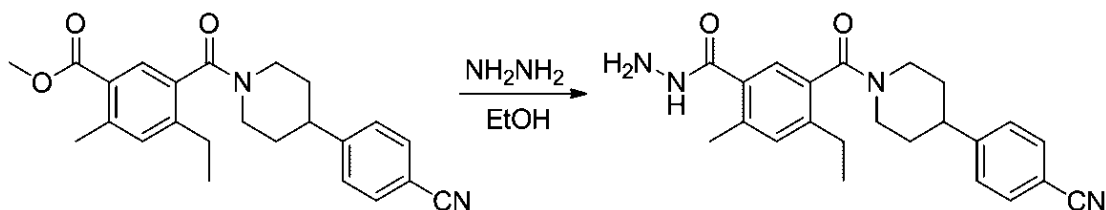
化合物211.7. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコにメタノール（30mL）中の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチル安息香酸（化合物211.6、600mg、1.59mmol、1.00当量）の溶液を添加した。これに、硫酸（500mg、5.10mmol、3.20当量）を一滴ずつ添加した。得られた溶液を15時間、60℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。残留物を20mLのH₂Oで希釈した。水性相を3×20mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより500mg（80％）の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチル安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

40

【1324】

50

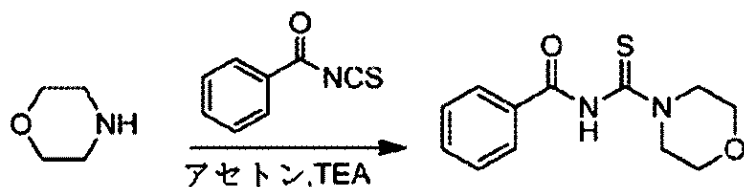
【化1708】



化合物211.8. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチルベンゾヒドラジド。丸底フラスコにエタノール(20 mL)中の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチル安息香酸メチル(化合物211.7、500 mg、1.28 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。ヒドラジン(4 mL)を反応混合物に添加した。得られた溶液を15時間、80℃で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物を水と酢酸エチルとで分配した。水性層を酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、400 mg(80%)の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチルベンゾヒドラジドを薄黄色固体として得た。

【1325】

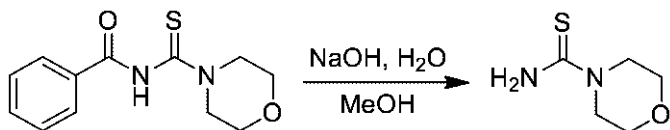
【化1709】



化合物211.9. N-(モルホリン-4-カルボチオイル)ベンズアミド。パージして窒素の不活性雰囲気維持した50 mLの三口丸底フラスコにアセトン(10 mL)中のモルホリン(1.00 g、11.5 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。TEA(1.74 g、17.2 mmol、1.50当量)を反応物に添加し、得られた溶液を30分間、25℃で攪拌した。イソチオシアン酸ベンゾイル(1.87 g、11.5 mmol、2.00当量)を反応物に0℃で1滴ずつ添加した。得られた溶液を30分間、0℃で攪拌し、その後、20 mLの水で失活させた。混合物を2×30 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na2SO4)、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10~1:3)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、2.30 g(80%)のN-(モルホリン-4-カルボチオイル)ベンズアミドを黄色固体として得た。

【1326】

【化1710】

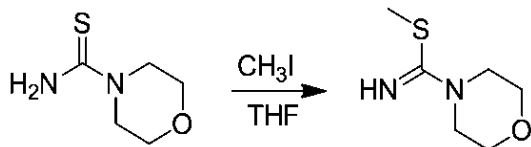


化合物211.10. モルホリン-4-カルボチオアミド。丸底フラスコにメタノール(20 mL)中のN-(モルホリン-4-カルボチオイル)ベンズアミド(化合物211.9、3.00 g、12.0 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。水(20 mL)中の水酸化ナトリウム(1.44 g、36.0 mmol、3.00当量)の溶液を反応物に添加した。得られた溶液を一晩、60℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物を2×20 mLの酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で

抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、430mg (25%) のモルホリン-4-カルボチオアミドを黄色固体として得た。

【1327】

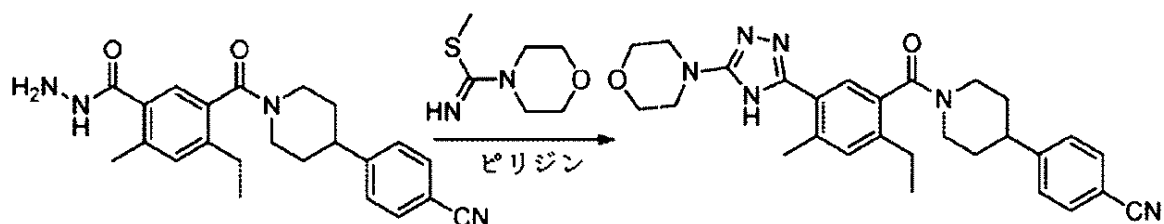
【化1711】



化合物211.11. 4-(メチルスルファニル)カルボキシミドイルモルホリン。テトラヒドロフラン(10mL)中のモルホリン-4-カルボチオアミド(化合物211.10、430mg、2.94mmol、1.00当量)及びヨードメタン(1.25g、8.81mmol、3.00当量)の溶液を4時間、25℃で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。これにより、471mg (100%) の4-(メチルスルファニル)カルボキシミドイルモルホリンを黄色固体として得た。

【1328】

【化1712】



化合物211.4-(1-(2-エチル-4-メチル-5-(5-モルホリノ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。20mLの密封管にピリジン(10mL)中の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチルベンゾヒドラジド(化合物211.8、225mg、0.580mmol、1.00当量)の溶液を添加した。4-(メチルスルファニル)カルボキシミドイルモルホリン(化合物211.11、200mg、1.25mmol、1.00当量)を反応混合物に添加した。得られた溶液をブラストシールドの後ろで3日間、100℃で攪拌した。室温に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、クロロホルム/メタノール(30:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物(約100mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラム、Xbridge Prep C18、5um、19*150mm；移動相、0.03% NH₃H₂Oを含む水とCH₃CN(8分間で32% CH₃CNから55%に上昇、2分間で100%に上昇、1分間で32%に降下)；検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、67.7mg (24%) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 485 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 7.69 (d, 2H), 7.49-7.31 (m, 4H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.60-3.41 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 3H), 1.33-1.30 (m, 3H).

【1329】

10

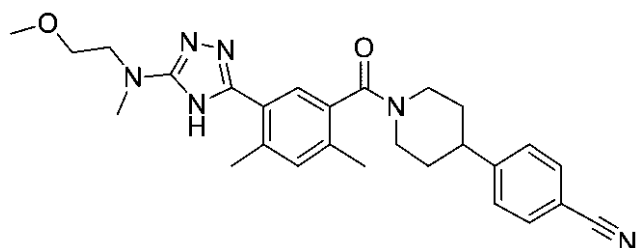
20

30

40

50

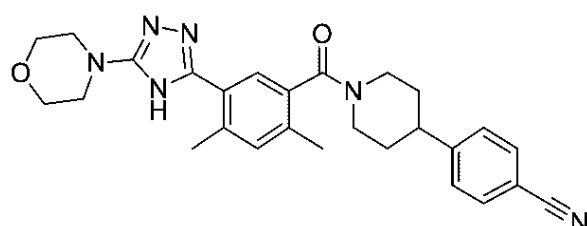
【化 1 7 1 3】



化合物 212. 4-(1-(5-(5-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2-エチル-4-メチル-5-(5-モルホリノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 211)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 473 (M+H)⁺.

【1 3 3 0】

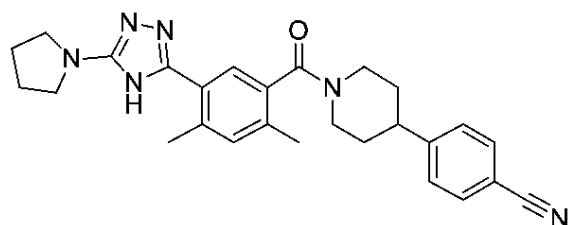
【化 1 7 1 4】



化合物 213. 4-(1-(2, 4-ジメチル-5-(5-モルホリノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2-エチル-4-メチル-5-(5-モルホリノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル (化合物 211) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 471 (M+H)⁺.

【 1 3 3 1 】

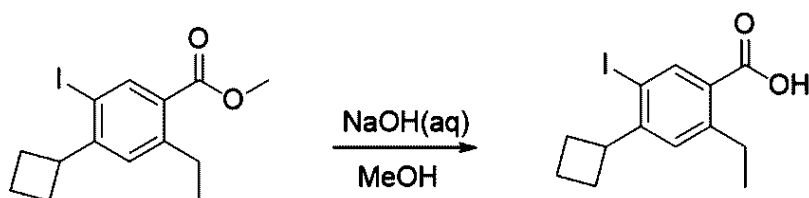
【化 1 7 1 5】



化合物 214. 4-(1-(2, 4-ジメチル-5-(5-(ピロリジン-1-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(2-エチル-4-メチル-5-(5-モルホリノ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル (化合物 211) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 455 (M+H)⁺.

【1 3 3 2】

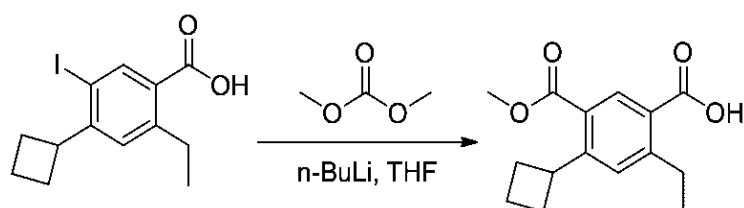
【化 1 7 1 6】



化合物 215.3. 4-シクロブチル-2-エチル-5-ヨード安息香酸。丸底フラスコにメタノール（100 mL）中の 4-シクロブチル-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチル（化合物 181.4、10.3 g、30.0 mmol、1.00 当量）の溶液を添加した。水（10 mL）中の水酸化ナトリウム（3.60 g、3.00 当量）の溶液を反応混合物に一滴ずつ添加した。得られた混合物を 2 時間、60℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、揮発分を減圧下で除去した。残存水性混合物の pH を、HCl（水溶液、1 M）を使用して約 4 に調整した。結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、9.00 g（91%）の 4-シクロブチル-2-エチル-5-ヨード安息香酸を白色固体として得た。

【1 3 3 3】

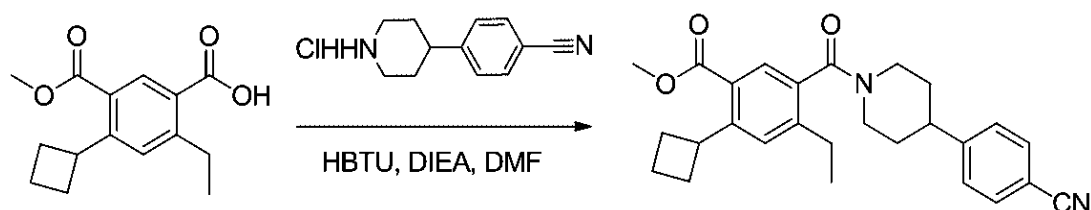
【化 1 7 1 7】



化合物 215.4. 4-シクロブチル-2-エチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸。THF（40 mL）中の 4-シクロブチル-2-エチル-5-ヨード安息香酸（化合物 215.3、3.30 g、10.0 mmol、1.00 当量）の溶液に、n-BuLi（2.5 M、9.50 mL、2.38 当量）を -78℃、窒素雰囲気下で一滴ずつ添加した。得られた溶液を更に 20 分間、同温度で撹拌し、続いてテトラヒドロフラン（2 mL）中の炭酸ジメチル（2.70 g、30.0 mmol、3.00 当量）の溶液を一滴ずつ添加した。反応温度をゆっくりと 25℃に上昇させ、更に 1 時間撹拌し、その後、50 mL の水でゆっくりと失活させた。pH を HCl（水溶液、1 M）で約 4 に調整し、得られた混合物を 100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル（1：3）を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、1.80 g（69%）の所望の生成物を白色固体として得た。

【1 3 3 4】

【化 1 7 1 8】

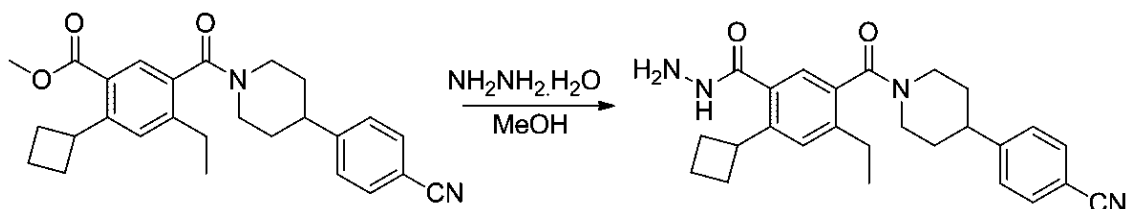


化合物 215.5. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-エチル安息香酸メチル。丸底フラスコに N,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の 4-シクロブチル-2-エチル-5-(メトキシカルボニル)安

息香酸（化合物 215.4、1.15 g、4.38 mmol、1.00 当量）、4-（ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル塩酸塩（化合物 1.5、1.07 g、4.80 mmol、1.10 当量）、HBTU（2.50 g、6.59 mmol、1.50 当量）及び DIEA（1.07 g、8.28 mmol、3.00 当量）の溶液を添加した。得られた溶液を 1 時間、25℃で撹拌した。その後、20 mL の水の添加により反応を失活させた。得られた混合物を 2×50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：3）を用いて、残留物を精製して、1.80 g（95%）の 5-（4-（4-シアノフェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-2-シクロブチル-4-エチル安息香酸メチルを黄色固体として得た。

【1335】

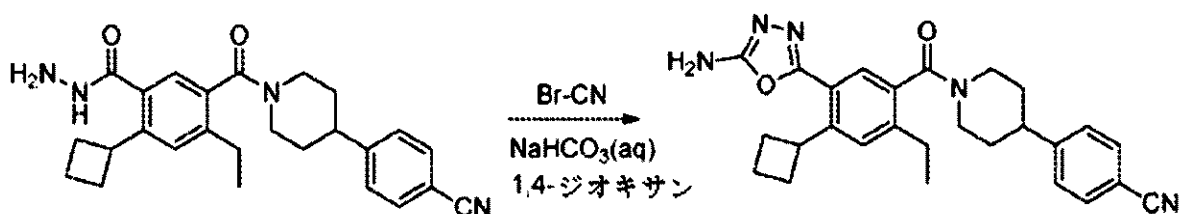
【化1719】



化合物 215.6. 5-（4-（4-シアノフェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-2-シクロブチル-4-エチルベンゾヒドラジド。メタノール（20 mL）中の 5-（4-（4-シアノフェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-2-シクロブチル-4-エチル安息香酸メチル（化合物 215.5、2.15 g、4.99 mmol、1.00 当量）の溶液に、ヒドラジン水和物（80%、15 mL）をバッチ式で添加した。反応物を 80℃で一晩撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタン（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。ジクロロメタン／メタノール（100：1）を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、1.13 g（53%）の所望の生成物をピンク色を帯びた固体として得た。

【1336】

【化1720】

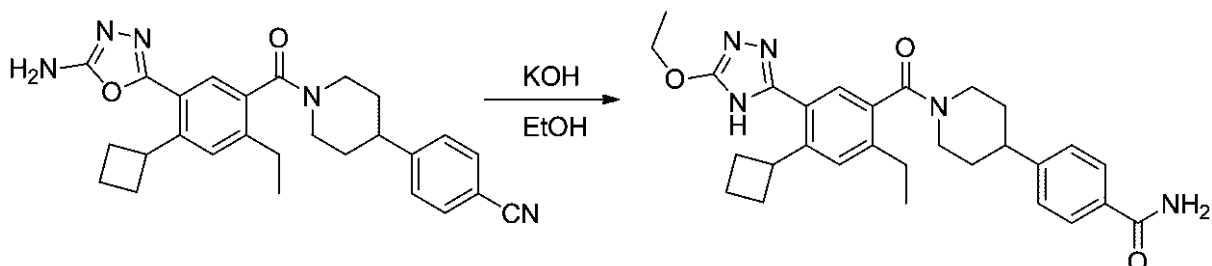


化合物 215.7. 4-（1-（5-（5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-4-シクロブチル-2-エチルベンゾイル）ピペリジン-4-イル）ベンゾニトリル。1,4-ジオキサン（10 mL）中の 5-（4-（4-シアノフェニル）ピペリジン-1-カルボニル）-2-シクロブチル-4-エチルベンゾヒドラジド（化合物 215.6、600 mg、1.39 mmol、1.00 当量）の溶液に、10 mL の炭酸水素ナトリウム（350 mg、4.17 mmol、1.00 当量）の水溶液を添加した。臭化シアン（220 mg、2.08 mmol、1.50 当量）を反応混合物に一滴ずつ添加した。反応混合物を 25℃で 2 時間撹拌し、その後、20 mL の FeSO₄（飽和水溶液）で失活させ、DCM で希釈した。得られた混合物を激しく撹拌し、その後、セライトに通して濾過し、1 M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を 2×50 mL の DCM で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、

真空下で濃縮した。これにより、600mg (95%) の4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルをオフホワイト固体として得た。

【1337】

【化1721】



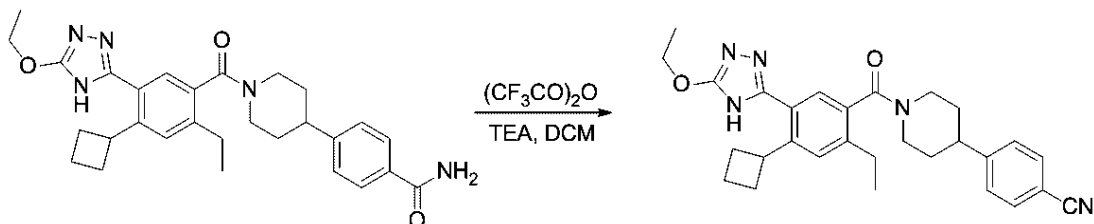
10

化合物215.8. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド。パージして窒素の不活性雰囲気維持した10mLの密封管にエタノール(5mL)中の4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物215.7、228mg、0.500mmol、1.00当量)の溶液を添加した。続いて、水酸化カリウム(280mg、4.99mmol、10.0当量)を少しずつ添加した。得られた溶液をブラストシールドの後ろで5時間、80℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、15mLの水の添加により反応を失活させ、2×20mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、200mg (80%) の4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミドを黄色固体として得た。

20

【1338】

【化1722】



30

化合物215.4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにジクロロメタン(5mL)中の化合物215.8(251mg、0.500mmol、1.00当量)の溶液を添加した。続いて、攪拌しながら、(CF₃CO)₂O(158mg、1.50当量)を一滴ずつ添加した。トリエチルアミン(101mg、1.00mmol、2.00当量)を攪拌しながら一滴ずつ添加した。得られた混合物を25℃で1時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物(120mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um；移動相、0.05%TFAを含む水とCH₃CN(6分間で54.0%CH₃CNから64.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇、1分間で54.0%に降下)；検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、60mg (25%) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 484 (M+H)⁺. ¹H-NM

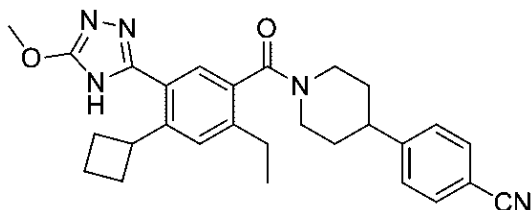
40

50

R (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.64 (d, 2H), 7.45–7.21 (m, 4H), 4.37 (q, 2H), 4.02–3.96 (m, 1H), 3.60–3.53 (m, 1H), 3.29–3.19 (m, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.76–2.61 (m, 2H), 2.15–2.12 (m, 2H), 2.07–1.92 (m, 4H), 1.80–1.68 (m, 4H), 1.35 (t, 3H), 1.29–1.20 (m, 3H).

【1339】

【化1723】



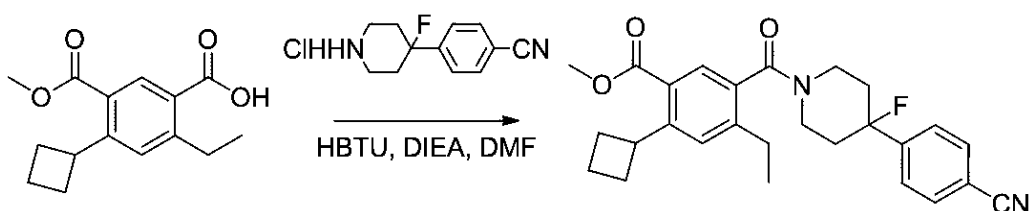
10

化合物216. 4-(1-(4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物215)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 470 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.64 (d, 2H), 7.45–7.38 (m, 3H), 7.32及び7.21 (2つの一重項, アミド回転異性体, 1H), 4.0 (s, 3H), 4.00–3.95 (m, 1H), 3.63–3.56 (m, 1H), 3.29–3.19 (m, 2H), 2.98 (見かけの三重項, 2H), 2.76–2.61 (m, 2H), 2.17–1.89 (m, 6H), 1.80–1.64 (m, 4H), 1.32–1.20 (m, 3H).

20

【1340】

【化1724】



30

化合物217. 1.5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-エチル安息香酸メチル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の4-シクロブチル-2-エチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸(化合物215. 4.70.0 mg、0.270 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。HBTU(210 mg、0.550 mmol、2.07当量)、DIEA(150 mg、1.16 mmol、4.35当量)を0℃で反応混合物に添加し、30分間攪拌した。続いて、4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物11.2のHCl塩、80.0 mg、0.330 mmol、1.20当量)を添加した。得られた溶液を15時間、25℃で攪拌し、その後、20 mLの水で失活させた。混合物を2×50 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を1×50 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:100~1:5)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、100 mg(84%)の5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-

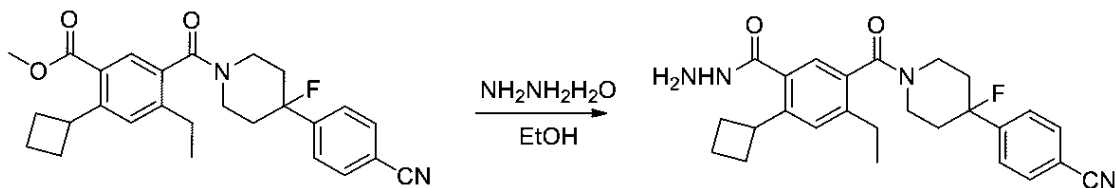
40

50

4-エチル安息香酸メチルを白色固体として得た。

【1341】

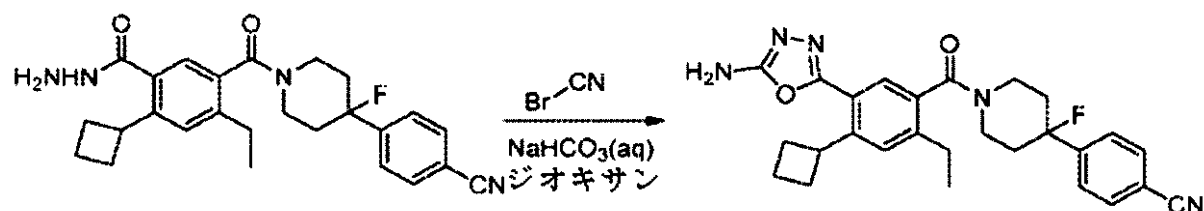
【化1725】



化合物217.2.5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-エチルベンゾヒドラジド。丸底フラスコにエタノール(40mL)中の5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-エチル安息香酸メチル(化合物217.1.1.10g、2.45mmol、1.00当量)の溶液を添加した。ヒドラジン水和物(20mL)を反応混合物に添加し、反応物を80℃で15時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮して、その後、50mLのH₂Oで希釈した。得られた混合物を3×50mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を2×50mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1~1:0)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、900mg(82%)の5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-エチルベンゾヒドラジドを白色固体として得た。

【1342】

【化1726】



化合物217.3.4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-エチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコに1,4-ジオキサン(10mL)中の5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-エチルベンゾヒドラジド(化合物217.2.450mg、1.00mmol、1.00当量)の溶液を添加した。水(10mL)中の炭酸水素ナトリウム(252mg、3.00mmol、2.99当量)の溶液及びBrCN(128mg、1.21mmol、1.20当量)を反応混合物に添加した。得られた溶液を3時間、室温で攪拌し、その後、30mLのFeSO₄(飽和水溶液)で失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を2×50mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を2×50mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、400mg(84%)の4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-エチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルを薄褐色固体として得た。

【1343】

10

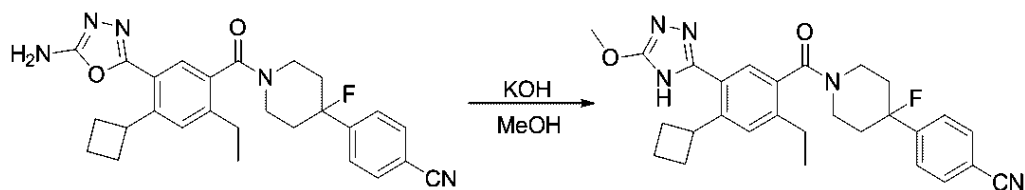
20

30

40

50

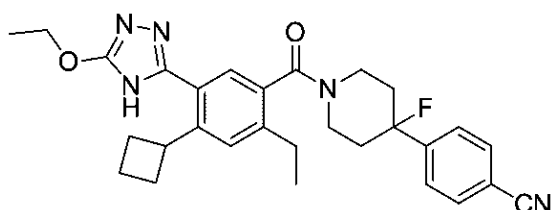
【化1727】



化合物217.4-(1-(4-シクロブチル-2-エチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。パージして窒素雰囲気下で維持した丸底フラスコにメタノール(20 mL)中の4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-エチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物217.3、200 mg、0.420 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。水酸化カリウム(237 mg、4.22 mmol、10.0当量)を反応混合物に添加した。得られた溶液を15時間、70℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留物を30 mLのH₂Oで希釈し、その後、2×50 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を2×50 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物(50 mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um；移動相、0.05% TFAを含む水とCH₃CN(8分間で49.0% CH₃CN~63.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇、1分間で49.0%に降下)；検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、20 mg(10%)の表題化合物を白色として得た。m/z (ES+) 488 (M+H)⁺。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 7.72 (d, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 2H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 4H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.26-1.84 (m, 10H), 1.45-1.27 (m, 3H)。

【1344】

【化1728】

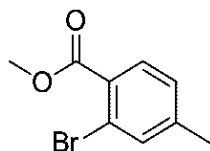


化合物218.4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物215)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、かつ化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 502 [M+H]⁺, 543 [M+CH₃CN+H]⁺。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD)：δ 7.73 (d, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 2H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.22-1.86 (m, 10H), 1.41 (t, 3H), 1

. 35-1.20 (m, 3H).

【1345】

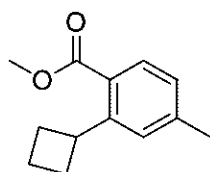
【化1729】



化合物219.1 2-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル。MeOH (50 ml) 中の2-ブロモ-4-メチル安息香酸 (10 g) の溶液に、0℃で濃硫酸 (10 ml) を1滴ずつ添加した。混合物を70℃で2時間加熱した。周囲温度に冷却した後、メタノールを減圧下で除去した。残留物を氷水 (100 ml) に注入した。混合物をEtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃で洗浄し (飽和水溶液注意：ガス発生)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を透明油状物として得た。収量：10.5 g、99%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.73 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

【1346】

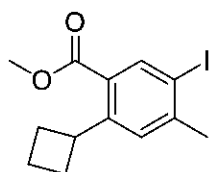
【化1730】



化合物219.2 2-シクロブチル-4-メチル安息香酸メチル。2-ブロモ-4-メチル安息香酸メチル (219.1、5.0 g、21.8 mmol) とPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (1.78 g、2.20 mmol) の混合物にシクロブチル亜鉛 (II) ブロミド (50 ml、THF中0.5 M、25.0 mmol) を添加した。混合物を脱気し、バルーンによってフラスコにアルゴンを充填した。混合物をアルゴン下で24時間、65℃で加熱した後、0℃に冷却し、水 (10 ml) で失活させた。混合物をEtOAc (200 ml) で希釈し、水で洗浄し、その後、ブラインで洗浄した。EtOAc層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、カラム (シリカゲル) クロマトグラフィー (ヘキサン：EtOAc 30：1~20：1) を使用して精製した。収量：3.6 g、81%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.68 (d, 1H), 7.23-7.17 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.16-1.96 (m, 3H), 1.80 (m, 1H).

【1347】

【化1731】

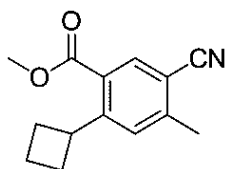


化合物219.3 2-シクロブチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸メチル。0℃で濃硫酸 (100 ml) 中の2-シクロブチル-4-メチル安息香酸メチル (219.2、4.77 g、23.3 mmol) の溶液に、N-ヨードスクシンイミド (5.25 g、23.3 mmol) を少しずつ添加した。混合物は、0℃で30分間、そして室温で2時間

攪拌すると、非常に濃稠になった。混合物を再び 0℃ に冷却し、MeOH (100 ml) を添加した。混合物を 60℃ で 2 時間加熱した。メタノールを減圧下で除去し、残留物を氷水 (200 ml) に注入した。混合物を EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層をブライン、次いで 1N NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。カラム (シリカゲル) クロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc 30 : 1 ~ 20 : 1) を使用して、残留物を精製した。収量 : 5.0 g、透明油状物、65%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.19 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.17 – 4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.48 – 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.13 – 1.92 (m, 3H), 1.85 – 1.75 (m, 1H).

【 1 3 4 8 】

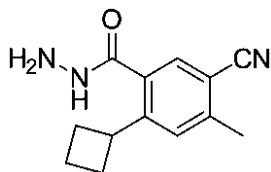
【化 1 7 3 2】



化合物 219. 4 5-シアノ-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸メチル。DMF (50 ml) 中の 2-シクロブチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸メチル (219. 3、3. 0 g、9. 1 mmol)、Zn (CN)₂ (2. 3 g、19. 6 mmol) 及び Pd (PPh₃)₄ (0. 55 g、0. 47 mmol) の混合物を脱気し、バルーンによってフラスコにアルゴンを充填した。混合物をアルゴン下で一晩、100℃で加熱した。周囲温度に冷却した後、FeSO₄ 飽和水溶液 (20 ml) で反応を失活させ、EtOAc (200 ml) で希釈した。混合物を激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1 M FeSO₄、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。カラム (シリカゲル) クロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc 30: 1~20: 1) を使用して、残留物を精製した。収量: 2. 0 g、96%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8. 03 (s, 1H), 7. 34 (s, 1H), 4. 26 - 4. 13 (m, 1H), 3. 89 (s, 3H), 2. 59 (s, 3H), 2. 46 - 2. 32 (m, 2H), 2. 16 - 1. 98 (m, 3H), 1. 90 - 1. 78 (m, 1H)。

【 1 3 4 9 】

【化 1 7 3 3】

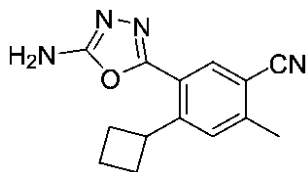


化合物 219.5.5-シアノ-2-シクロブチル-4-メチルベンゾヒドラジド。EtOH (10 ml) 中の 5-シアノ-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸メチル (219.4、2.0 g、8.73 mmol) の溶液に、無水ヒドラジン (2 ml、過剰) を室温で添加した。混合物を 90℃で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水 (60 ml) と EtOAc (200 ml) とで分配した。EtOAc 層を水 (×2)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、生成物を白色固体として得た。収量：1.9 g、95%。m/z (ES+) 230 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.91 (br, 1H), 4.08 (br, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.61 -

2.52 (m, 3H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 2.18 – 1.98 (m, 3H), 1.91 – 1.78 (m, 1H).

【1350】

【化1734】

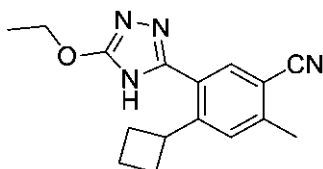


10

化合物219.6. 5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾニトリル。化合物217.3の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物217.2の代わりに化合物219.5(0.50g)を使用して、表題化合物(0.55g、白色固体、100%)を調製した。 m/z (ES+) 255 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.10 (br, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.48 – 2.34 (m, 2H), 2.17 – 1.98 (m, 3H), 1.91 – 1.79 (m, 1H).

【1351】

【化1735】



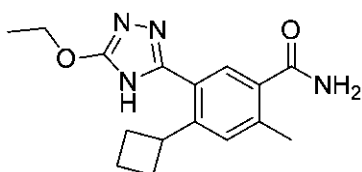
20

化合物219.7. 4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾニトリル。EtOH(40ml)中の5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾニトリル(219.6、0.5g、2.0mmol)の溶液に、KOH(1.11g、20.0mmol)を添加した。混合物を85℃で一晩加熱した。周囲温度に冷却した後、0℃で1N HClを用いて混合物をpH7に中和し、その後、EtOAc(×2)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。カラム(シリカゲル)クロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc 1:1~EtOAc)を使用して、残留物を精製した。収量:0.2g、白色固体、34%。 m/z (ES+) 283 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 3H), 1.85 – 1.76 (m, 1H), 1.45 (t, 3H).

30

【1352】

【化1736】



40

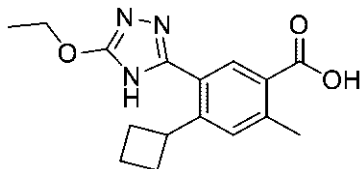
化合物219.8. 4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド。EtOH(10ml)中の4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル

50

ベンゾニトリル (219.7、0.15 g、0.53 mmol) の溶液に、 NH_4OH (0.18 mL、2.66 mmol、 H_2O 中 14.8 N)、続いて H_2O_2 (1.8 mL、26.6 mmol、 H_2O 中 50%) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を 0°C に冷却し、1 N $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (26 mL) で注意深く失活させた。混合物を EtOAc (×2) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取 TLC (CH_2Cl_2 中 5% MeOH) で精製した。収量：0.1 g、白色固体、62.5%。 m/z (ES-) 299 (M-H)⁻。

【1353】

【化1737】

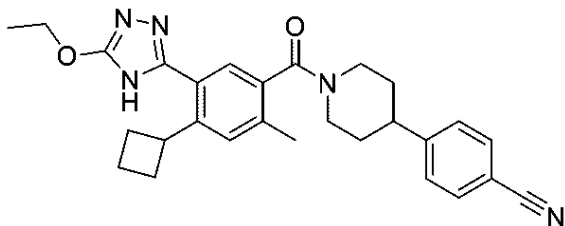


10

化合物 219.9. 4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。TFA (5 mL) 中の 4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド (219.8、0.1 g、0.33 mmol) の溶液に、 0°C で NaNO_2 (0.046 g、0.66 mmol) を添加した。混合物を 0°C で 1 時間、その後、室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を EtOAc とブラインとで分配した。水性層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、透明油状物を得た。収量：0.1 g、100%。 m/z (ES-) 300 (M-H)⁻。

【1354】

【化1738】



30

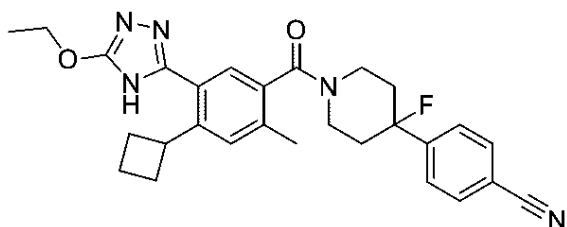
化合物 219.4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸 (化合物 219.9、40 mg、0.13 mmol)、DIEA (0.07 mL、0.39 mmol)、HOBt (34 mg、0.19 mmol、20% 水含有)、EDCI (38 mg、0.19 mmol) 及び 4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1.5、36 mg、0.16 mmol) の溶液を一晩、室温で攪拌した。その後、反応混合物を 50 mL の酢酸エチルで希釈し、 2×20 mL のブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル分取 TLC プレートに塗布し、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) を用いて展開させて、0.1 g (68%) の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 470 (M+H)⁺。

【1355】

40

50

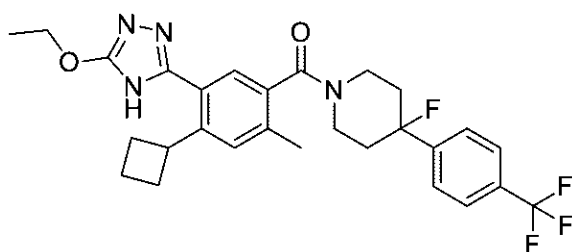
【化 1 7 3 9】



化合物 220. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1, 2, 4-
 トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-
 イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,
 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)
 ベンゾニトリル(化合物 219)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手
 順を用いて、化合物 1. 5の代わりに化合物 11. 2のHCl塩を使用して、表題化合物
 を調製した。 m/z (ES+) 488 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, C
 DCl₃): δ 11.10 (br s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.
 47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 & 7.33 (2つの一重項, ア
 ミド回転異性体, Ar-H, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.86 (br d,
 J = 11.2 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17
 -4.03 (m, 1H), 3.61-3.38 (m, 2H), 3.29-3.14
 (m, 1H), 2.46-1.70 (m, 13H), 1.45 (t, J = 7.2 H
 z, 3H).

【1 3 5 6】

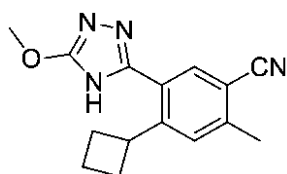
【化 1 7 4 0】



化合物 221. (4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾ
 ール-3-イル)-2-メチルフェニル)(4-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメ
 チル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン。4-(1-(4-シクロブチル-5
 -(5-エトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイ
 ル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 219)の調製に用いたものと同様
 の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 53
 1 (M+H)⁺.

【1 3 5 7】

【化 1 7 4 1】

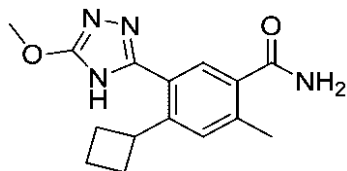


化合物 222. 1. 4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリア
 ザール-3-イル)-2-メチルベンゾニトリル。EtOHの代わりにMeOHを溶媒と
 して使用したことを除き、化合物 4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1, 2

， 4-トリアゾール-3-イル) - 2-メチルベンゾニトリル (化合物 219.7) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 269 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.96 (br, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.15-4.05 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 2H), 2.14-1.89 (m, 3H), 1.87-1.71 (m, 1H).

【1358】

【化1742】



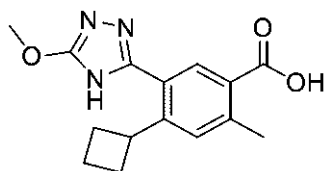
10

化合物 222.2. 4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 2-メチルベンズアミド。4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 2-メチルベンズアミド (化合物 219.8) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 219.7 の代わりに化合物 222.1 を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 287 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.50 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.95-4.05 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H).

20

【1359】

【化1743】

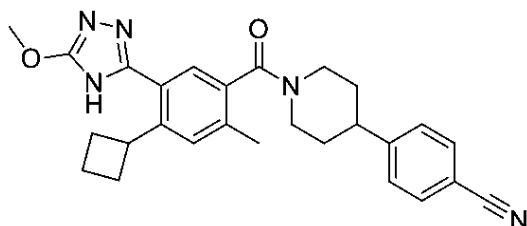


30

化合物 222.3. 4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 2-メチル安息香酸。4-シクロブチル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 2-メチル安息香酸 (化合物 219.9) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 219.8 の代わりに化合物 222.2 を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 287 (M+H)⁺.

【1360】

【化1744】



40

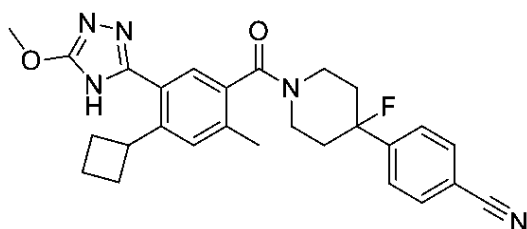
化合物 222.4 - (1-(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) - 2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 4-シクロブチル-5-(5-メ

50

トキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸(化合物222.3、60mg、0.21mmol)、DIEA(0.11ml、0.63mmol)、HOBt(53mg、0.32mmol、20%水含有)、EDCI(60mg、0.32mmol)及び4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、47mg、0.21mmol)の溶液を一晩、室温で攪拌した。その後、反応混合物を50mLの酢酸エチルで希釈し、2×20mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル分取TLCプレートに塗布し、酢酸エチル/ヘキサン(1:1)を用いて展開させて、21.0mg(22%)の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 456 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 11.54-10.86 (brs, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.38-7.20 (m, 4H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.38及び2.30 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.61-1.45 (m, 1H).

【1361】

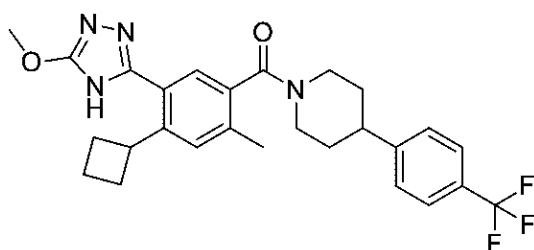
【化1745】



化合物223.4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物222)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 474 (M+H)⁺.

【1362】

【化1746】



化合物224.(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(222)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 499 (M+H)⁺.

【1363】

10

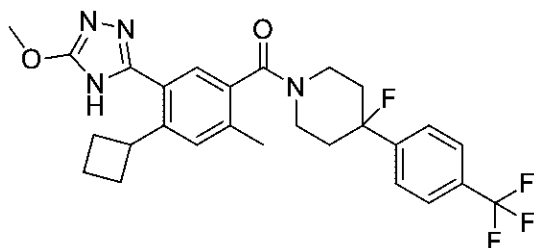
20

30

40

50

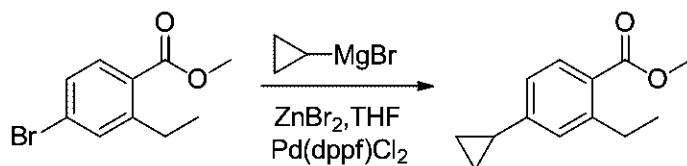
【化 1 7 4 7】



化合物 225. (4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルフェニル)(4-フルオロ-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メタノン。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル(化合物 222)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 517 (M+H)⁺.

【1 3 6 4】

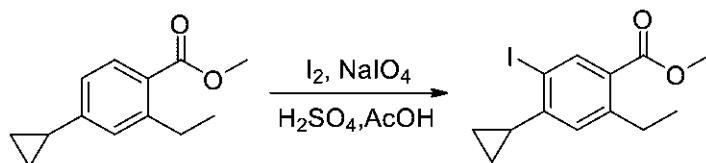
【化 1 7 4 8】



化合物 226. 3,4-シクロプロピル-2-エチル安息香酸メチル。窒素下、テトラヒドロフラン(150 mL)中の $ZnBr_2$ (37.0 g、164 mmol、3.99 当量)の攪拌混合物に 0℃でブromo(シクロプロピル)マグネシウム(THF中 3.28 M、50 mL、4.00 当量)を一滴ずつ添加した。15分の時点で 0℃で攪拌した後、温度を -30℃に低下させ、続いてテトラヒドロフラン(50 mL)中の $Pd(dppf)Cl_2$ (2.00 g、2.73 mmol、0.07 当量)の溶液、及びテトラヒドロフラン(50 mL)中のメチル 4-ブromo-2-エチル安息香酸塩(化合物 181.2、10.0 g、41.1 mmol、1.00 当量)の溶液を一滴ずつ添加した。得られた溶液をゆっくりと 25℃に温め、15時間攪拌し、その後、100 mLの NH_4Cl (飽和水溶液)をゆっくりと添加することによって注意深く失活させた。混合物を 2×100 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:30)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、7.50 g (89%)の 4-シクロプロピル-2-エチル安息香酸メチルを薄黄色油状物として得た。

【1 3 6 5】

【化 1 7 4 9】

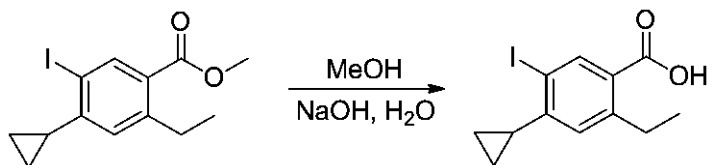


化合物 226. 4,4-シクロプロピル-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチル。丸底フラスコに $AcOH$ (40 mL)中の 4-シクロプロピル-2-エチル安息香酸メチル(化合物 226.3、5.00 g、24.5 mmol、1.00 当量)の溶液を添加した。 I_2 (6.80 g、26.8 mmol、1.10 当量)、 $NaIO_4$ (2.60 g、12

．2 mmol、0.50当量）及び硫酸（400 mg、4.08 mmol、0.15当量）を反応物に添加した。得られた溶液を2時間、50℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ （飽和水溶液）で注意深く反応を失活させた。混合物を2×100 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、石油エーテル／酢酸エチル（20：1）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、4.00 g（49%）の4-シクロプロピル-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチルを黄色油状物として得た。

【1366】

【化1750】



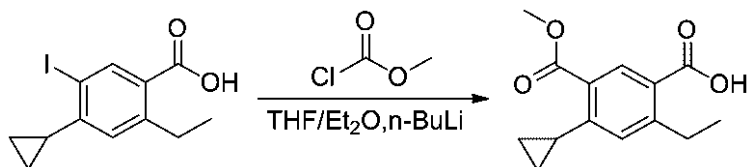
10

化合物226.5. 4-シクロプロピル-2-エチル-5-ヨード安息香酸。メタノール（40 mL）中の4-シクロプロピル-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチル（化合物226.4、2.50 g、7.57 mmol、1.00当量）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（3.10 g、77.5 mmol、10.0当量、水10 mL中）を添加した。得られた混合物を油浴の中で15時間、60℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去し、残留水性層のpHを塩化水素（水溶液、1 M）で4に調整した。固体を濾過によって収集し、オーブンの中で減圧下で乾燥させて、2.20 g（92%）の4-シクロプロピル-2-エチル-5-ヨード安息香酸を白色固体として得た。

20

【1367】

【化1751】



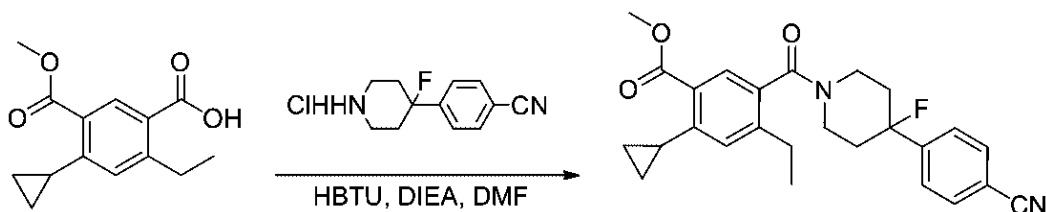
30

化合物226.6. 4-シクロプロピル-2-エチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸。窒素下、-78℃で、THF／Et₂O（10／10 mL）中の4-シクロプロピル-2-エチル-5-ヨード安息香酸（化合物226.5、500 mg、1.58 mmol、1.00当量）の溶液に、n-ブチルリチウム（2.5 M、1.88 mL、3.00当量）を3分かけて一滴ずつ添加した。10分間、-78℃で撹拌した後、クロロギ酸メチル（230 mg、2.43 mmol、1.50当量）を-78℃で一滴ずつ添加した。得られた溶液を40分間、-78℃で撹拌し、その後、ゆっくりと-35℃に温めた。2 mLの水で反応を注意深く失活させた。pHを塩化水素（水溶液、1 M）で約4～5に調整した。得られた混合物を3×20 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、減圧下で濃縮して、400 mgの表題化合物を黄色固体として得た。

40

【1368】

【化1752】

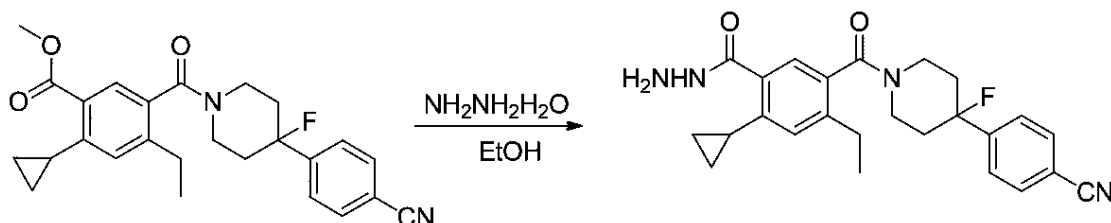


50

化合物 226.7. 5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチル安息香酸メチル。N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 4-シクロプロピル-2-エチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸 (化合物 226.6、150 mg、0.600 mmol、1.00 当量) の溶液に、4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 11.2、150 mg、0.620 mmol、1.00 当量)、DIPEA (450 mg、3.49 mmol、6.00 当量) 及び HBTU (300 mg、0.790 mmol、1.30 当量) を添加した。得られた溶液を 4 時間、20℃ で攪拌し、その後、20 mL のブラインの添加によって失活させた。得られた混合物を 4 × 30 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:3) を溶離剤として用いるシリカゲルカラムにより残留物を精製した。これにより、0.200 g (76%) の 5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチル安息香酸メチルを薄黄色固体として得た。

【1369】

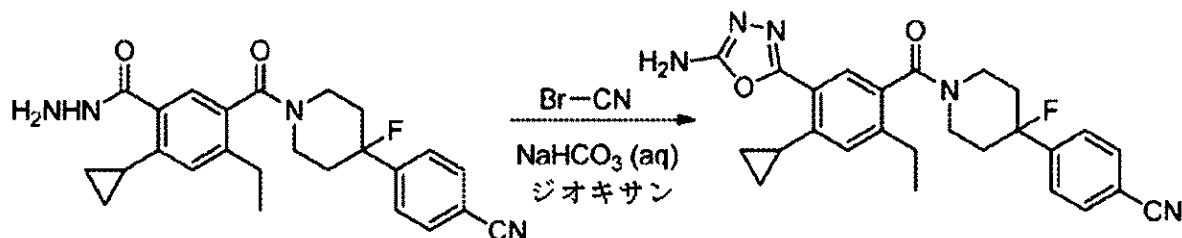
【化1753】



化合物 226.8. 5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチルベンゾヒドラジド。エタノール (15 mL) 中の 5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチル安息香酸メチル (化合物 226.7、200 mg、0.460 mmol、1.00 当量) の溶液に、ヒドラジン水和物 (80%、5 mL) を添加した。得られた溶液を 80℃ で 15 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、50 mL の水で反応を失活させ、その後、3 × 50 mL のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、150 mg (75%) の 5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチルベンゾヒドラジドを無色油状物として得た。

【1370】

【化1754】



化合物 226.9. 4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロプロピル-2-エチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 217.3 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 217.2 の代わりに化合物 226.8 (50 mg) を使用して、表題化合物 (50 mg、白色固体、95%) を調製した。

【1371】

10

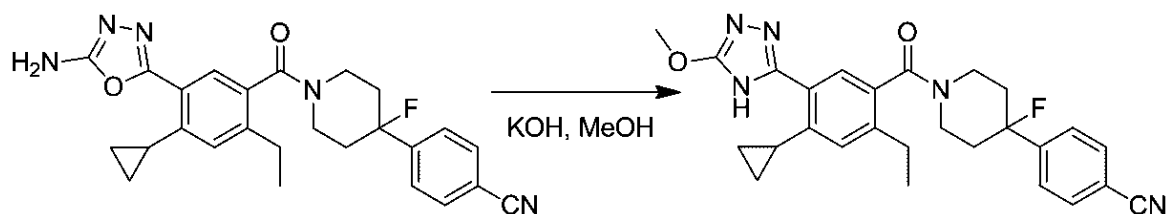
20

30

40

50

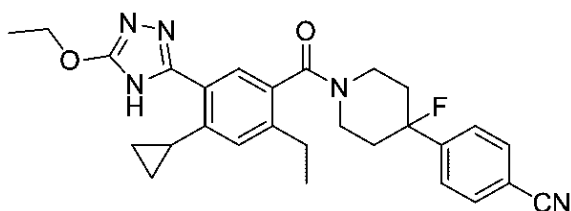
【化1755】



化合物226. 4-(1-(4-シクロプロピル-2-エチル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物219. 7の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物219. 6の代わりに化合物226. 9(300mg)を使用して、表題化合物(50mg、白色固体、95%)を調製した。粗生成物(約30mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um；移動相、0.05%TFAを含む水とCH₃CN(8分間で46.0%CH₃CNから57.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇、1分間で46.0%に降下)；検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、15mgの表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 474(M+H)⁺。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD, ppm)：δ7.73(d, 2H), 7.65-7.57(m, 2H), 7.46-7.32(m, 1H), 7.03(s, 1H), 4.85-4.73(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.48-3.32(m, 2H), 3.28-3.21(m, 1H), 2.71-2.62(m, 2H), 2.28-2.14(m, 2H), 2.10-1.80(m, 3H), 1.28-1.20(m, 3H), 0.97-0.94(m, 2H), 0.75-0.50(m, 2H)。

【1372】

【化1756】



化合物227. 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-エトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロプロピル-2-エチル-5-(5-メトキシ-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物226)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z(ES+) 488(M+H)⁺。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD)：δ7.80-7.78(m, 2H), 7.70-7.63(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.07(s, 1H), 4.89-4.82(m, 1H), 4.40(見かけの三重項, 2H), 3.57-3.52(m, 2H), 3.28-3.25(m, 1H), 2.80-2.50(m, 2H), 2.40-2.10(m, 4H), 1.95-1.80(m, 1H), 1.45(t, 3H), 1.32-1.22(m, 3H), 1.01-0.99(m, 2H), 0.73-0.73(m, 2H)。

【1373】

10

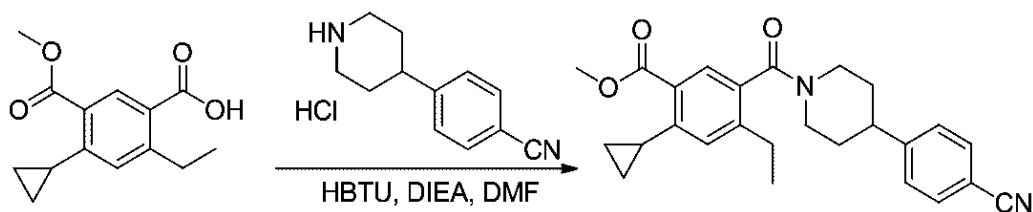
20

30

40

50

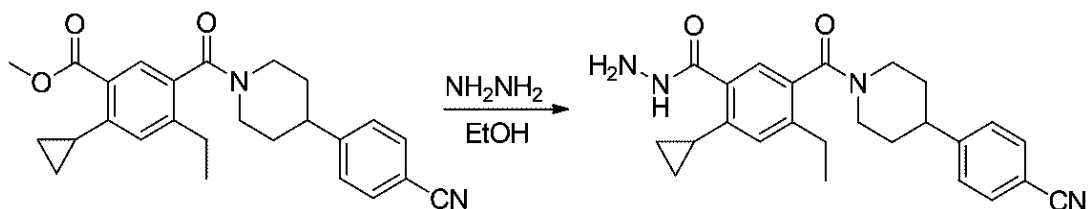
【化1757】



化合物228.1. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチル安息香酸メチル。パージして窒素雰囲気下で維持した丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の4-シクロプロピル-2-エチル-5-(メトキシカルボニル)安息香酸(化合物226.6.、500 mg、2.01 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。HBTU(1.53 g、4.03 mmol、2.00当量)、DIEA(780 mg、6.04 mmol、3.00当量)を反応溶液に添加し、5分間、25℃で撹拌した。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物1.5.、410 mg、2.20 mmol、1.10当量)を上記混合物に添加した。15時間、25℃で撹拌した後、水の添加によって反応を失活させた。混合物を100 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を4×40 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(4:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、0.830 g(99%)の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチル安息香酸メチルを無色油状物として得た。

【1374】

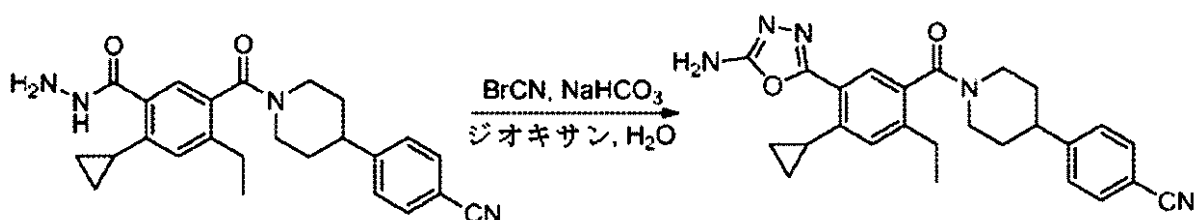
【化1758】



化合物228.2. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチルベンゾヒドラジド。丸底フラスコにエタノール(15 mL)中の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチル安息香酸メチル(化合物228.1.、830 mg、1.99 mmol、1.00当量)の溶液を添加した。ヒドラジン(5 mL、100当量)を反応物に添加した。得られた溶液を15時間、100℃で撹拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物を100 mLのジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を1×30 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、0.800 g(96%)の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-エチルベンゾヒドラジドを白色固体として得た。

【1375】

【化1759】



10

20

30

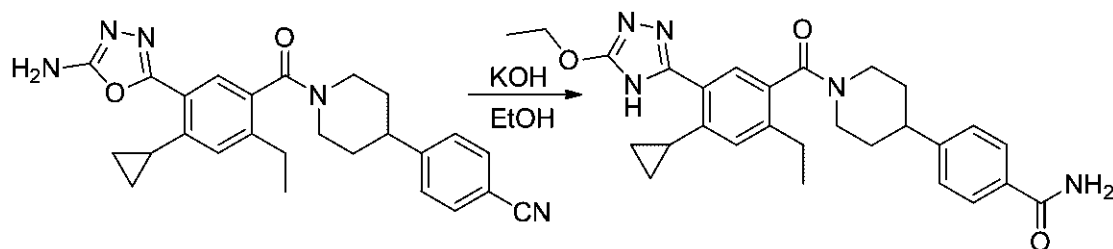
40

50

化合物 228.3. 4-(1-(5-(5-アミノ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-シクロプロピル-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 217.3 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 217.2 の代わりに化合物 228.2 (750 mg) を使用して、表題化合物 (750 mg、薄褐色固体、94%) を調製した。

【1376】

【化1760】

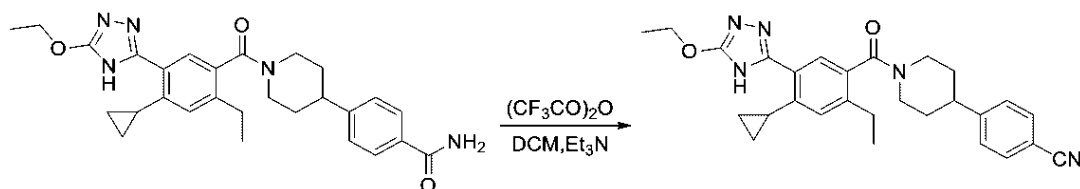


10

化合物 228.4. 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド。化合物 219.7 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 219.6 の代わりに化合物 228.3 (200 mg) を使用して、表題化合物 (80 mg、黄色固体、36%) を調製した。

【1377】

【化1761】



20

化合物 228.4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。パージして窒素雰囲気下維持した丸底フラスコにジクロロメタン (10 mL) 中の 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-エトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズアミド (化合物 228.4、80.0 mg、0.160 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。トリトリフルオロ無水酢酸 (34.0 mg、0.160 mmol、1.00 当量) 及びトリエチルアミン (33.0 mg、0.330 mmol、2.00 当量) を攪拌混合物に一滴ずつ添加した。得られた溶液 2 時間、25℃で攪拌し、その後、1×10 mL のブラインで洗浄した。水性層を 2×20 mL のジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物 (30 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 μm ; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH₃CN (8 分間で 42% CH₃CN から 57% に上昇、1.5 分間で 100% に上昇、1 分間で 42% に降下) ; 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、15 mg (20%) の表題化合物をオフホワイト固体として得た。m/z (ES+) 470 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm) : δ 7.64 (d, 2H), 7.46-7.28 (m, 3H), 7.02-7.01 (m, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 1.9

30

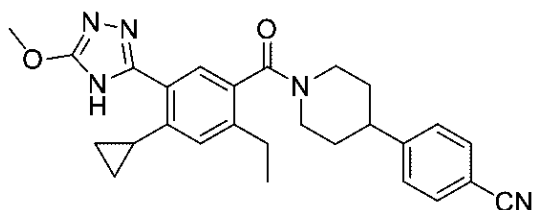
40

50

4-1.96 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.32-1.12 (m, 3H), 0.98-0.88 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H).

【1378】

【化1762】



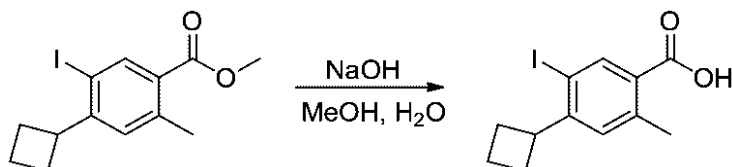
10

化合物229.4-(1-(4-シクロプロピル-2-エチル-5-(5-メトキシ-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物228の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ESI) 456 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.64 (d, 2H), 7.43-7.27 (m, 3H), 7.03-7.02 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.97-2.56 (m, 2H), 2.53-2.29 (m, 1H), 2.0-1.98 (m, 1H), 1.76-1.42 (m, 3H), 1.30-1.16 (m, 3H), 0.99-0.94 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H).

20

【1379】

【化1763】

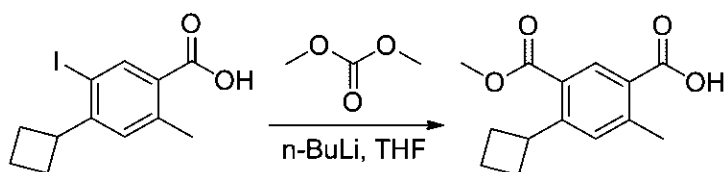


30

化合物230.1. 4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸。0~5℃でメタノール(200 mL)中の4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル(化合物152.3、35.0 g、106 mmol、1.00当量)の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(100 mLの水中12.7 g、318 mmol、3.00当量)を一滴ずつ添加した。得られた混合物を3時間、60℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残存水性相のpHを塩化水素(水溶液、2 M)で約4に調整した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、オープンの中で減圧下で乾燥させて、31.0 g (93%)の表題化合物を白色固体として得た。

【1380】

【化1764】



40

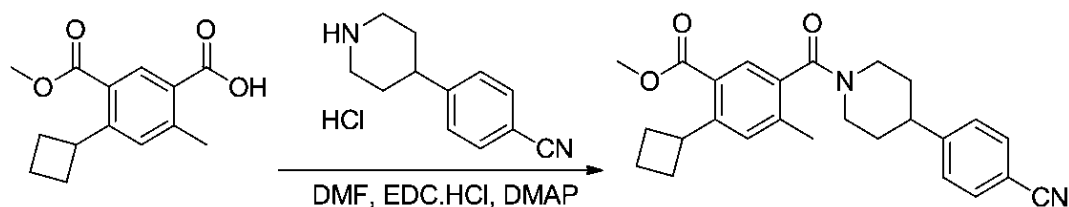
化合物230.2. 4-シクロブチル-5-(メトキシカルボニル)-2-メチル安息香酸。窒素下、-78℃でTHF(40 mL)中の4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸(化合物230.1、3.00 g、9.49 mmol、1.00当量)の溶

50

液に、 $n\text{-BuLi}$ (9.5 mL、2.50 当量、THF 中 2.5 M) を一滴ずつ添加した。10 分後、THF (10 mL) 中の炭酸ジメチル (2.56 g、28.4 mmol、3.00 当量) の溶液を -78°C で一滴ずつ添加した。得られた溶液を 1 時間、 -78°C で攪拌し、その後、50 mL の水をゆっくりと添加することによって注意深く失活させた。pH を塩化水素 (水溶液、1 M) で約 4 に調整した。得られた混合物を $2 \times 80\text{ mL}$ の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:10-1:2) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、1.30 g (55%) の 4-シクロブチル-5-(メトキシカルボニル)-2-メチル安息香酸を白色固体として得た。

【1381】

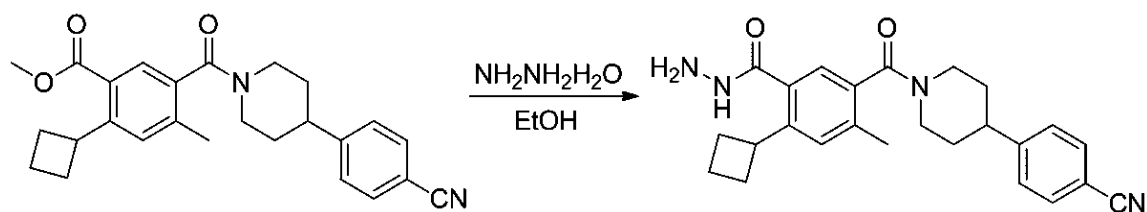
【化1765】



化合物 230.3.5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコに N,N -ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 4-シクロブチル-5-(メトキシカルボニル)-2-メチル安息香酸 (化合物 230.2、2.10 g、8.46 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1.5、1.88 g、8.44 mmol、1.00 当量)、EDC·HCl (3.22 g、16.8 mmol、2.00 当量) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (3.10 g、25.4 mmol、3.00 当量) を反応物に添加した。得られた溶液を一晩、 25°C で攪拌し、その後、100 mL の酢酸エチルで希釈した。混合物を $2 \times 30\text{ mL}$ の NH_4Cl (飽和水溶液)、そして $2 \times 30\text{ mL}$ のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (0:1~1:3) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、3.20 g (91%) の 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸メチルを白色固体として得た。

【1382】

【化1766】



化合物 230.4.5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルベンゾヒドラジド。化合物 219.5 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 219.4 の代わりに化合物 230.3 (1.00 g) を使用して、表題化合物 (660 mg、白色固体、66%) を調製した。

【1383】

10

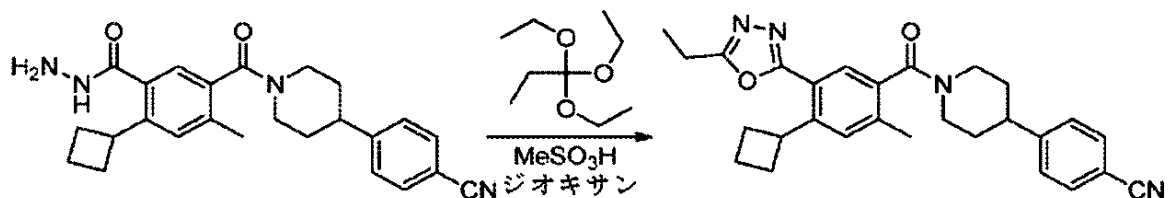
20

30

40

50

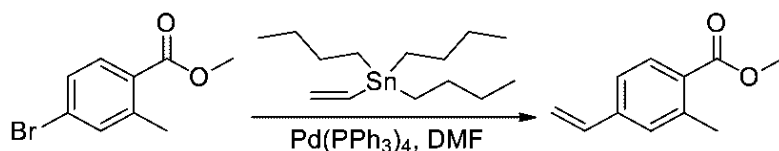
【化1767】



化合物230.4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにジオキサン(5mL)中の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルベンゾヒドラジド(化合物230.4、150mg、0.360mmol、1.00当量)の溶液を添加した。MeSO₃H(7mg、0.07mmol、0.20当量)及び1,1,1-トリエトキシプロパン(190mg、1.08mmol、3.00当量)を反応物に添加した。得られた溶液を20分間、110℃で攪拌し、その後、室温に冷却し、50mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を2×20mLの水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物(200mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラム、SunFire Prep C18、19×150mm 5µm；移動相、0.05%TFAを含む水とCH₃CN(6分間で64.0%CH₃CNから76.0%に上昇、4分間で100.0%に上昇、1分間で64.0%に降下)；検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、129mg(79%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 455(M+H)⁺。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD, ppm)：δ7.73-7.67(m, 3H), 7.52-7.48(m, 3H), 5-4.94(m, 1H), 4.25-4.20(m, 1H), 3.60-3.58(m, 1H), 3.33-3.24(m, 1H), 3.05-2.97(m, 4H), 2.49及び2.30(2つの一重項, アミド回転異性体, CH₃, 3H), 2.39-2.34(m, 2H), 2.19-1.91(m, 4H), 1.88-1.66(m, 4H), 1.49-1.42(t, 3H)。

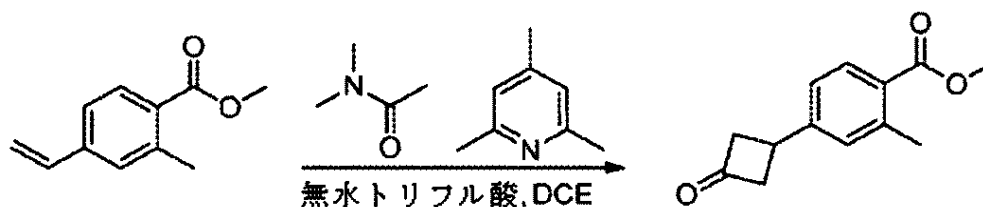
【1384】

【化1768】



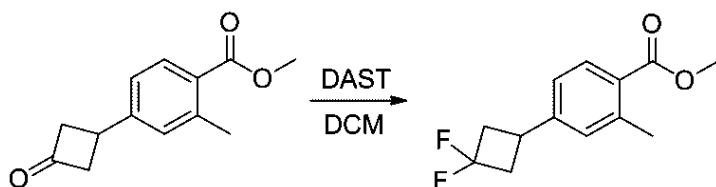
化合物231.1. 4-エテニル-2-メチル安息香酸メチル。パージして窒素雰囲気維持した丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(150mL)中の4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル(化合物152.1、14.0g、61.1mmol、1.00当量)の溶液を添加した。トリブチル(エテニル)スタンナン(29.3g、92.4mmol、2.00当量)及びPd(PPh₃)₄(7.10g、6.14mmol、0.10当量)を反応物に添加した。得られた混合物を油浴の中で一晚、100℃で攪拌した。室温に冷却した後、混合物を400mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を2×400mLのNH₄Cl(水溶液)で洗浄し、2×400mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、真空下で濃縮した。粗生成物を次の条件でのCombiFlashによって精製した(IntelFlash-1)：移動相、20分以内に石油エーテル/酢酸エチル=1：0から石油エーテル/酢酸エチル=100：1に増加；検出器、UV254nm。これにより、6.81g(63%)の4-エテニル-2-メチル安息香酸メチルを無色油状物として得た。

【1385】
【化1769】



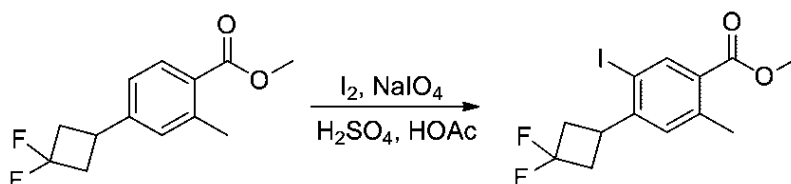
化合物231.2. 2-メチル-4-(3-オキシシクロブチル)安息香酸メチル。窒素下、 -15°C でDCE (20 mL) 中のN, N-ジメチルアセトアミド (5.5 mL) の溶液にDCE (50 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (10 mL) の溶液を一滴ずつ添加した。その後、混合物を10分間、 -15°C で攪拌して、溶液Aを作製した。別のフラスコに4-エテニル-2-メチル安息香酸メチル (化合物231.1、5.30 g、0.03 mol、1.00当量) を添加した。DCE (80 mL) 中の2, 4, 6-トリメチルピリジン (5.5 mL) の溶液を -15°C で一滴ずつ添加した。得られた混合物を窒素の不活性雰囲気下で溶液Aに一滴ずつ添加した。得られた溶液を一晩、 80°C で攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水で注意深く失活させた。得られた混合物を $2 \times 200\text{ mL}$ の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を $3 \times 400\text{ mL}$ のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:50~1:5) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、2.95 g (45%) の2-メチル-4-(3-オキシシクロブチル)安息香酸メチルを褐色油状物として得た。

【1386】
【化1770】



化合物231.3. 4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル安息香酸メチル。パージして窒素の不活性雰囲気下で維持した丸底フラスコにジクロロメタン (100 mL) 中の2-メチル-4-(3-オキシシクロブチル)安息香酸メチル (化合物231.2、3.00 g、13.8 mmol、1.00当量) の溶液を添加した。DAST (2.2 g、13.7 mmol、10.00当量) を反応混合物に添加した。得られた溶液を一晩、 25°C で攪拌し、その後、500 mLの炭酸水素ナトリウム (水溶液) 及び氷をゆっくりと (最初は1滴ずつ) 添加することにより注意深く失活させた。混合物を300 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を $2 \times 300\text{ mL}$ の炭酸水素ナトリウム (水溶液)、そして $2 \times 300\text{ mL}$ のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:20) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、3.00 g (91%) の4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル安息香酸メチルを褐色油状物として得た。

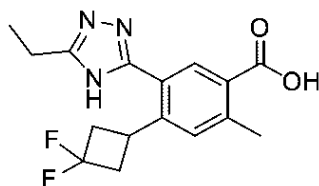
【1387】
【化1771】



化合物 231.4. 4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル。化合物 181.4 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 181.3 の代わりに化合物 231.3 (3.00 g) を使用して、表題化合物 (3.02 g、黄色固体、66%) を調製した。

【1388】

【化1772】

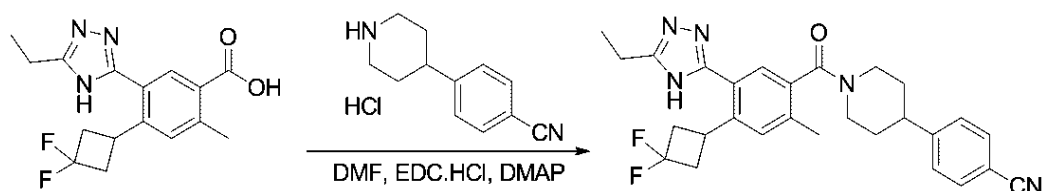


10

化合物 231.5. 4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。化合物 164.1 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、化合物 152.3 の代わりに化合物 231.4 を使用して、表題化合物を合成した。

【1389】

【化1773】



20

化合物 231.4-(1-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中の4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸(化合物 231.5、211 mg、0.660 mmol、1.00 当量)の溶液を添加した。4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物 1.5、146 mg、0.660 mmol、1.00 当量)、EDC·HCl(252 mg、1.31 mmol、2.00 当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(160 mg、1.31 mmol、2.00 当量)を反応物に添加した。得られた溶液を油浴の中で3時間、30℃で攪拌し、その後、30 mLの酢酸エチルで希釈した。混合物を3×40 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物(448 mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 µm;移動相、0.05% TFAを含む水とCH₃CN(6分間で48.0% CH₃CNから62.0%に上昇、4分間で100.0%に上昇、2分間で48.0%に降下);検出器、Waters 2489 254&220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、186 mg(58%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 490 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, ppm): δ 7.68 (d, J=8 Hz, 2H), 7.59-7.44 (m, 4H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 2H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.48及び2.38 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.88-1.58 (m, 3H), 1.41 (t, 3H).

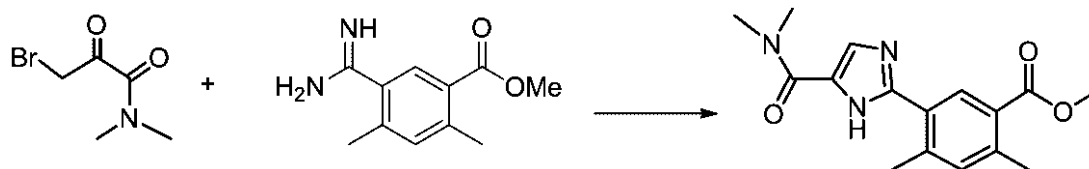
30

40

【1390】

50

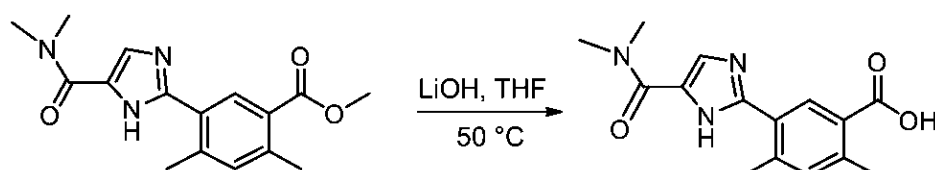
【化1774】



化合物232.1. 5-(5-(ジメチルカルバモイル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル。アセトニトリル(12ml)中の3-ブロモ-N,N-ジメチル-2-オキソプロパンアミド(246mg)、5-カルバミドイル-2,4-ジメチル安息香酸メチル塩酸塩(化合物2.5、237mg)及び炭酸カリウム(311mg)の混合物を48時間、加熱して還流させた。周囲温度に冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をEtOAcに溶解させ、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂; EtOAc)によって精製して、88mgの表題化合物を得た。m/z (ES+) 302 (M+H)⁺.

【1391】

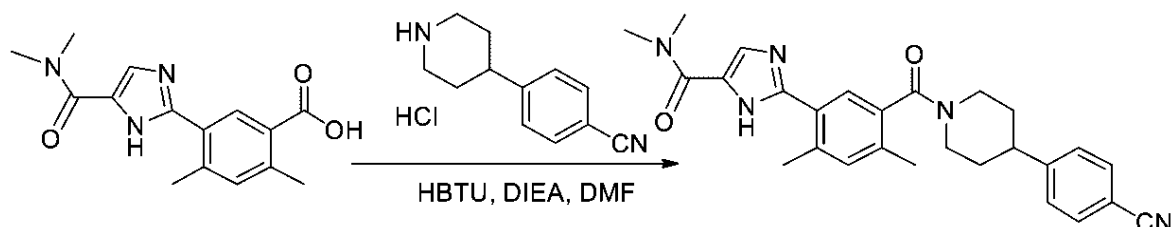
【化1775】



化合物232.2. 5-(5-(ジメチルカルバモイル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。5-(5-(ジメチルカルバモイル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル(化合物232.1、113mg、0.37mmol) 2N LiOH水溶液(1ml)及びテトラヒドロフラン(THF)(5ml)に溶解させ、16時間、50°Cに加熱した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を真空下で除去した。残存水性層のpHを2N HClでpH3~4に調整した。結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、56mgの5-(5-(ジメチルカルバモイル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(53%)を得た。m/z (ES+) 288 (M+H)⁺.

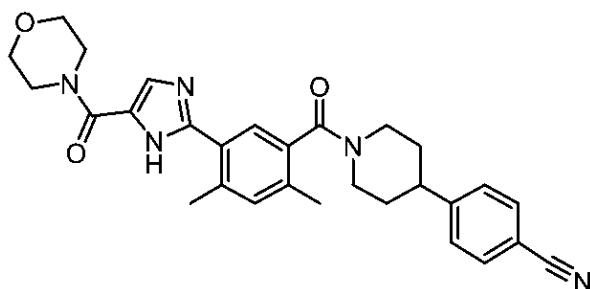
【1392】

【化1776】



化合物232.2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド。DMF(2ml)中の上記酸(化合物232.2、56mg、0.2mmol)、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、45mg、0.2mmol)、HBTU(152mg、0.4mmol)及びDIEA(105ul、0.6mmol)の混合物を室温で16時間攪拌した。反応物をブラインで洗浄し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂; EtOAc中4%メタノール)によって精製して、44mgのフォーム(48%)を得た。m/z (ES+) 456 (M+H)⁺.

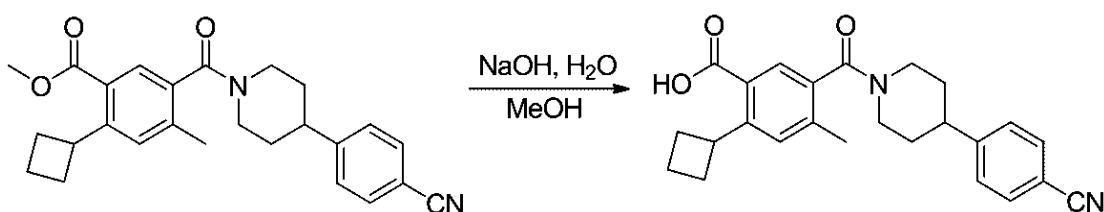
【1393】
【化1777】



10

化合物233. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-N,N-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(化合物232)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 498 (M+H)⁺。

【1394】
【化1778】

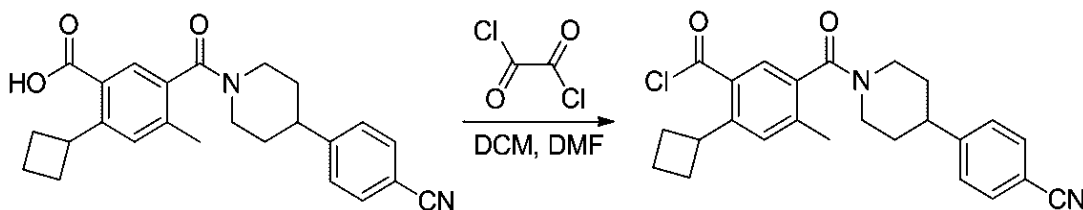


20

化合物234. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸。メタノール(10 mL)中の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸メチル(化合物230. 3, 1.50 g, 3.60 mmol, 1.00当量)の溶液に、0℃で水酸化ナトリウム水溶液(577 mg, 14.4 mmol, in 5 mL 水)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を油浴の中で2時間、60℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残存水性層のpHを塩化水素(水溶液、2 M)で3~4に調整した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、オーブンの中で減圧下で乾燥させて、1.20 g (83%)の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 403 (M+H)⁺。

30

【1395】
【化1779】



40

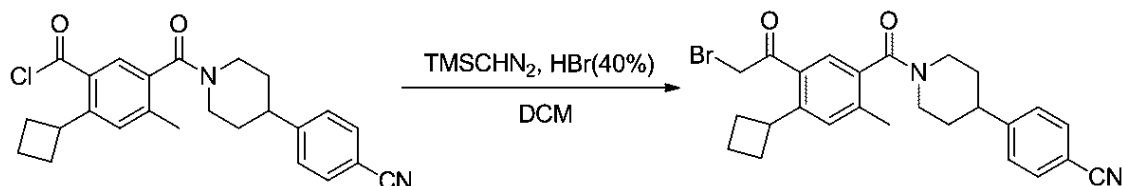
化合物235. 1. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルベンゾイルクロリド。丸底フラスコにジクロロメタン(5 mL)中の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸(化合物234, 500 mg, 1.24 mmol, 1.00当量)の溶液を添加した。塩化オキサリル(317 mg, 2.50 mmol, 2.00

50

当量) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (約 5 mg) を混合物に一滴ずつ添加した。得られた溶液を 1 時間、40℃で攪拌し、その後、濃縮し、減圧下で乾燥させて、480 mg (92%) の表題化合物を薄黄色油状物として得た。

【1396】

【化1780】



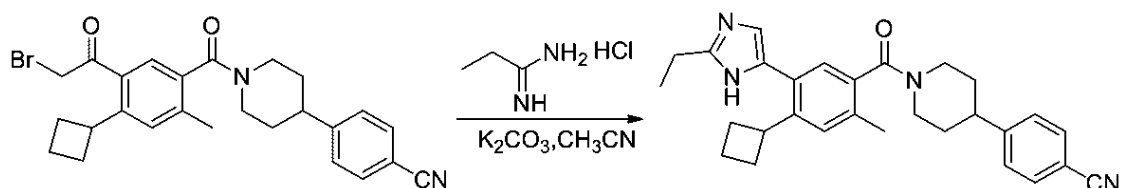
10

化合物 235.2. 4-(1-(5-(2-ブロモアセチル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。窒素下、0℃でジクロロメタン (10 mL) 中の TMSCHN₂ (ヘキサン中 2 M) (0.476 mL、2.00 当量) の溶液に、ジクロロメタン (3 mL) 中の 5-(4-(4-シアノフェニル) ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルベンゾイルクロリド (化合物 235.1、200 mg、0.480 mmol、1.00 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。得られた混合物を一晩、25℃で攪拌した。その後、HBr (40%) (0.154 mL、1.50 当量) を 0℃で一滴ずつ添加し、混合物を更に 2 時間、0℃で攪拌し、その後、50 mL のジクロロメタンで希釈した。有機層を 2×20 mL の水、そして 1×20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (0:1~1:50~1:5) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、200 mg (88%) の 4-(1-(5-(2-ブロモアセチル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリルを黄色油状物として得た。

20

【1397】

【化1781】



30

化合物 235.4-(1-(4-シクロブチル-5-(2-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。パージして窒素の不活性雰囲気維持した丸底フラスコに CH₃CN (5 mL) 中の 4-(1-(5-(2-ブロモアセチル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル (化合物 235.2、100 mg、0.210 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。プロピオンイミドアミド塩酸塩 (22.8 mg、1.00 当量) 及び炭酸カリウム (86.6 mg、0.63 mmol、3.00 当量) を反応物に添加した。得られた溶液を 3 時間、80℃で攪拌し、その後、室温に冷却し、真空下で濃縮した。残留物を 20 mL の水に溶解させた。混合物を 2×20 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物 (約 100 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)): カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 µm; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH₃CN (7 分間で 29.0% CH₃CN から 43.0% に上昇、3 分間で 100.0% に上昇、2 分間で 29.0% に降下); 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、43 mg (44%) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD

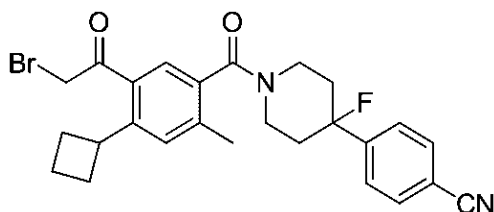
40

50

) : δ 7.68 (微細構造をもつ d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.56–7.53 (m, 4H), 7.30 及び 7.20 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 約 4.9 (1H 水のピークにより部分的に不明瞭), 3.84–3.70 (m, 1H), 3.70–3.53 (m, 1H), 3.33–3.19 (m, 1H メタノール溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 3.13–2.92 (m, 4H), 2.48 & 2.38 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-CH₃, 3H), 2.29–2.11 (m, 4H), 2.11–1.93 (m, 2H), 1.93–1.72 (m, 3H), 1.72–1.53 (m, 1H), 1.45 (t, 3H).

【1398】

【化1782】



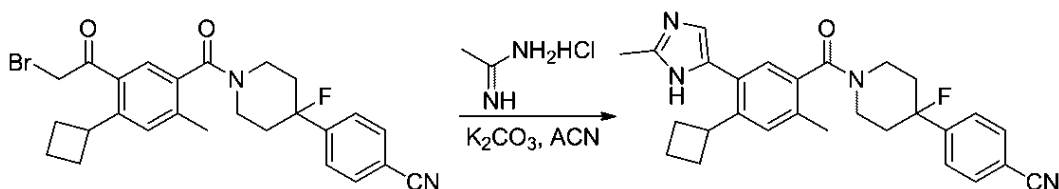
10

化合物 236. 1. 4-(1-(5-(2-ブロモアセチル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(5-(2-ブロモアセチル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 235. 2)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 1. 5の代わりに化合物 11. 2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。

20

【1399】

【化1783】



30

化合物 236. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。パージして窒素の不活性雰囲気維持した丸底フラスコにCH₃CN (10 mL)中の4-(1-(5-(2-ブロモアセチル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 236. 1, 40 mg, 0.08 mmol, 1.00 当量)の溶液を添加した。アセトイミドアミド塩酸塩(7.6 mg, 0.08 mmol, 1.00 当量)及び炭酸カリウム(33.4 mg, 0.24 mmol, 3.00 当量)を反応物に添加した。得られた溶液を油浴の中で2時間、80℃で攪拌し、その後、周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を50 mLの酢酸エチルに溶解させた。有機層を2×20 mLの水、2×20 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物(約50 mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 μm ; 移動相、0.05% TFAを含む水とCH₃CN (8分間で29.0% CH₃CNから43.0%に上昇、2分間で100.0%に上昇、2分間で29.0%に降下) ; 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、13 mg (35%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 457 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.78 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.35 及び 7

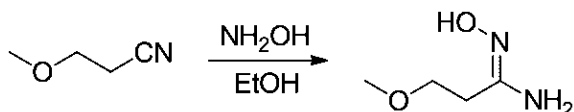
40

50

． 2 3 （ 2 つ の 一 重 項 ， ア ミ ド 回 転 異 性 体 ， 1 H ） ， 4 . 9 1 - 4 . 8 3 （ m ， 1 H ） ， 3 . 7 6 - 3 . 6 3 （ m ， 1 H ） ， 3 . 5 4 - 3 . 4 9 （ m ， 2 H ） ， 3 . 3 2 - 3 . 3 0 （ m ， 1 H ） ， 2 . 7 0 （ s ， 3 H ） ， 2 . 4 9 及 び 2 . 3 9 （ 2 - 重 項 ， ア ミ ド 回 転 異 性 体 ， ArCH_3 ， 3 H ） ， 2 . 3 4 - 2 . 2 8 （ m ， 7 H ） ， 1 . 9 8 - 1 . 8 0 （ m ， 3 H ） ．

【 1 4 0 0 】

【 化 1 7 8 4 】

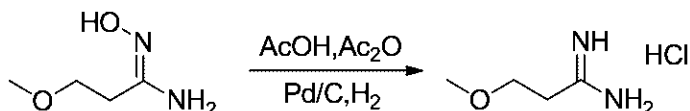


10

化合物 2 3 7 . 1 . N' - ヒ ド ロ キ シ - 3 - メ ト キ シ プ ロ パ ン イ ミ ド ア ミ ド . 丸 底 フ ラ ス コ に エ タ ノ ール (2 0 m L) 中 の 3 - メ ト キ シ プ ロ パ ン ニ ト リ ル (1 0 . 0 g 、 1 1 8 m m o l 、 1 . 0 0 当 量) の 溶 液 を 入 れ た . NH_2OH (H_2O 中 5 0 %) (1 0 m L) を 反 応 物 に 添 加 し た . 得 ら れ た 溶 液 を 油 浴 の 中 で 一 晩 、 9 0 ° C で 攪 拌 し 、 そ の 後 、 周 囲 温 度 に 冷 却 し 、 減 圧 下 で 濃 縮 し た . 残 留 物 を 3 0 m L の H_2O で 希 釈 し 、 2 × 2 0 m L の 酢 酸 エ チ ル で 洗 浄 し た . 水 性 層 を 合 せ 、 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 1 0 . 0 g (6 5 %) の 表 題 化 合 物 を 無 色 油 状 物 と し て 得 た .

【 1 4 0 1 】

【 化 1 7 8 5 】

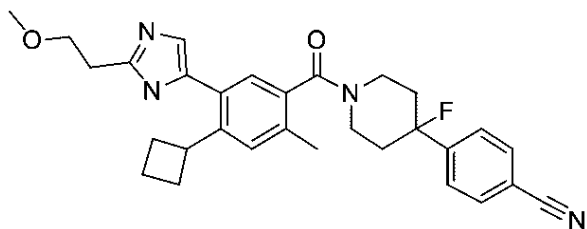


20

化合物 2 3 7 . 2 . 3 - メ ト キ シ プ ロ パ ン イ ミ ド ア ミ ド 塩 酸 塩 . 丸 底 フ ラ ス コ に AcOH (5 0 m L) 中 の N' - ヒ ド ロ キ シ - 3 - メ ト キ シ プ ロ パ ン ア ミ ジ ン (化 合 物 2 3 7 . 1 . 1 0 . 0 g 、 7 6 . 2 m m o l 、 1 . 0 0 当 量 、 9 0 %) の 溶 液 を 入 れ た . 無 水 酢 酸 (9 . 5 0 g 、 9 3 . 1 m m o l 、 1 . 1 0 当 量) を 一 滴 ず つ 添 加 し 、 得 ら れ た 混 合 物 を 3 0 分 間 、 室 温 で 攪 拌 し た . フ ラ ス コ を 窒 素 で パ ー ジ し た 後 、 パ ラ ジ ウ ム 担 持 炭 素 (1 0 % 、 6 0 % 水 、 5 g) を 添 加 し た . フ ラ ス コ を 再 び 窒 素 で 注 意 深 く パ ー ジ し 、 そ の 後 、 雰 囲 気 を 水 素 に 変 え た . 混 合 物 を 一 晩 、 2 0 ° C で 、 大 気 圧 の 水 素 下 で 攪 拌 し た . 系 を 窒 素 で パ ー ジ し た 後 、 固 体 を 濾 過 に よ っ て 除 去 し 、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た . 残 留 物 を 5 0 m L の H_2O で 希 釈 し た . 溶 液 の p H 値 を 塩 化 水 素 (1 2 m o l / L) で 2 ~ 3 に 調 整 し 、 そ の 後 、 2 × 3 0 m L の 酢 酸 エ チ ル で 洗 浄 し た . 水 性 層 を 合 せ 、 減 圧 下 で 濃 縮 し て 、 5 . 0 0 g (4 0 %) の 表 題 化 合 物 を オ フ ホ ワ イ ト 固 体 と し て 得 た .

【 1 4 0 2 】

【 化 1 7 8 6 】



40

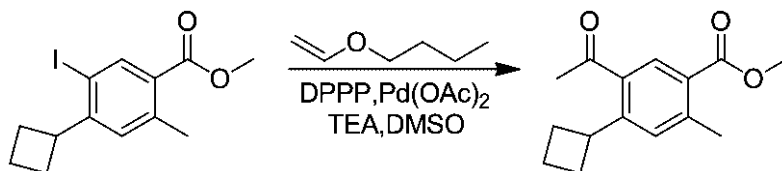
化合物 2 3 7 . 4 - (1 - (4 - シ ク ロ プ チ ル - 5 - (2 - (2 - メ ト キ シ エ チ ル) - 1 H - イ ミ ダ ゾ ール - 5 - イ ル) - 2 - メ チ ル ベ ン ゾ イ ル) - 4 - フ ル オ ロ ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) ベ ン ゾ ニ ト リ ル . 4 - (1 - (4 - シ ク ロ プ チ ル - 2 - メ チ ル - 5 - (2 - メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ゾ ール - 5 - イ ル) ベ ン ゾ イ ル) - 4 - フ ル オ ロ ピ ペ リ ジ ン - 4 - イ ル) ベ ン ゾ ニ ト リ ル (化 合 物 2 3 6) の 調 製 に 用 い た も の と 同 様 の 標 準 的 な 化 学 的 操 作 及 び 手 順 を 用 い 、 か つ ア セ ト イ ミ ド ア ミ ド 塩 酸 塩 の 代 わ り に 2 3 7 . 2 を 使 用 し て 、 表 題 化 合

50

物を調製した。m/z (ES+) 501 (M+H)⁺。

【1403】

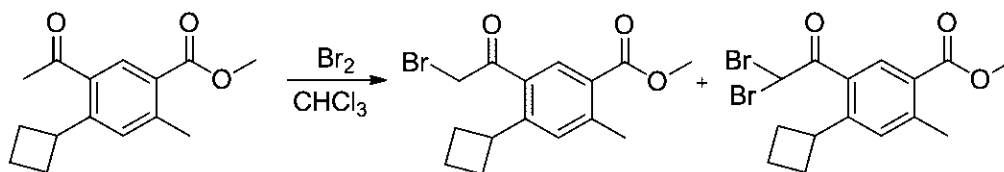
【化1787】



化合物238.1. 5-アセチル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル。窒素下、DMSO (50 mL) 中の4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸メチル (152.3、5.00 g、15.1 mmol、1.00 当量) の溶液に、1-(エチニルオキシ)ブタン (3.03 g、30.3 mmol、2.00 当量)、DPPP (624 mg、1.51 mmol、0.10 当量)、Pd(OAc)₂ (324 mg、1.51 mmol、0.10 当量)、及びTEA (3.06 g、30.2 mmol、2.00 当量) を添加した。得られた混合物を一晩、120℃で、窒素下で攪拌し、その後、周囲温度に冷却し、水で希釈した。pHを塩化水素(水溶液、6 M)で1に調整した。得られた混合物を200 mLの酢酸エチルで希釈し、ブライン (3×200 mL) で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:30) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、2.28 g (61%) の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1404】

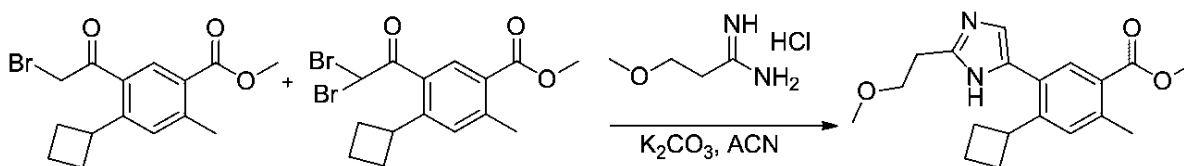
【化1788】



化合物238.2及び238.3. 5-(2-ブロモアセチル)-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル及び4-シクロブチル-5-(2,2-ジブロモアセチル)-2-メチル安息香酸メチル。クロロホルム (5 mL) 中の5-アセチル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル (238.1、500 mg、1.83 mmol、1.00 当量、90%) の溶液に、Br₂ (325 mg、2.03 mmol、1.00 当量) を一滴ずつ添加した(警告: HBrの著しい発生を伴う発熱反応)。得られた混合物を3時間、25℃で攪拌し、その後、5 mLのH₂Oの添加によって失活させた。その後、混合物を50 mLの酢酸エチルで抽出した。有機相を2×10 mLのNa₂S₂O₃ (飽和水溶液)、続いて1×20 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、表題化合物の500 mgの混合物を黄色油状物として得た。

【1405】

【化1789】

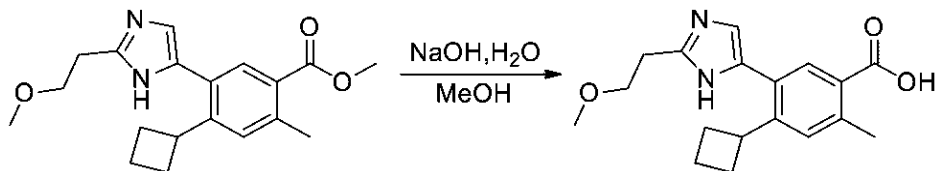


化合物238.4. 4-シクロブチル-5-(2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチル安息香酸メチル。ページして窒素の不活性雰囲気維持した丸底フラスコにアセトニトリル中の化合物238.2と238.3の混合物 (500 mg、約0.6 mmol、80%)、炭酸カリウム (640 mg、3.00 当量)、3

ーメトキシプロパンイミドアミド塩酸塩（化合物 237.2、213 mg、1.54 mmol）の溶液に入れた。得られた溶液を油浴の中で一晩、80℃で攪拌し、その後、周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を60 mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を2×25 mLの水、2×25 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（2：1）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、90 mg（43%）の表題化合物を黄色固体として得た。

【1406】

【化1790】

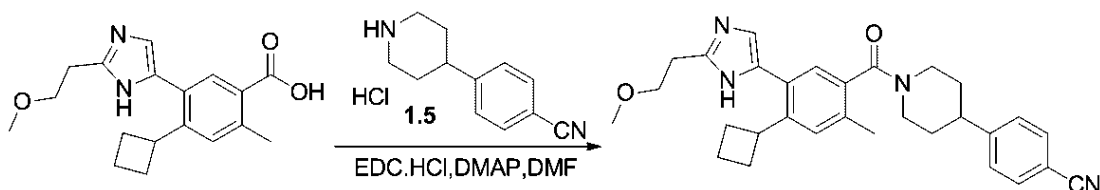


10

化合物 238.5. 4-シクロブチル-5-(2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチル安息香酸。メタノール（3 mL）中の化合物 238.4、90 mg、0.25 mmol、1.00 当量、90%）及び水酸化ナトリウム水溶液（1 mL の水中 44 mg、1.10 mmol、4.00 当量）の混合物を2時間、60℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、メタノールを減圧下で除去した。残留水性層の pH を塩化水素（水溶液、2 M）で約3～4に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、80 mg（粗製）の表題化合物を黄色固体として得た。

【1407】

【化1791】



20

30

化合物 238.4-(1-(4-シクロブチル-5-(2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。パージして窒素の不活性雰囲気維持した丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中の化合物 238.5（80 mg、0.23 mmol、1.00 当量、90%）の溶液を入れた。4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩（化合物 1.5、54 mg、0.24 mmol、1.00 当量）、EDC·HCl（93 mg、0.49 mmol、2.00 当量）及び4-ジメチルアミノピリジン（59 mg、0.48 mmol、2.00 当量）を溶液に添加した。得られた混合物を3時間、30℃で攪拌し、その後、50 mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を2×20 mLの水、2×20 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、クロロホルム／メタノール（20：1）を溶離剤として用いて、残留物を精製した。生成物（約50 mg）を次の条件での分取HPLCによって更に精製した（1#-Pre-HPLC-001（SHIMADZU）：カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 µm；移動相、0.05% TFAを含む水とCH₃CN（8分間で29% CH₃CNから43%に上昇、6分間で100%に上昇、1分間で29%に降下）；検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、20.6 mg（19%）の表題化合物を白色固体として得た。m/z（ES+）483（M+H）⁺。

40

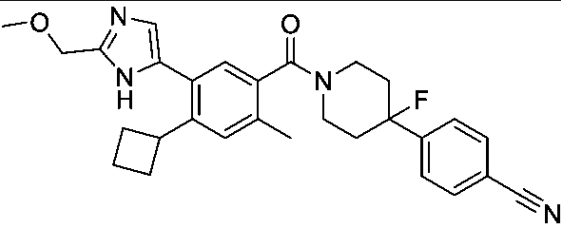
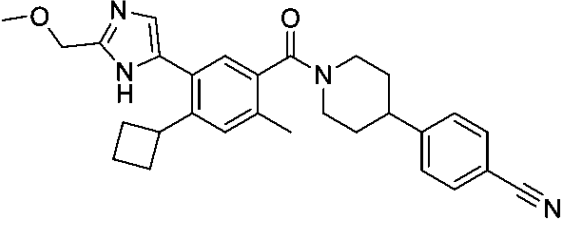
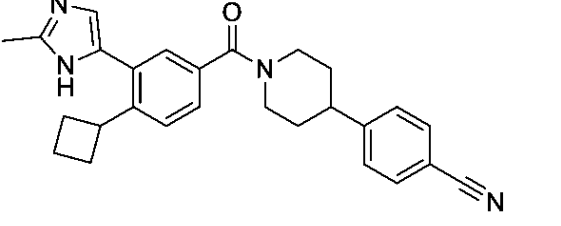
【1408】

化合物 236、237 及び 238 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作、容

50

易に入手できる出発材料及び手順を用いて、次の表中の化合物を調製した。

【化 1 7 9 2】

化合物 #	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
239	4-(1-(4-シクロブチル-5-(2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		487 (M+H) ⁺
240	4-(1-(4-シクロブチル-5-(2-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		469 (M+H) ⁺
241	4-(1-(4-シクロブチル-3-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		425 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

【化 1 7 9 3】

化合物 #	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
242	4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		439 (M+H) ⁺
243	4-(1-(4-シクロブチル-3-(2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		487 (M+H) ⁺
244	4-(1-(4-シクロブチル-3-(2-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		469 (M+H) ⁺

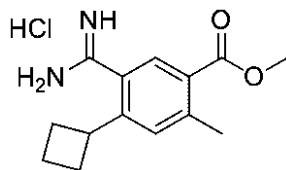
10

20

30

【1 4 0 9】

【化 1 7 9 4】



40

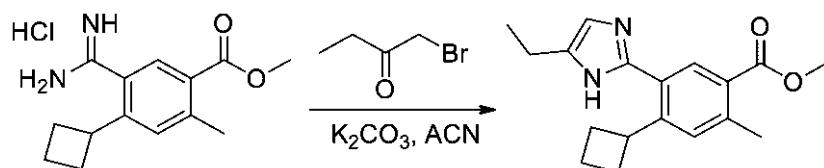
化合物 2 4 5 . 1 . 5-カルバミミドイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸塩酸メチル。5-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル (化合物 2 . 4) 及び 5-カルバミミドイル-2,4-ジメチル安息香酸塩酸メチル (化合物 2 . 5) の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、5-シアノ

50

－２，４－ジメチル安息香酸メチル（化合物２．３）の代わりに５－シアノ－４－シクロブチル－２－メチル安息香酸メチル（化合物１５２．４）を使用して、表題化合物を調製した。

【１４１０】

【化１７９５】



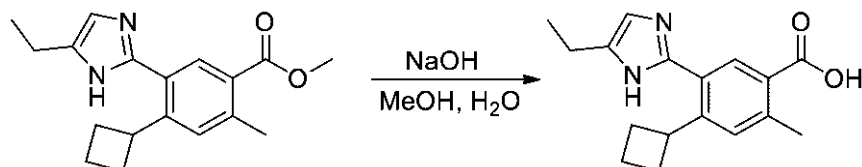
10

化合物２４５．２．４－シクロブチル－５－（５－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチル安息香酸メチル。パージして窒素の不活性雰囲気維持した丸底フラスコにＡＣＮ（５０ｍＬ）中の５－カルバミミドイル－４－シクロブチル－２－メチル安息香酸メチル塩酸塩（化合物２４５．１、３５０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．００当量、９０％）の溶液を添加した。１－ブロモブタン－２－オン（１８６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）及び炭酸カリウム（５１３ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ、３．００当量、９５％）を反応物に添加した。得られた溶液を一晩、８０℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、３×３０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（１：５）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、２９０ｍｇ（８３％）の４－シクロブチル－５－（５－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチル安息香酸メチルを黄色固体として得た。

20

【１４１１】

【化１７９６】

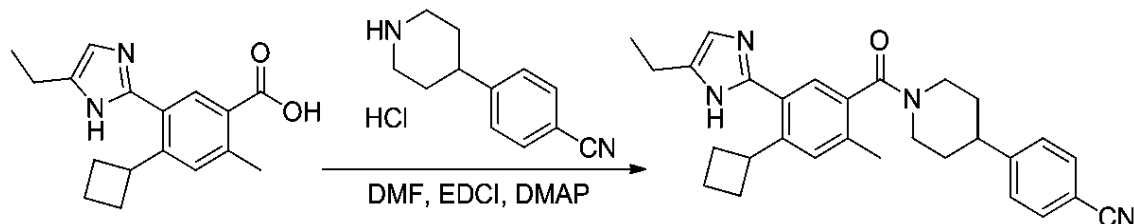


30

化合物２４５．３．４－シクロブチル－５－（５－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチル安息香酸。メタノールと水の溶媒混合物（４／２ｍＬ）中の４－シクロブチル－５－（５－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチル安息香酸メチル（化合物２４５．２、２００ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ、１．００当量、９０％）及び水酸化ナトリウム（１０７ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、４．００当量）の混合物を３時間、６０℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、ｐＨを塩化水素（水溶液、６Ｍ）で３～４に調整した。得られた混合物を真空下で濃縮して、１５０ｍｇの白色固体を得た。

【１４１２】

【化１７９７】

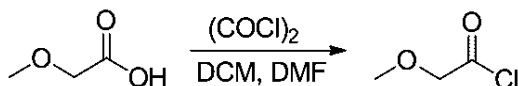


40

化合物２４５．４－（１－（４－シクロブチル－５－（５－エチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－メチルベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ベンゾニトリル。丸底フラスコにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の４－シクロブチル－５－（５－エ

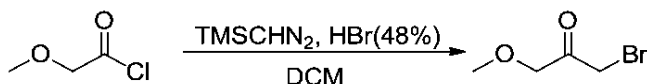
50

チル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル安息香酸(化合物245.3、153mg、0.480mmol、1.00当量、90%)の溶液を添加した。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、132mg、0.590mmol、1.10当量)、EDC・HCl(204mg、1.01mmol、2.00当量、95%)及び4-ジメチルアミノピリジン(131mg、1.02mmol、2.00当量、95%)を反応物に添加した。得られた溶液を一晩室温で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(2:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物(約150mg)を次の条件での分取HPLCによって更に精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um;移動相、0.05%TFAを含む水とCH₃CN(7分間で28%CH₃CNから43%に上昇、2分間で100%に上昇、2分間で28%に降下);検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、62mg(29%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75-7.67 (m, 2H), 7.49-7.34 (m, 5H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.83 (q, 2H), 2.40及び2.30 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.27-1.97 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.40 (t, 3H).
 【1413】
 【化1798】



化合物246.1. 2-メトキシアセチルクロリド。ジクロロメタン(20mL)中の2-メトキシ酢酸(2.00g、22.2mmol、1.00当量)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(0.1mL)中の(COCl)₂(5.65g、2.00当量)を一滴ずつ添加した(ガスの発生を観察した)。反応物を1時間、40℃で攪拌した。その後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、2.10g(70%)の2-メトキシアセチルクロリドを黄色油状物として得た。

【1414】
 【化1799】



化合物246.2. 1-ブロモ-3-メトキシプロパン-2-オン。ジクロロメタン(40mL)中のTMSCHN₂(ヘキサン中2M)(16mL、2.00当量)の溶液に、0℃で2-メトキシアセチルクロリド(化合物246.1、2.10g、15.5mmol、1.00当量、80%)を一滴ずつ添加した。20分間攪拌後、HBr(48%、2mL)を反応物に添加した。得られた溶液を30分間、25℃で攪拌した。混合物を1×20mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、2.30g(71%)の1-ブロモ-3-メトキシプロパン-2-オンを黄色油状物として得た。

【1415】

10

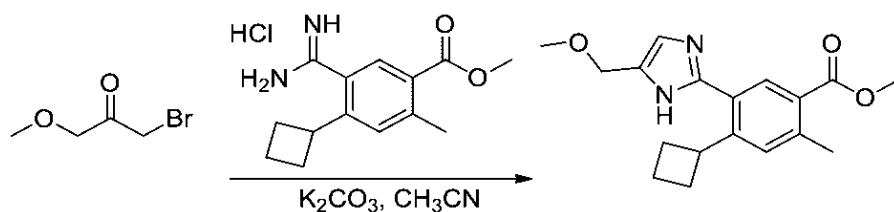
20

30

40

50

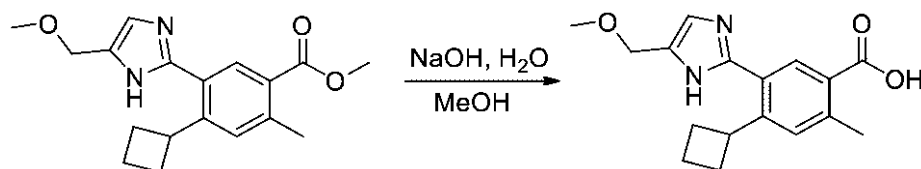
【化1800】



化合物246.3. 4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル安息香酸メチル。丸底フラスコにCH₃CN(16mL)中の1-ブロモ-3-メトキシプロパン-2-オン(化合物246.2、505mg、1.81mmol、1.00当量、60%)の溶液を添加した。5-カルバミドイル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル塩酸塩(化合物245.1、450mg、1.59mmol、1.00当量)及び炭酸カリウム(554mg、3.61mmol、3.00当量、90%)を反応物に添加した。得られた溶液を一晩、80℃で、窒素下で撹拌した。周囲温度に冷却した後、水の添加により反応を注意深く失活させた。得られた混合物を2×50mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、170mg(24%)の4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル安息香酸メチルを白色固体として得た。

【1416】

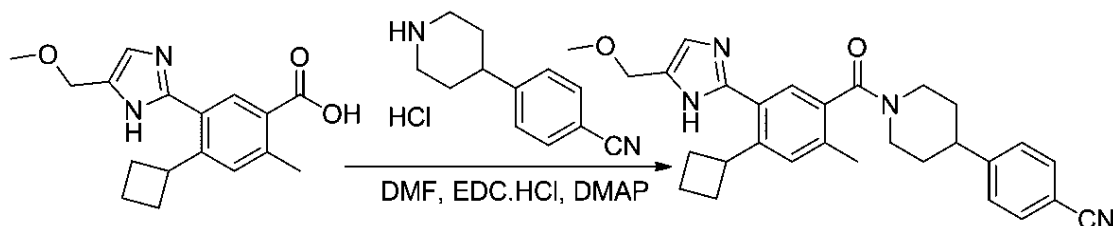
【化1801】



化合物246.4. 4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル安息香酸。メタノール(4mL)中の4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル安息香酸メチル(化合物246.3、150mg、0.430mmol、1.00当量、90%)及び水酸化ナトリウム水溶液(2mL水中の76.0mg、1.90mmol、4.00当量)の溶液を2時間、60℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残存水性相のpH値を塩化水素(水溶液、4M)で約4に調整した。得られた混合物を2×50mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。これにより、120mg(84%)の4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル安息香酸を白色固体として得た。

【1417】

【化1802】

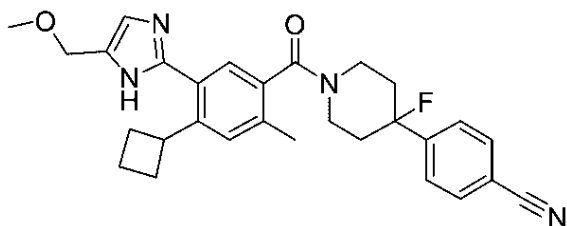


化合物246.4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-

イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル安息香酸(化合物246, 4, 50.0mg, 0.150mmol, 1.00当量, 90%)の溶液を添加した。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5, 41.0mg, 0.170mmol, 1.10当量)、EDC·HCl(64.0mg, 0.330mmol, 2.00当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(41.0mg, 0.340mmol, 2.00当量)を反応物に添加した。得られた溶液を3時間、25℃で攪拌し、その後、水で失活させ、2×30mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮した。粗生成物(約50mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、SunFire Prep C18、19×150mm 5um;移動相、0.05%TFAを含む水とCH₃CN(7分間で26.0%CH₃CNから42.0%に上昇、2分間で100.0%に上昇、1分間で26.0%に降下);検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、18mg(25%)の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 469 (M+H)⁺. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): δ 7.73-7.64(m, 3H), 7.52-7.32(m, 4H), 約4.9(1H 水のピークにより部分的に不明瞭), 4.60(s, 2H), 3.81-3.68(m, 1H), 3.68-3.52(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.35-3.22(m, 1H メタノール溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 3.09-2.95(m, 2H), 2.52 & 2.41(2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-CH₃, 3H), 2.16-1.97(m, 6H), 1.94-1.58(m, 4H).

【1418】

【化1803】



化合物247. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物246)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5)の代わりに4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物11.2のHCl塩)を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 487 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 7.79-7.67(m, 2H), 7.66(d, 3H), 7.53-7.39(m, 2H), 4.99-4.93(m, 1H), 4.85(s, 2H), 3.76-3.56(m, 3H), 3.50(s, 3H), 2.42及び2.34(2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.27-1.97(m, 8H), 1.92-1.81(m, 2H), 1.35-1.26(m, 1H).

【1419】

10

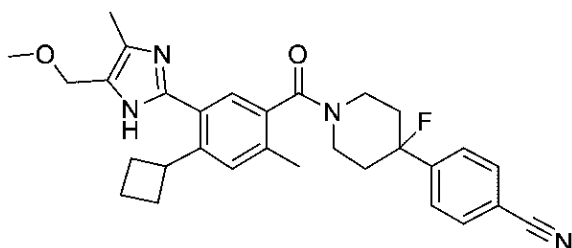
20

30

40

50

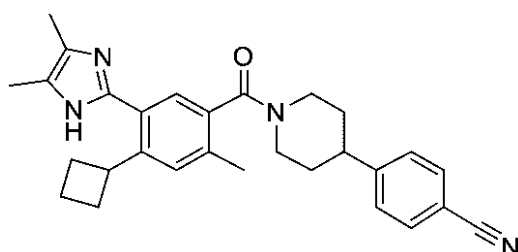
【化1804】



化合物248. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物246)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 501 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.52及び2.42 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.11-1.99 (m, 8H), 1.93-1.83 (m, 2H).

【1420】

【化1805】



化合物249. 4-(1-(4-シクロブチル-5-(4,5-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物246)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.68 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.32及び7.30 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArH, 1H), 4.90-4.88 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.44及び2.33 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.18-1.90 (m, 7H), 1.88-1.78 (m, 3H).

【1421】

10

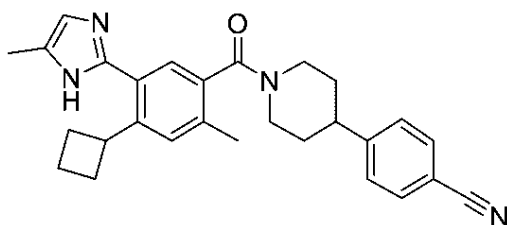
20

30

40

50

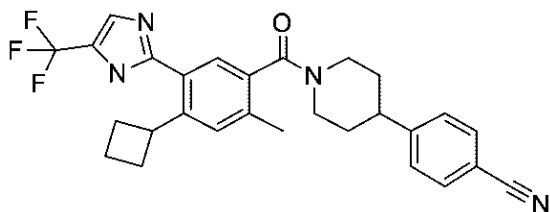
【化1806】



化合物250. 4-((1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-((1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物246)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 439 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.68 (d, 2H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.36及び7.34 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArH, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.51及び2.41 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.28-1.96 (m, 6H), 1.89-1.81 (m, 3H), 1.77-1.74 (m, 1H).

【1422】

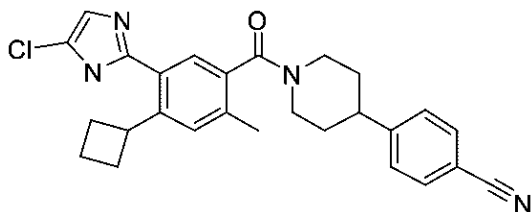
【化1807】



化合物251. 4-((1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-((1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物246)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 493 (M+H)⁺.

【1423】

【化1808】

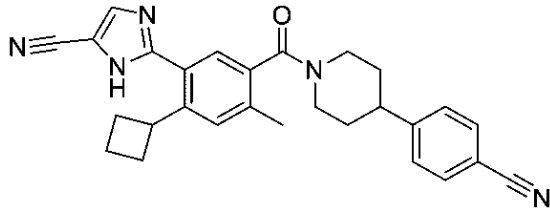


化合物252. 4-((1-(5-(5-クロロ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-シクロブチル-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-((1-(4-シクロブチル-5-(5-(メトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物246)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製し

た。m/z (ES+) 459 (M+H)⁺.

【1424】

【化1809】

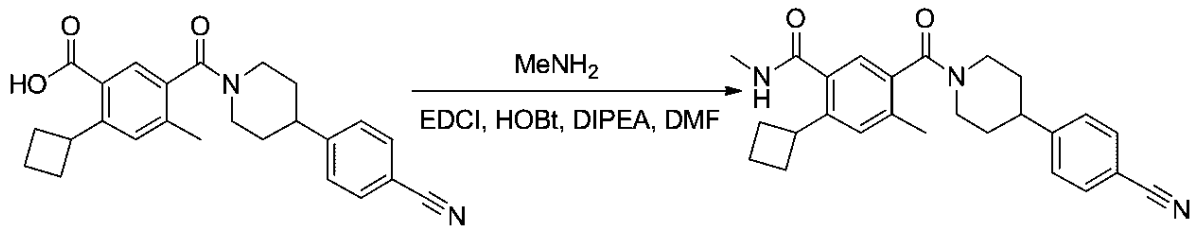


10

化合物253. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-5-カルボニトリル。化合物246の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 450 (M+H)⁺.

【1425】

【化1810】



20

化合物254. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N,4-ジメチルベンズアミド。DMF (2 mL) 中の5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチル安息香酸(化合物234、50 mg、0.124 mmol)の溶液に、EDCI (36 mg、0.186 mmol)、HOBt (10 mg、0.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (54 mg、0.434 mmol) 及びメチルアミン (125 μ L、THF中の2.5 M) を添加した。反応混合物を12時間、室温で攪拌し、NaHCO₃飽和水溶液 (50 mL) で失活させた。酢酸エチル (2 $\times$ 50 mL) で抽出後、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、濾過し、真空下で濃縮した。酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=98/2を用いるSiO₂フラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N,4-ジメチルベンズアミド (28.3 mg、収率55%) を白色固体として得た。m/z (ES+) 416 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.12 & 6.99 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 4.70 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 1H), 3.13 (微細構造をもつ t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.99-2.78 (m, 2H), 2.72 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.39-2.17 (m, 5H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.81-1.35 (m, 4H).

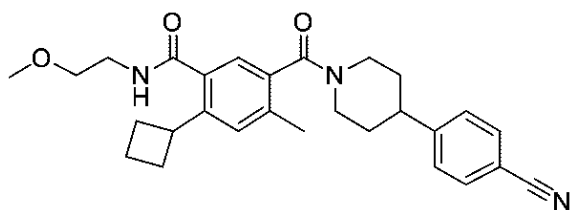
30

40

【1426】

50

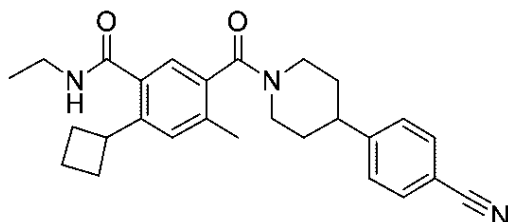
【化1811】



化合物255. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N-(2-メトキシエチル)-4-メチルベンズアミド。5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N, 4-ジメチルベンズアミド(化合物254)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 460 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.12及び6.98 (2つの一重項, アミド回転異性体, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.44 (t, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 1H), 3.02-2.71 (m, 2H), 2.32及び2.26 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.38-2.17 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.83-1.47 (m, 4H).

【1427】

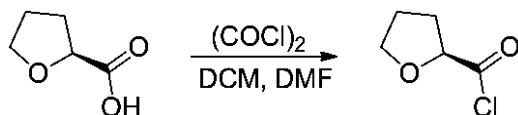
【化1812】



化合物256. 5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N-エチル-4-メチルベンズアミド。5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N, 4-ジメチルベンズアミド(化合物254)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 430 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (t, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 1H), 7.11及び6.98 (2つの一重項, アミド回転異性体, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.22 (q, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.32及び2.22 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 3.01-2.76 (m, 2H), 2.38-2.17 (m, 2H), 2.18-1.97 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.81-1.38 (m, 3H), 1.10 (t, 3H).

【1428】

【化1813】

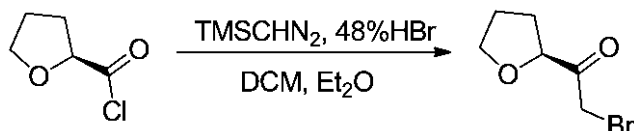


化合物257. 1. (S)-テトラヒドロフラン-2-カルボニルクロリド。丸底フラス

コにジクロロメタン（25 mL）中の（S）-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸（4.64 g、40.0 mmol、1.00 当量）の溶液を添加した。N，N-ジメチルホルムアミド（0.05 mL、0.05 当量）及び（COCl）₂（5.2 mL、1.50 当量）を反応物に一滴ずつ添加した。得られた溶液を1時間、25℃で攪拌し、その後、真空下で濃縮して、5.00 g（93%）の（S）-テトラヒドロフラン-2-カルボニルクロリドを黄色油状物として得た。

【1429】

【化1814】



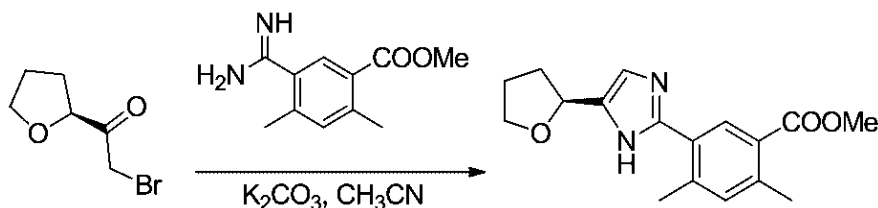
10

化合物257.2.（S）-2-ブロモ-1-（テトラヒドロフラン-2-イル）エタノン。パージして窒素の不活性雰囲気に維持した250 mLの三口丸底フラスコにエーテル（150 mL）中の（ジアゾメチル）トリメチルシラン（20 mL、ヘキサン中2 M）の溶液を添加した。エーテル／DCM（25／10 mL）中の（S）-テトラヒドロフラン-2-カルボニルクロリド（化合物257.1、5.00 g、37.2 mmol、1.00 当量）の溶液を0℃で一滴ずつ添加し、20分間、0℃で攪拌した。臭化水素（48%）（8 mL、1.50 当量）を一滴ずつ添加した。得られた溶液を30分間、10℃で攪拌し、その後、2×100 mLの水、そして1×50 mLのブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：50）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、2.50 g（35%）の（S）-2-ブロモ-1-（テトラヒドロフラン-2-イル）エタノンを黄色油状物として得た。

20

【1430】

【化1815】



30

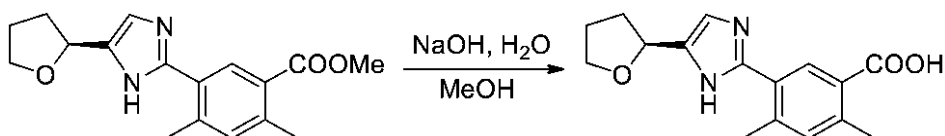
化合物257.3.（S）-2,4-ジメチル-5-（5-（テトラヒドロフラン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）安息香酸メチル。丸底フラスコにCH₃CN（30 mL）中の5-カルバミドイル-2,4-ジメチル安息香酸塩酸メチル（化合物2.5、1.30 g）の溶液を添加した。（S）-2-ブロモ-1-（テトラヒドロフラン-2-イル）エタノン（化合物257.2、1.92 g、9.95 mmol）及び炭酸カリウム（4.20 g、30.4 mmol）を反応物に添加した。得られた溶液を3日間、75℃で、窒素下で攪拌した。周囲温度に冷却した後、固体を濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮して、30 mLのH₂Oで希釈した。水性相を3×50 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、その後、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：2）を溶離剤として用いて、混合物を精製して、400 mg（25%）の（S）-2,4-ジメチル-5-（5-（テトラヒドロフラン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）安息香酸メチルを薄黄色固体として得た。

40

【1431】

50

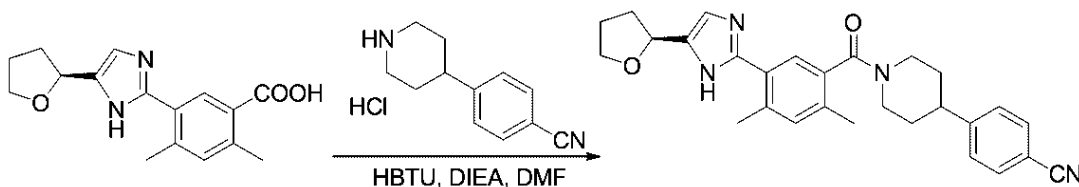
【化1816】



化合物257.4. (S)-2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸。丸底フラスコにメタノールとH₂Oの溶媒混合物(20/10mL)中の(S)-2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル(化合物257.3、400mg、1.33mmol、1.00当量)及び水酸化ナトリウム(300mg、7.50mmol、5.63当量)の溶液を添加した。得られた溶液を2時間、70℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残留水性層を2×50mLの酢酸エチルで洗浄した。水性層のpHを塩化水素(水溶液、6M)で5~6に調整し、その後、3×50mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、340mg(90%)の(S)-2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸メチルを黄色固体として得た。

【1432】

【化1817】



化合物257. (S)-4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の(S)-2,4-ジメチル-5-(5-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル(化合物257.4、143mg、0.500mmol、1.00当量)の溶液を添加した。HBTU(285mg、0.750mmol、1.50当量)を反応物に添加し、30分間、25℃で撹拌した。これに、4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物1.5、133mg、0.600mmol、1.20当量)及びDIEA(390mg、3.02mmol、6.04当量)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を30分間、25℃で撹拌し、その後、20mLの水で失活させた。混合物を3×25mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、メタノール/酢酸エチル(1:30)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。生成物(約100mg)を次の条件での分取HPLCによって更に精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、Xbridge Prep C18、5um、19×150mm;移動相、0.03%NH₃H₂Oを含む水とCH₃CN(8分間で35%CH₃CNから52%に上昇、1分間で100%に上昇、1分間で35%に降下);検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、34.6mg(15%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 455 (M+H)⁺.

【1433】

10

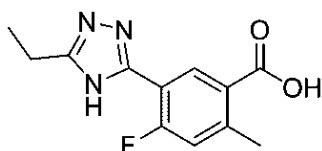
20

30

40

50

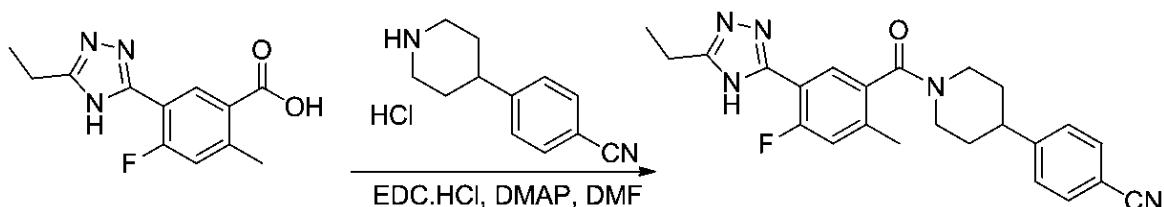
【化1818】



化合物258.1. 5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-フルオロ-2-メチル安息香酸。化合物152.8の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、4-ブロモ-2-メチル安息香酸の代わりに4-フルオロ-2-メチル安息香酸を、アセトヒドラジドの代わりにプロピオノヒドラジドを使用して、表題化合物を合成した。

【1434】

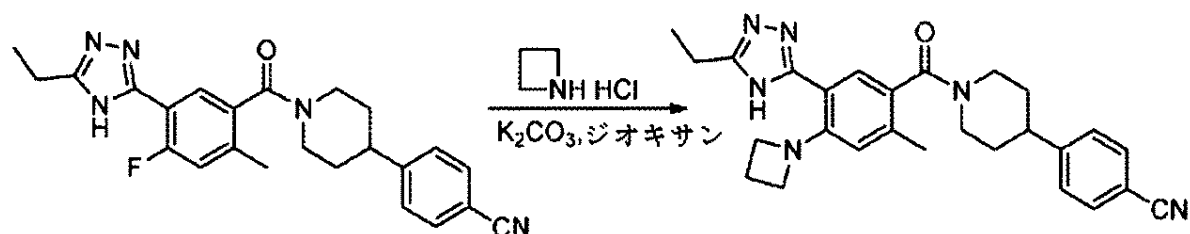
【化1819】



化合物258.2. 4-(1-(5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにDMF(10mL)中の5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-フルオロ-2-メチル安息香酸(化合物258.1、125mg、0.500mmol、1.00当量)の溶液を添加した。EDC·HCl(143mg、0.750mmol、1.50当量)、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、122mg、0.550mmol、1.10当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(183mg、1.50mmol、3.00当量)を少しずつ添加した。得られた溶液を油浴の中で、1時間、40℃で攪拌し、その後、50mLのNH₄Cl(飽和水溶液)で失活させた。混合物を40mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を3×30mLのNH₄Cl(飽和水溶液)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、180mg(86%)の4-(1-(5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルを白色固体として得た。

【1435】

【化1820】

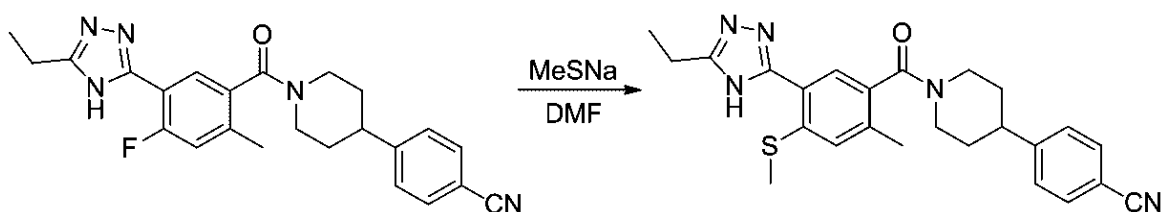


化合物258.4. 4-(1-(4-(アゼチジン-1-イル)-5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。10mLの密封管に1,4-ジオキサン(5mL)中の4-(1-[5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル]カルボニル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物258.2、83.5mg、0.200mmol、1.00当量)の溶液を添加した。アゼチジ

ン塩酸塩（93.0mg、0.990mmol、5.00当量）を反応物に少しずつ添加した。炭酸カリウム（276mg、2.00mmol、10.0当量）も上記混合物に添加した。得られた溶液をブラストシールドの後ろで一晩、105℃で攪拌し、その後、室温に冷却した。20mLの水で反応を失活させた。混合物を30mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成物（80mg）を次の条件での分取HPLCによって更に精製した（1#-Pre-HPLC-001（SHIMADZU）：カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um；移動相、50mLのNH₄CO₃を含む水とCH₃CN（8分間で41.0%CH₃CNから43.0%に上昇、2分間で100.0%に上昇、2分間で41.0%に降下）；検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、18.0mg（20%）の表題化合物を白色固体として得た。
 m/z (ES+) 455 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.68 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.24 & 7.13 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.91-7.77 (m, 1H 水のピークにより部分的に不明瞭), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.68 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.32-3.18 (m, 1H), 3.05-1.91 (m, 2H), 2.84 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45-2.19 (m, 5H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.91-1.49 (m, 3H), 1.39 (t, J = 5.7 Hz, 3H).

【1436】

【化1821】



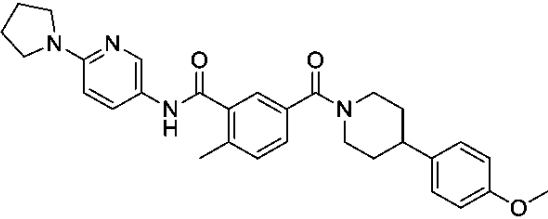
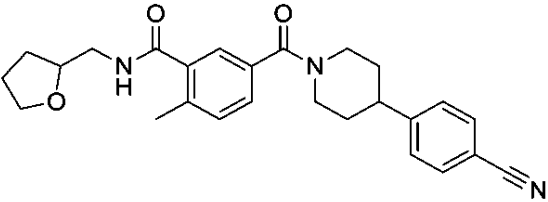
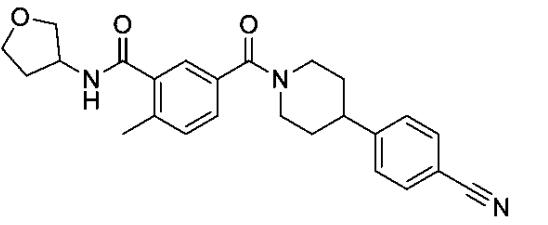
化合物259.4-(1-(5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-2-メチル-4-(メチルチオ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド（3mL）中の4-(1-(5-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル（化合物258.2、20mg、0.050mmol、1.0当量）の溶液を添加した。ナトリウムチオメトキシド（70mg、0.10mmol、2.0当量）を反応に添加した。得られた混合物を油浴の中で15時間、110℃で攪拌し、その後、周囲温度に冷却し、100mLの氷水で失活させた。混合物を50mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を2×50mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。生成物（50mg）を次の条件での分取HPLCによって更に精製した（1#-Pre-HPLC-001（SHIMADZU）：カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um；移動相、0.05% TFAを含む水とCH₃CN（7分間で37%CH₃CNから49%に上昇、3分間で100%に上昇、2分間で37%に降下）；検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、4mg（19%）の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 446 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61-7.43 (m, 3H), 7.35 (br s, 1H), 約4.85 (1H 水のピークにより部分的に不明瞭), 3.77-3.60 (m, 1H), 約3.3 (1H メタノール溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.91 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H

), 2.47 & 2.37 (2つの一重項, アミド回転異性体, $Ar-CH_3$, 3H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.88-1.55 (m, 3H), 1.40 (t, 3H).

【1437】

化合物5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-N,4-ジメチルベンズアミド(化合物254)の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作、容易に入手できる出発材料及び手順を用いて、次の表中の化合物を調製した。

【化1822】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
260	5-(4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド		499 (M+H) ⁺
261	5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル-N-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ベンズアミド		432 (M+H) ⁺
262	5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ベンズアミド		418 (M+H) ⁺

10

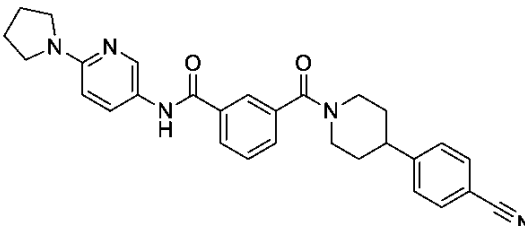
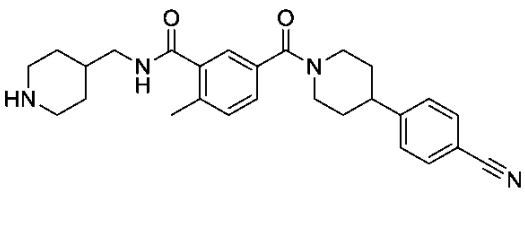
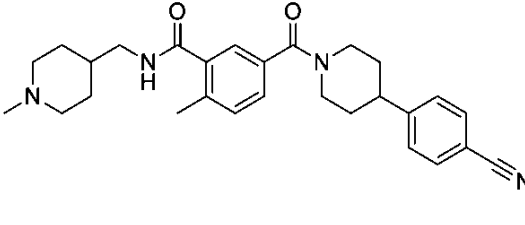
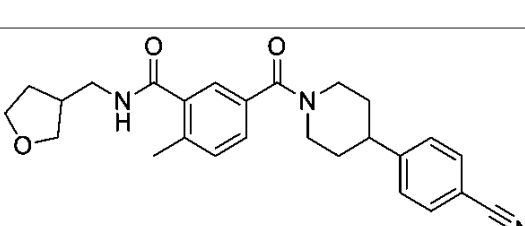
20

30

40

50

【化 1 8 2 3】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES+)
263	3-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド		480 (M+H) ⁺
264	5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンズアミド		445 (M+H) ⁺
265	5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)ベンズアミド		459 (M+H) ⁺
266	5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル-N-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンズアミド		432 (M+H) ⁺

10

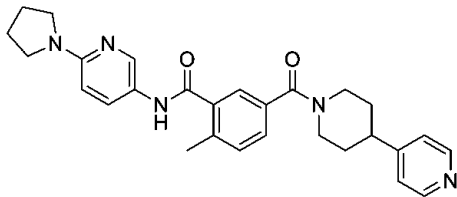
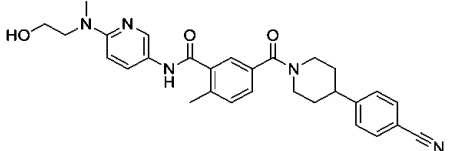
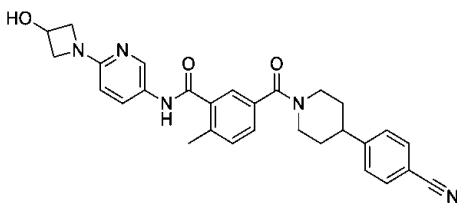
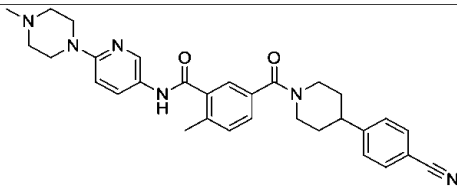
20

30

40

50

【化 1 8 2 4】

化合物#	化合物名	化合物構造	m/z (ES ⁺)
267	2-メチル-5-(4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド		470 (M+H) ⁺
268	5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド		499 (M+H) ⁺
269	5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-N-(6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンズアミド		497 (M+H) ⁺
270	5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチル-N-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアミド		524 (M+H) ⁺

【1 4 3 8】

化合物 2 7、3 8 及び 2 1 1 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作、容易に入手できる出発材料及び手順を用いて、次の表中の化合物を調製した。

10

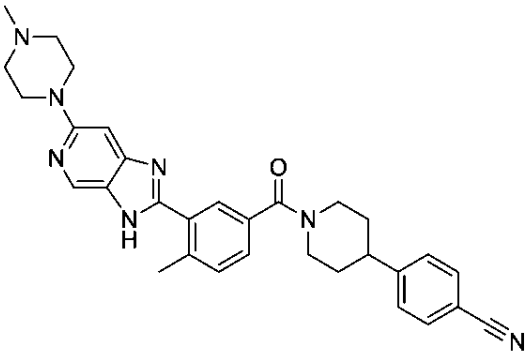
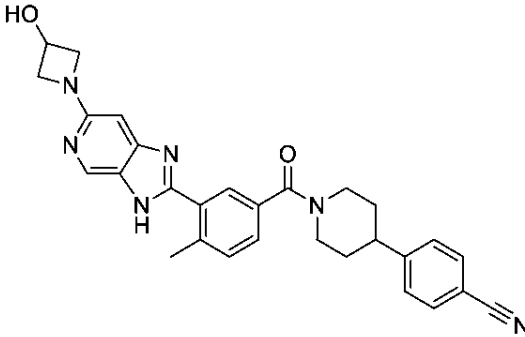
20

30

40

50

【化 1 8 2 5】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
271	4-(1-(4-メチル-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		27 [520 (M+H) ⁺]
272	4-(1-(3-(6-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		27 [493 (M+H) ⁺]

10

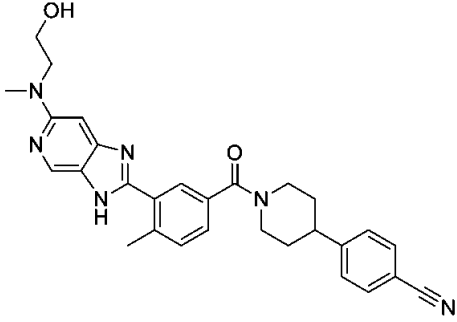
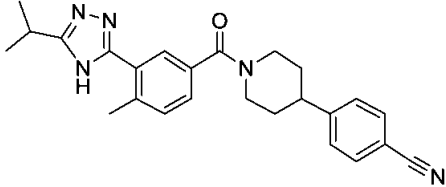
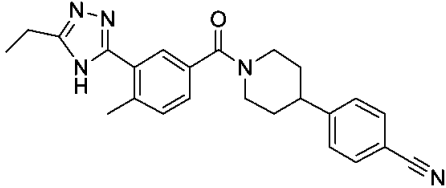
20

30

40

50

【化 1 8 2 6】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
273	4-(1-(3-(6-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		27 [495 (M+H) ⁺]
274	4-(1-(3-(5-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		38 [414 (M+H) ⁺]
275	4-(1-(3-(5-エチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル		38 [400 (M+H) ⁺]

10

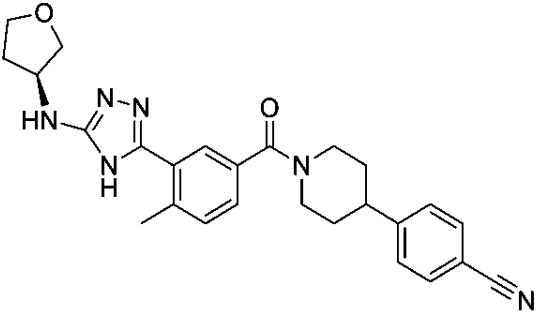
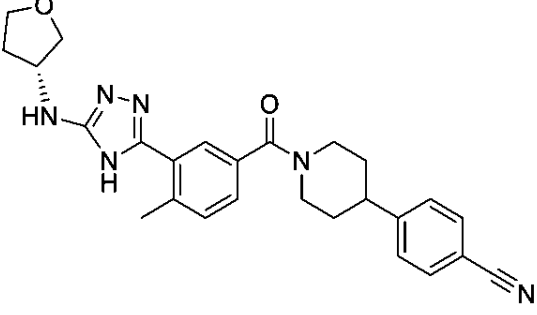
20

30

40

50

【化 1 8 2 7】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
276	(S) - 4 - (1 - (4 - メ チル - 3 - (5 - ((テトラヒ ドロフラン - 3 - イル) アミ ノ) - 4 H - 1, 2, 4 - ト リアゾール - 3 - イル) ベン ゾイル) ピペリ ジン - 4 - イ ル) ベンゾニト リル		211 [457 (M+H) ⁺]
277	(R) - 4 - (1 - (4 - メ チル - 3 - (5 - ((テトラヒ ドロフラン - 3 - イル) アミ ノ) - 4 H - 1, 2, 4 - ト リアゾール - 3 - イル) ベン ゾイル) ピペリ ジン - 4 - イ ル) ベンゾニト リル		211 [457 (M+H) ⁺]

10

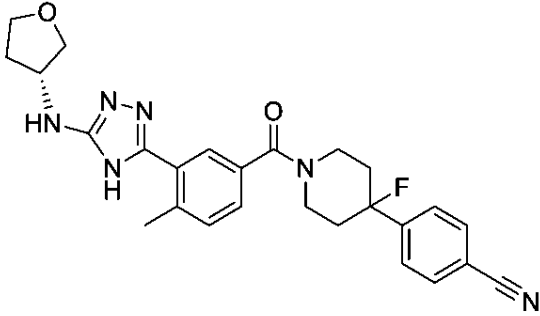
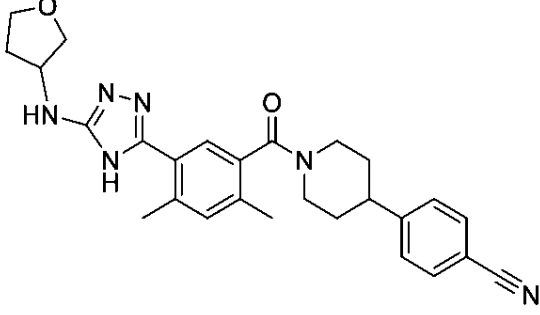
20

30

40

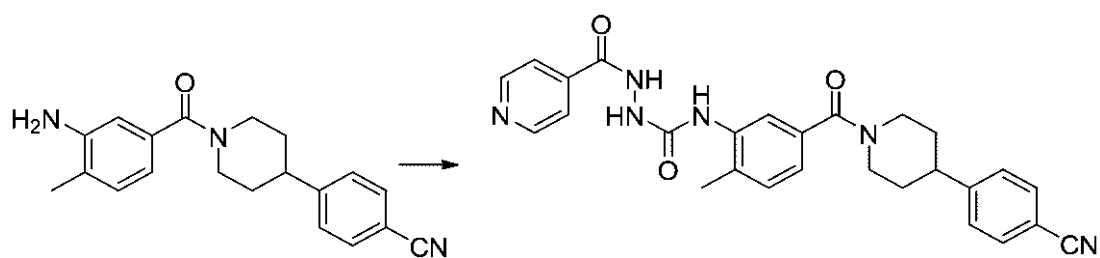
50

【化 1 8 2 8】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
278	(R) - 4 - (4 - フルオ ロ - 1 - (4 - メチル - 3 - (5 - ((テト ラヒドロフラ ン - 3 - イル) アミノ) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ベ ンゾイル) ピペ リジン - 4 - イ ル) ベンゾニ トリル		211 [475 (M+H) ⁺]
279	4 - (1 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (5 - (テトラヒド ロフラン - 3 - イル) アミ ノ) - 4 H - 1, 2, 4 - ト リアゾール - 3 - イル) ベ ンゾイル) ピ ペリジン - 4 - イル) ベ ンゾニトリ ル		211 [471 (M+H) ⁺]

【1 4 3 9】

【化 1 8 2 9】



10

20

30

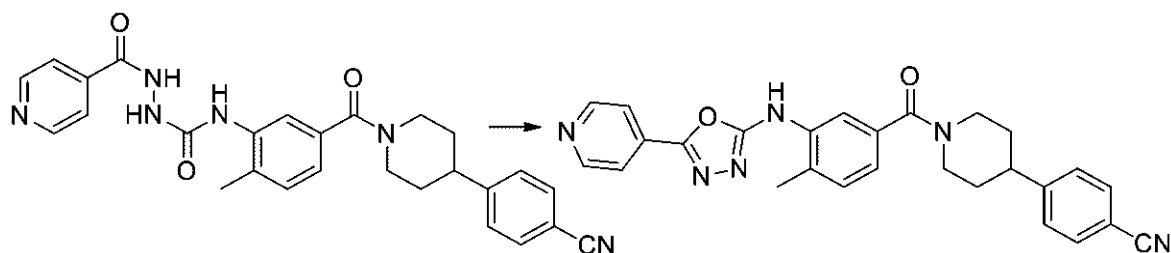
40

50

化合物 280.1. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-イソニコチノイルヒドラジンカルボキサミド。DCM (5 ml) 中の 4-(1-(3-アミノ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル (化合物 121.1, 0.1 g, 0.31 mmol) 及びトリエチルアミン (0.09 ml, 0.62 mmol) の溶液を 0℃で DCM (5 ml) 中のホスゲン (トルエン中 20%, 0.31 ml, 0.62 mmol) の溶液に添加した。得られた反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した後、全ての溶媒を減圧下で除去した。残留物を高真空下で 30 分間乾燥させ、その後、EtOH (5 ml) に再び溶解させた。イソニコチノヒドラジド (0.05 g, 0.34 mmol) を添加した。混合物を 80℃で一晩加熱した。エタノールを除去し、分取 TLC (DCM 中 10% MeOH) を用いて残留物を精製して、生成物を薄褐色固体として得た。収率: 0.14 g, 93%。m/z (ES+) 483.2 (M+H)⁺.

【1440】

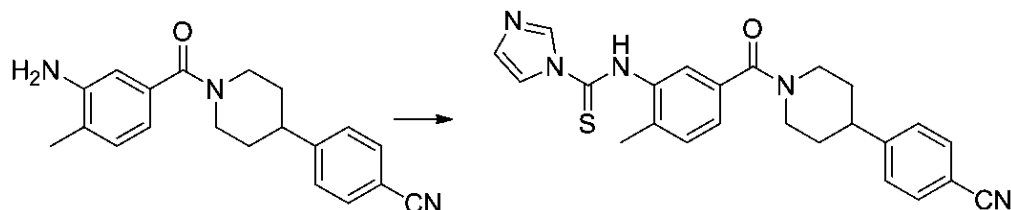
【化1830】



化合物 280.4-(1-(4-メチル-3-(5-(ピリジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DCM (10 ml) 中の N-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-2-イソニコチノイルヒドラジンカルボキサミド (化合物 280.1, 0.14 g, 0.29 mmol) 及び PPh₃ (0.09 g, 0.35 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (0.061 ml, 0.43 mmol)、続いて CCl₄ (0.08 ml, 0.87 mmol) を添加した。混合物を 3 時間、還流させた。TLC 及び LCMS は、反応が完了したことを示した。混合物を室温に冷却し、DCM (100 ml) で希釈し、水 (20 ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、分取 TLC (CH₂Cl₂ 中 5% MeOH) を用いて精製して、54 mg (42%) の白色固体を得た。m/z (ES+) 465.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (br, 1H), 8.77 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95-1.57 (m, 4H).

【1441】

【化1831】

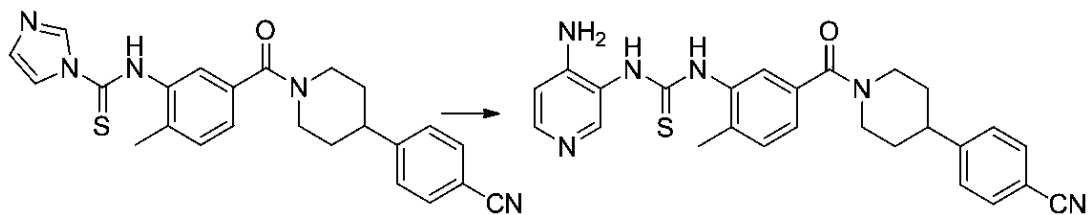


化合物 281.1. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボチオアミド。DMF (3 ml) 中の 4-(1-(3-アミノ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベ

ンゾニトリル (121.1, 0.1 g, 0.32 mmol) の溶液に、1, 1'-チオ-C DI (0.056 g, 0.32 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。その混合物を後処理も精製もせずにワンポットで次の工程に持って行った。 m/z (ESI) 430 (M+H)⁺.

【1442】

【化1832】



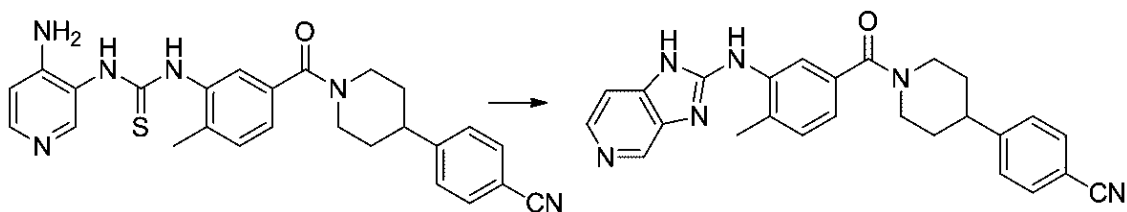
10

化合物281.2. 1-(4-アミノピリジン-3-イル)-3-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)チオ尿素。前の工程から持って来たDMF中のN-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-1-カルボチオアミド (281.1) の溶液に、ピリジン-3, 4-ジアミン (0.034, 0.32 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。その反応物を後処理も精製もせずに次の工程に持って行った。 m/z (ESI) 471 (M+H)⁺.

20

【1443】

【化1833】



30

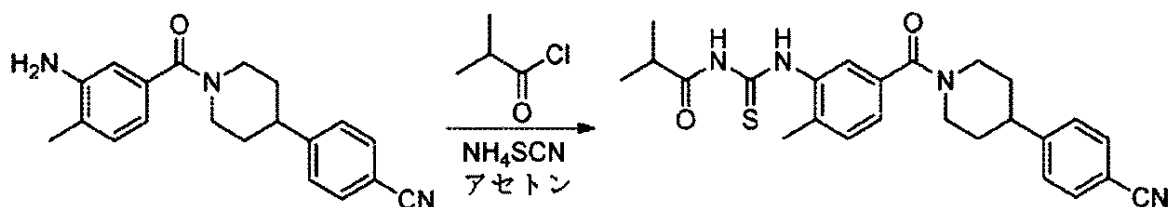
化合物281.4-(1-(3-((1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。前の工程から持って来たDMF中の1-(4-アミノピリジン-3-イル)-3-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)チオ尿素 (281.2) の溶液に、EDCI (0.12 g, 0.64 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。DMFを高真空下で除去し、分取TLC (EtOAc中5% MeOH) を用いて残留物を精製して、76 mg (3工程を通して56%) の白色粉末を得た。 m/z (ESI) 437 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04-3.72 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.97-1.60 (m, 4H).

40

【1444】

50

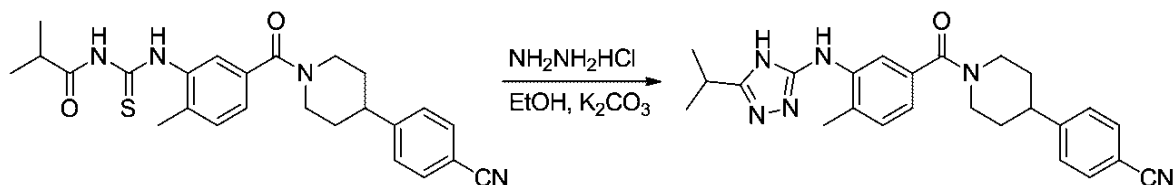
【化 1 8 3 4】



化合物 282.1. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)カルバモチオイル)イソブチルアミド。丸底フラスコにアセトン(10mL)中の NH_4SCN (72mg、0.95mmol、2.00当量)の溶液を入れた。アセトン中の2-メチルプロパノイルクロリド(50mg、0.47mmol、1.00当量)の溶液を25℃で一滴ずつ添加し(5mL)、反応物を油浴の中で一晩、40℃で撹拌した。これに、25℃で4-(1-(3-アミノ-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物121.1、150mg、0.42mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を2時間、25℃で撹拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を100mLの酢酸エチルで希釈した。有機層を2×30mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、150mg(64%)の表題化合物を褐色油状物として得た。

【1445】

【化 1 8 3 5】



化合物 282.4-(1-(3-(5-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。10mLの密封管にエタノール(3mL)中のN-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)カルバモチオイル)イソブチルアミド(化合物282.1、200mg、0.40mmol、1.00当量、90%)の溶液を入れた。 $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{HCl}$ (234mg、2.23mmol、5.00当量)及び炭酸カリウム(185mg、1.34mmol、3.00当量)を反応物に添加した。得られた溶液をブラストシールドの後ろで油浴の中で一晩、80℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルと水との間に分割した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物(約50mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-006(Waters))：カラム、SunFire Prep C18、5um、19*150mm；移動相、0.05%TFAを含む水と CH_3CN (5.0% CH_3CN を2分間維持、1分間で30.0%に上昇、12分間で60.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇)；検出器、UV254/220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、10.3mg(6%)の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 429 (M+H)⁺。

【1446】

化合物280、121、281及び282の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作、容易に入手できる出発材料及び手順を用いて、次の表中の化合物を調製した。

10

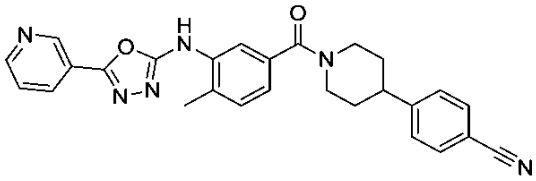
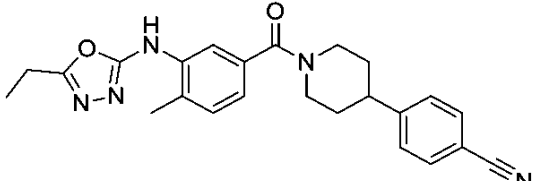
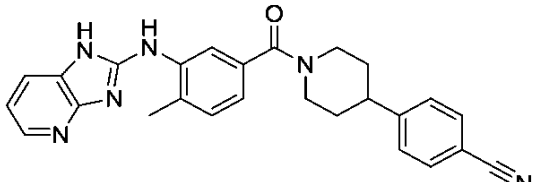
20

30

40

50

【化 1 8 3 6】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
283	4-((1-(4-メチル-3-((5-(ピリジン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		280 [465 (M+H) ⁺]
284	4-((1-(3-((5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アミノ)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		280 [416 (M+H) ⁺]
285	4-((1-(3-((1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		281 [437 (M+H) ⁺]

10

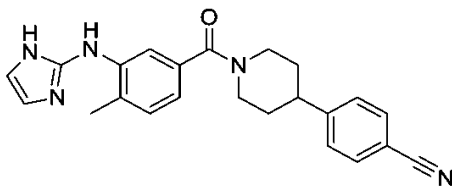
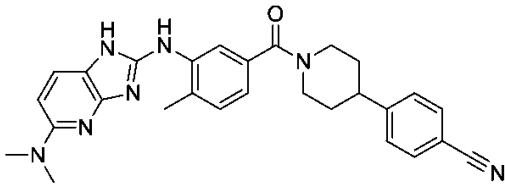
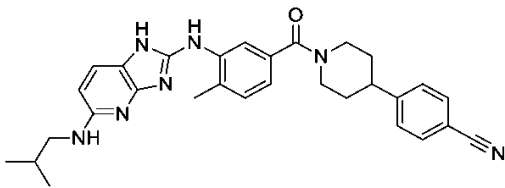
20

30

40

50

【化 1 8 3 7】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
286	4-((1-(3-((1H-イミダゾール-2-イル)アミノ)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		281 [386 (M+H) ⁺]
287	4-((1-(3-((5-(ジメチルアミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		281 [480 (M+H) ⁺]
288	4-((1-(3-((5-(イソブチルアミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		281 [508 (M+H) ⁺]

10

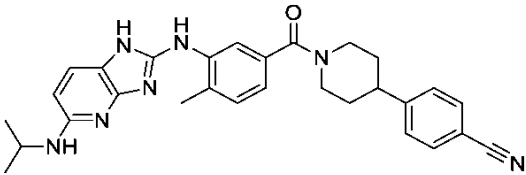
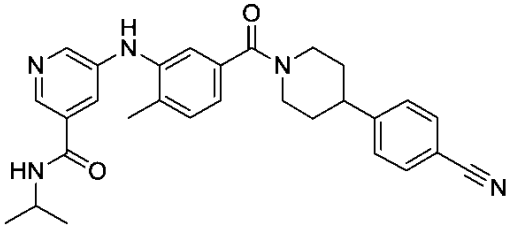
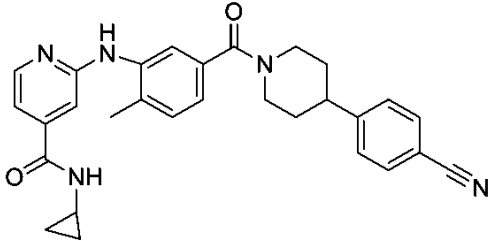
20

30

40

50

【化 1 8 3 8】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
289	4-((1-(3-((5-(イソプロピルアミノ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル)アミノ)-4-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル		281 [494 (M+H) ⁺]
290	5-((5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)アミノ)-N-イソプロピルニコチンアミド		121 [482 (M+H) ⁺]
291	2-((5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)アミノ)-N-シクロプロピルイソニコチンアミド		121 [480 (M+H) ⁺]

10

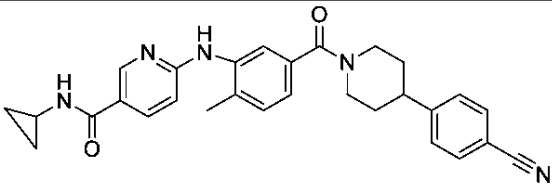
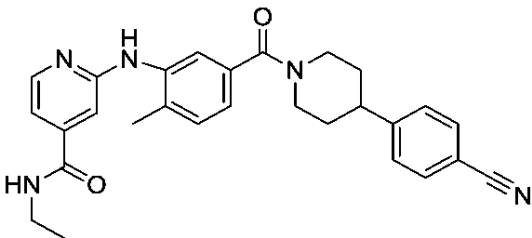
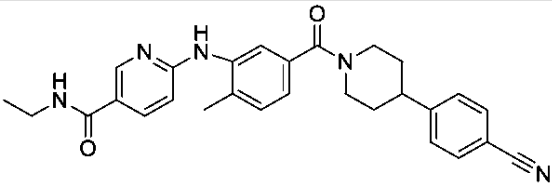
20

30

40

50

【化 1 8 3 9】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
292	6-((5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)アミノ)-N-シクロプロピルニコチンアミド		121 [480 (M+H) ⁺]
293	2-((5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)アミノ)-N-エチルisonicotinamide		121 [468 (M+H) ⁺]
294	6-((5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)アミノ)-N-エチルニコチンアミド		121 [468 (M+H) ⁺]

10

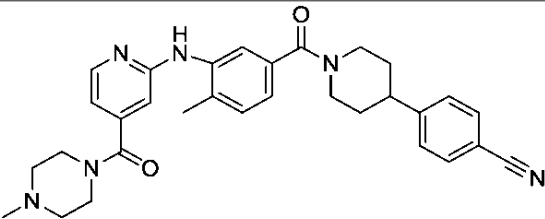
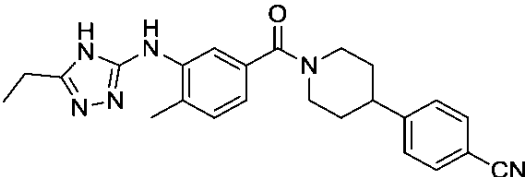
20

30

40

50

【化 1 8 4 0】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
295	4 - (1 - (4 -メチル-3 - (4 - (4 -メ チルピペラジ ン-1 -カルボ ニル) ピリジ ン-2 -イル) ア ミノ) ベンゾ イル) ピペリ ジン-4 -イル) ベ ンゾ ニトリル		121 [523 (M+H) ⁺]
296	4 - (1 - (3 -((5 -エチ ル-4 H-1, 2, 4 -トリアゾ ール-3 -イル) アミノ) -4 - メチルベンゾ イル) ピペリ ジン-4 -イル) ベ ンゾ ニトリル		282 [415 (M+H) ⁺]

【1 4 4 7】

化合物 2 6、4 3、4 8、5 0、5 1、6 4 及び 8 0 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作、容易に入手できる出発材料及び手順を用いて、次の表中の化合物を調製した。

10

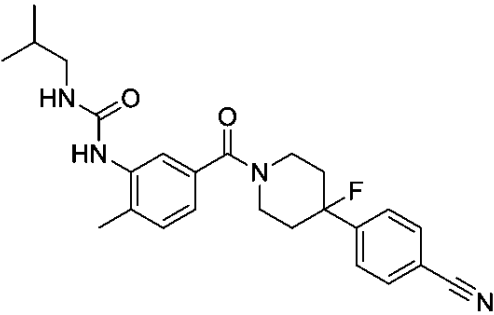
20

30

40

50

【化 1 8 4 1】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES ⁺)]
297	1 - (5 - (4 - (4 -シアノフ ェニル) - 4 - フルオロピペリ ジン - 1 -カル ボニル) - 2 - メチルフェニ ル) - 3 -イソ ブチル尿素		64 [437 (M+H) ⁺]

10

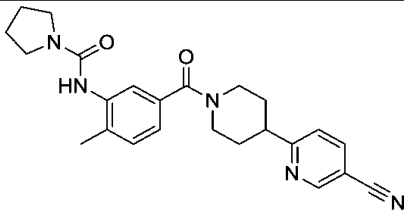
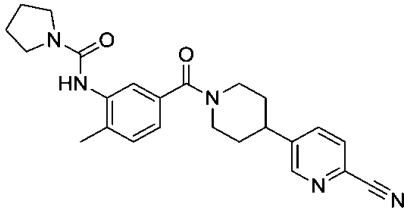
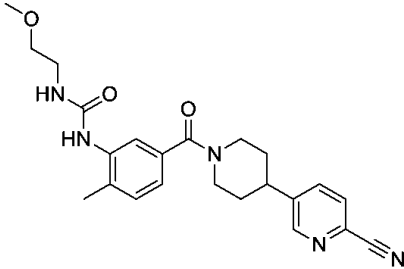
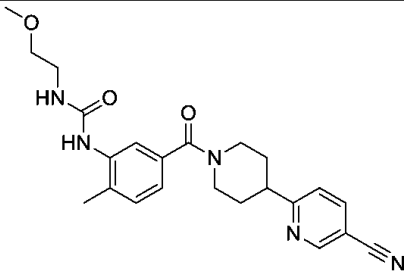
20

30

40

50

【化 1 8 4 2】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
298	N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド		50 及び 64 [418 (M+H) +]
299	N-(5-(4-(6-シアノピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド		51 及び 64 [418 (M+H) +]
300	1-(5-(4-(6-シアノピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)尿素		51 及び 64 [422 (M+H) +]
301	1-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)尿素		50 及び 64 [422 (M+H) +]

10

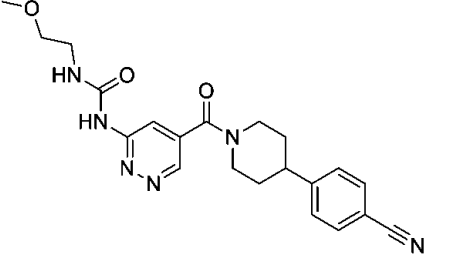
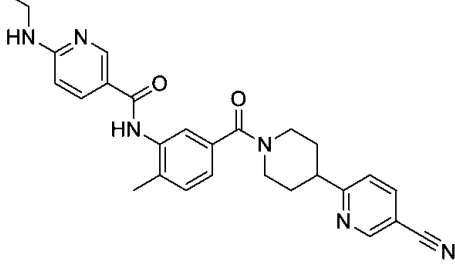
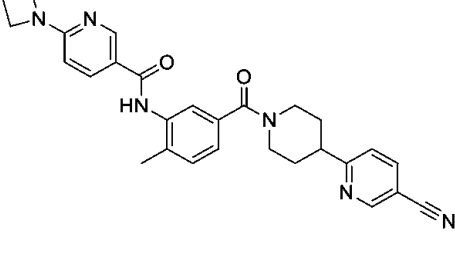
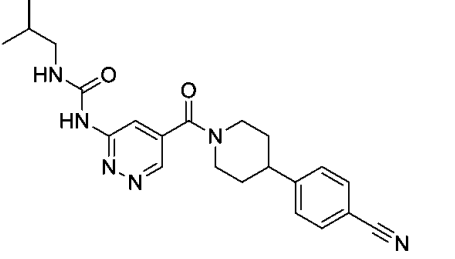
20

30

40

50

【化 1 8 4 3】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同様の調製法 [m/z (ES+)]
302	1-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリダジン-3-イル)-3-(2-メトキシエチル)尿素		64 [409 (M+H) ⁺]
303	N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-6-(エチルアミノ)ニコチンアミド		50 [469 (M+H) ⁺]
304	6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ニコチンアミド		50 [481 (M+H) ⁺]
305	1-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)ピリダジン-3-イル)-3-イソブチル尿素		64 [407 (M+H) ⁺]

10

20

30

40

50

【化 1 8 4 4】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
306	1-(5-(4-(5-シアノピ リジン-2-イ ル)ピペリジ ン-1-カルボ ニル)-2-メチ ルフェニル)- 3-イソプロピ ル尿素		50 及び 64 [406 (M+H) ⁺]
307	1-(5-(4-(5-シアノピ リジン-2-イ ル)ピペリジ ン-1-カルボ ニル)-2-メチ ルフェニル)- 3-シクロブチ ル尿素		50 及び 64 [418 (M+H) ⁺]
308	1-(5-(4-(5-シアノピ リジン-2-イ ル)ピペリジ ン-1-カルボ ニル)-2-メチ ルフェニル)- 3-シクロペン チル尿素		50 及び 64 [432 (M+H) ⁺]
309	1-(5-(4-(5-シアノピ リジン-2-イ ル)ピペリジ ン-1-カルボ ニル)-2-メチ ルフェニル)- 3-(オキセタ ン-3-イル) 尿素		50 及び 64 [420 (M+H) ⁺]

10

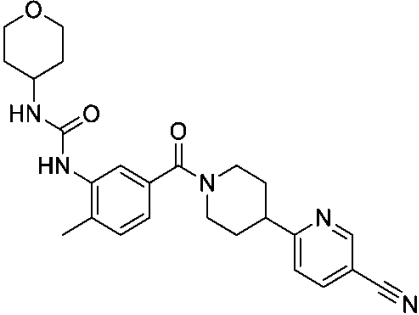
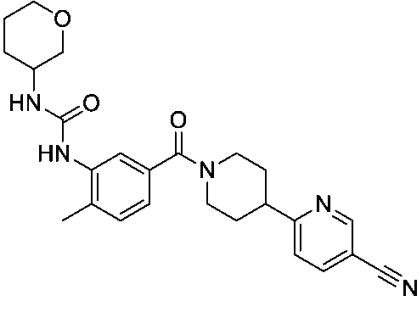
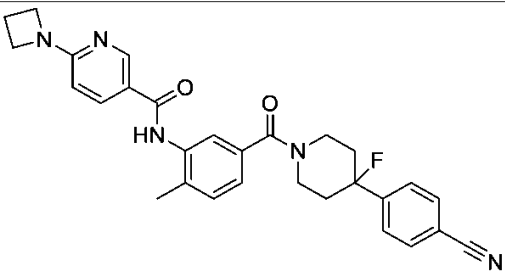
20

30

40

50

【化 1 8 4 5】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
310	1-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)尿素		50 及び 64 [448 (M+H) ⁺]
311	1-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)尿素		50 及び 64 [448 (M+H) ⁺]
312	6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ニコチンアミド		4 3 [498 (M+H) ⁺]

10

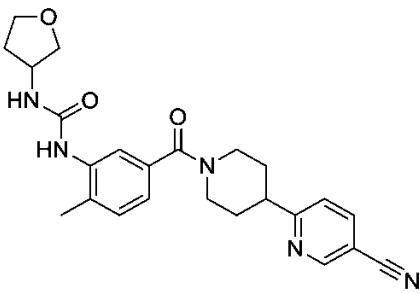
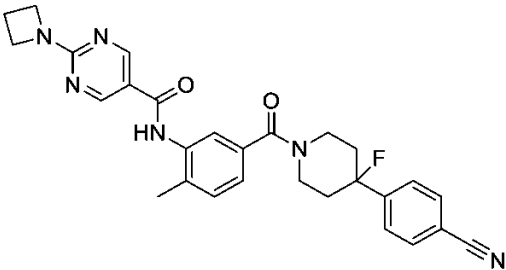
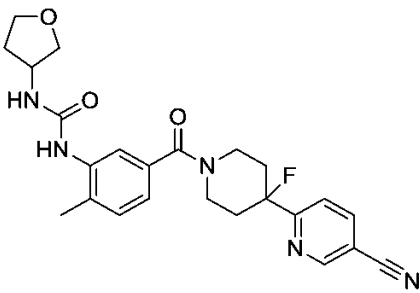
20

30

40

50

【化 1 8 4 6】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
313	1-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		50 及び 64 [434 (M+H) ⁺]
314	2-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド		43 [499 (M+H) ⁺]
315	1-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		26 及び 64 [452 (M+H) ⁺]

10

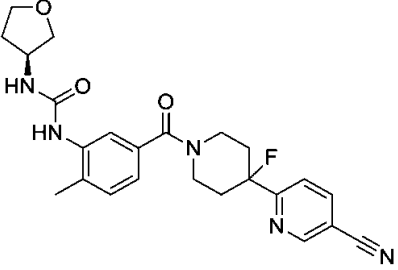
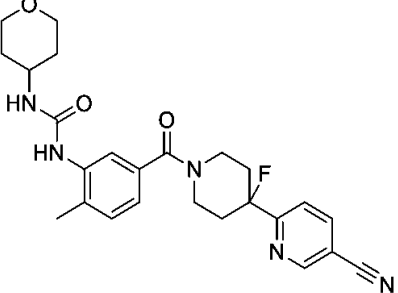
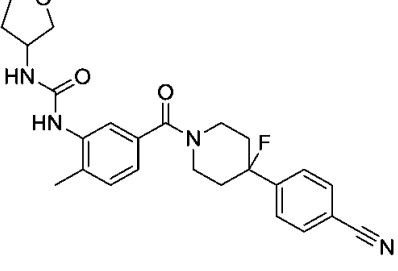
20

30

40

50

【化 1 8 4 7】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同様の調製法
316	(S)-1-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		26 及び 64 [452 (M+H) ⁺]
317	1-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)尿素		26 及び 64 [466 (M+H) ⁺]
318	1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		64 [451 (M+H) ⁺]

10

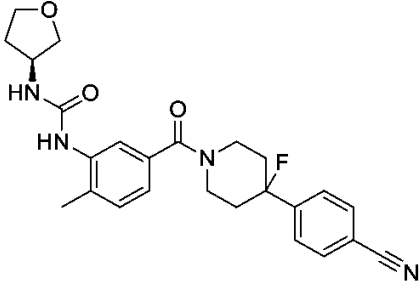
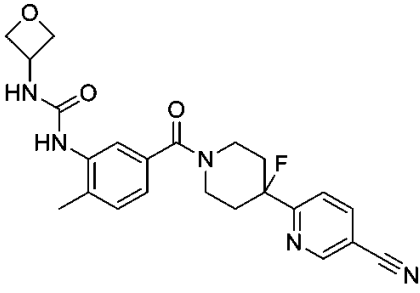
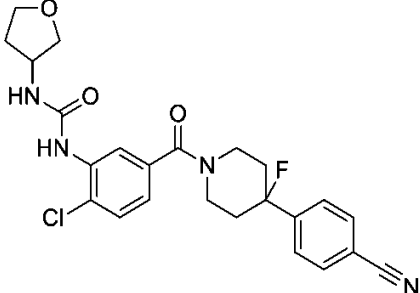
20

30

40

50

【化 1 8 4 8】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
319	(S)-1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		64 [451 (M+H) ⁺]
320	1-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(オキセタン-3-イル)尿素		26 及び 64 [438 (M+H) ⁺]
321	1-(2-クロロ-5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		26 及び 64 [471 (M+H) ⁺]

10

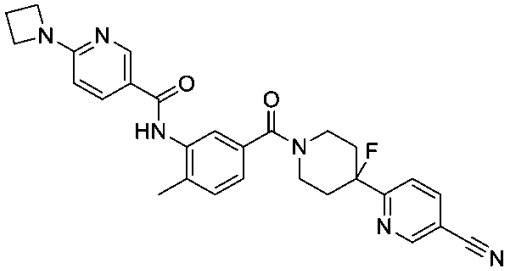
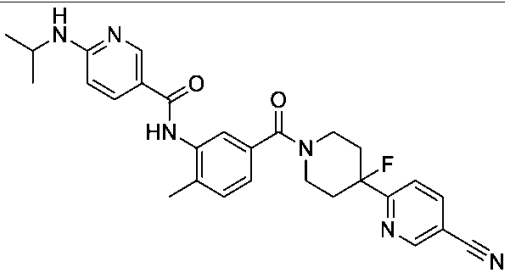
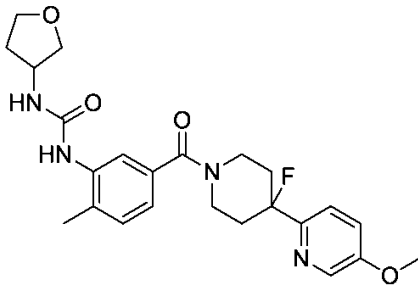
20

30

40

50

【化 1 8 4 9】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
322	6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)ニコチンアミド		26 及び 43 [499 (M+H) ⁺]
323	N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド		26 及び 43 [501 (M+H) ⁺]
324	1-(5-(4-フルオロ-4-(5-メトキシピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		1、11 及び 64 [457 (M+H) ⁺]

10

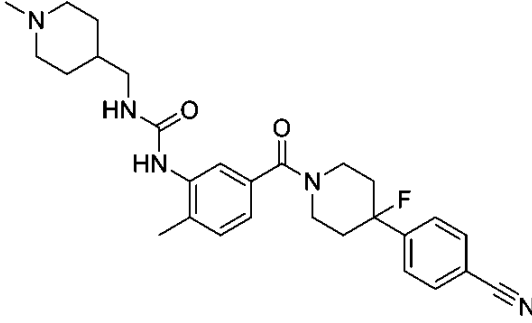
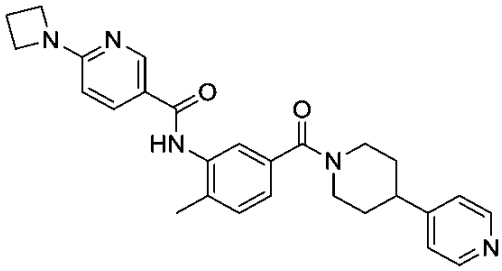
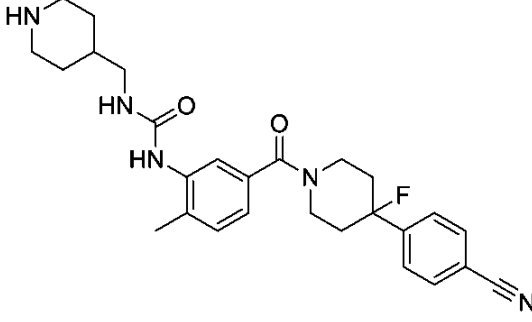
20

30

40

50

【化 1 8 5 0】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同様の調製法 [m/z (ES+)]
325	1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)尿素		64 [492 (M+H) ⁺]
326	6-(アゼチジン-1-イル)-N-(2-メチル-5-(4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)ニコチンアミド		43 [492 (M+H) ⁺]
327	1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(ピペリジン-4-イルメチル)尿素		64 [492 (M+H) ⁺]

10

20

30

40

50

【化 1 8 5 1】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
328	6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-フルオロフェニル)ニコチンアミド		43 [502 (M+H) ⁺]
329	3-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-1-メチル尿素		64 [453 (M+H) ⁺]
330	6-(アゼチジン-1-イル)-N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ニコチンアミド		43 [552 (M+H) ⁺]

10

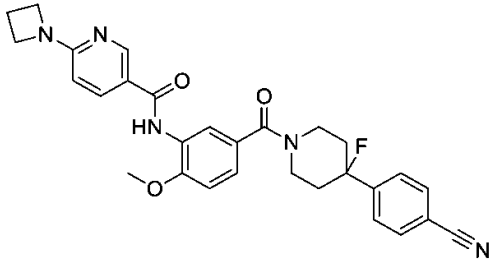
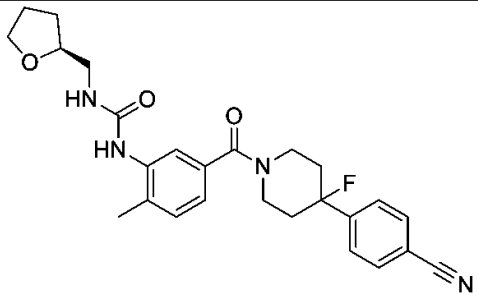
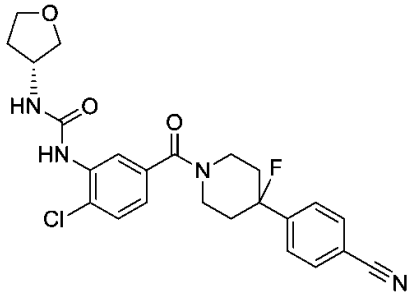
20

30

40

50

【化 1 8 5 2】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
331	6- (アゼチジン-1-イル) -N-(5-(4- (4-シアノ フェニル)-4- フルオロピ ペリジン-1- カルボニル)-2- メトキシフェ ニル) ニコチン アミド		43 [514 (M+H) +]
332	(S)-1-(5- (4-(4-シ アノフェニル) -4-フルオロ ピペリジン-1- カルボニル)- 2-メチルフェ ニル)-3- (テトラヒド ロフラン-2- イル) メチル) 尿 素		64 [465 (M+H) +]
333	(R)-1-(2- クロロ-5- (4-(4-シ アノフェニル) -4-フルオロ ピペリジン-1- カルボニル) フェニル)-3- (テトラヒド ロフラン-3- イル) 尿素		64 [471 (M+H) +]

10

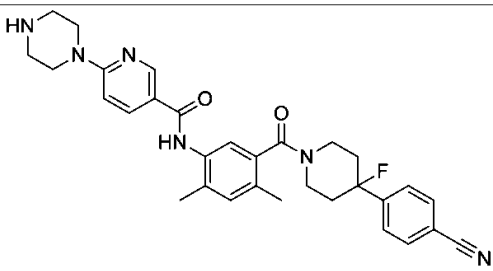
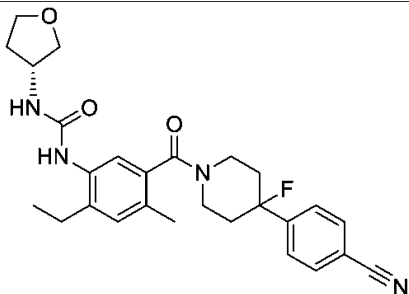
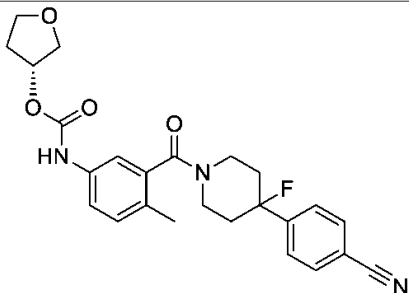
20

30

40

50

【化 1 8 5 3】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同様の調製法 [m/z (ES+)]
334	N-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-(ピペラジン-1-イル)ニコチンアミド		43 [541 (M+H) ⁺]
335	(R)-1-(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2-エチル-4-メチルフェニル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		64 [479 (M+H) ⁺]
336	(R)-テトラヒドロフラン-3-イル(3-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-4-メチルフェニル)カルバマート		80 [452 (M+H) ⁺]

10

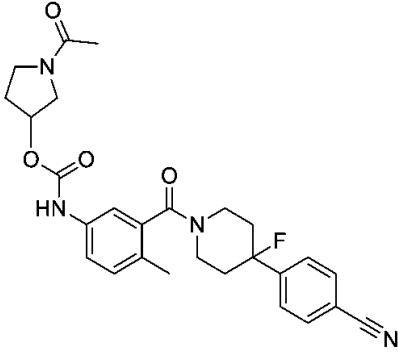
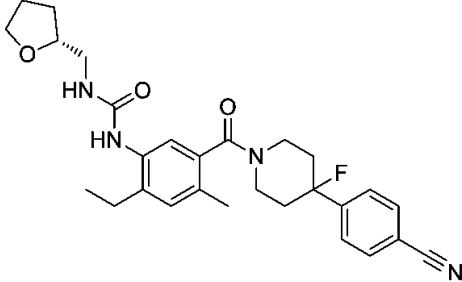
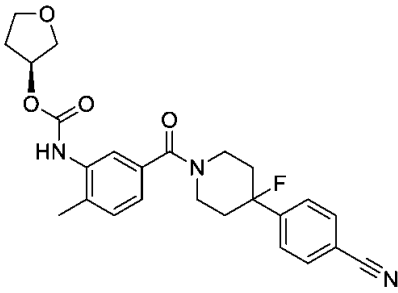
20

30

40

50

【化 1 8 5 4】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
337	1-アセチルピ ロリジン-3- イル(3-(4- (4-シアノフ ェニル)-4- フルオロピペリ ジン-1-カル ボニル)-4- メチルフェニ ル)カルバマ ート		80 [493 (M+H) +]
338	(R)-1-(5- (4-(4-シ アノフェニル) -4-フルオロ ピペリジン-1 -カルボニル) -2-エチルー 4-メチルフェ ニル)-3- (テトラヒド ロフラン-2- イル)メチル)尿 素		64 [493 (M+H) +]
339	(S)-テトラ ヒドロフラン- 3-イル(5- (4-(4-シ アノフェニル) -4-フルオロ ピペリジン-1 -カルボニル) -2-メチルフ ェニル)カルバ マート		80 [452 (M+H) +]

10

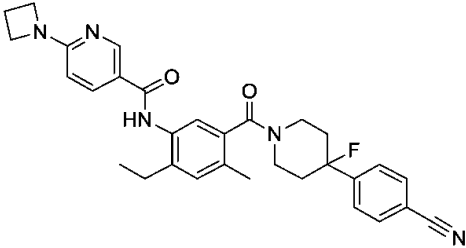
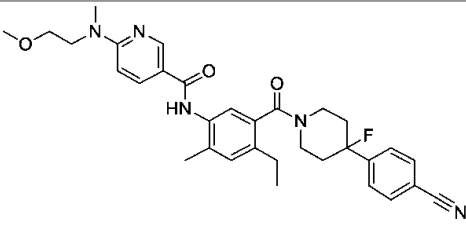
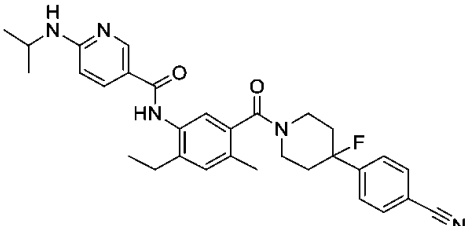
20

30

40

50

【化 1 8 5 5】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
340	6 - (アゼチジ ン - 1 - イル) - N - (5 - (4 - (4 - シアノ フェニル) - 4 - フルオロピペ リジン - 1 - カ ルボニル) - 2 - エチル - 4 - メチルフェニ ル) ニコチンア ミド		43 [526 (M+H) +]
341	N - (5 - (4 - (4 - シアノフ ェニル) - 4 - フルオロピペ リジン - 1 - カ ルボニル) - 4 - エチル - 2 - メ チルフェニル) - 6 - ((2 - メ トキシエチル) (メチル) アミ ノ) ニコチンア ミド		43 及び 48 [558 (M+H) +]
342	N - (5 - (4 - (4 - シアノフ ェニル) - 4 - フルオロピペ リジン - 1 - カ ルボニル) - 2 - エチル - 4 - メ チルフェニル) - 6 - (イソプ ロピルアミノ) ニコチンアミド		43 [528 (M+H) +]

10

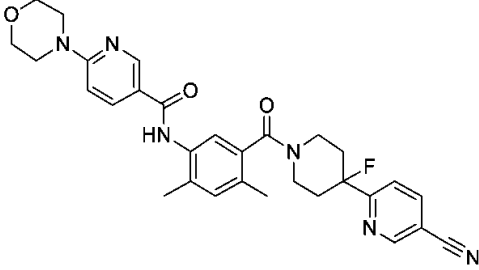
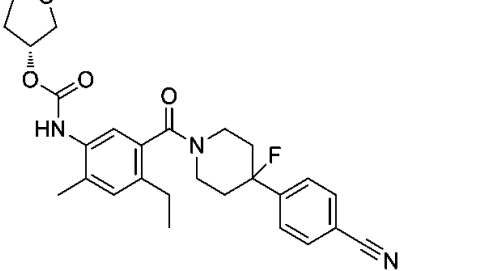
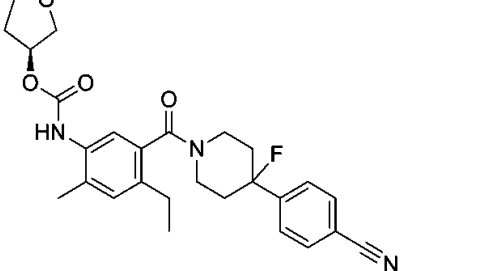
20

30

40

50

【化 1 8 5 6】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同様の調製法 [m/z (ES ⁺)]
343	N-(5-(4-(5-シアノピリジン-2-イル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-モルホリノニコチンアミド		26 及び 43 [543 (M+H) ⁺]
344	(R)-テトラヒドロフラン-3-イル(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチルフェニル)カルバマート		48 及び 80 [480 (M+H) ⁺]
345	(S)-テトラヒドロフラン-3-イル(5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-4-エチル-2-メチルフェニル)カルバマート		48 及び 80 [480 (M+H) ⁺]

10

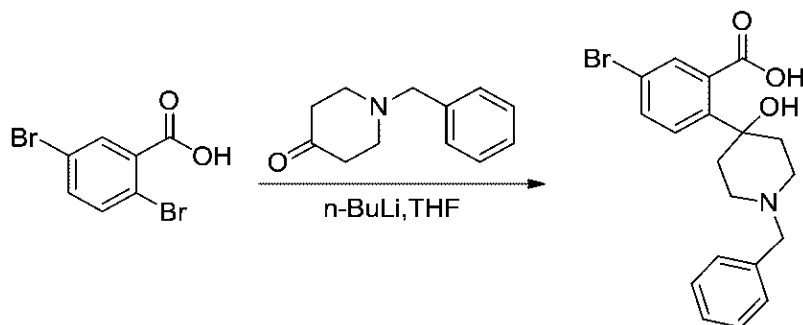
20

30

40

50

【化 1 8 5 7】



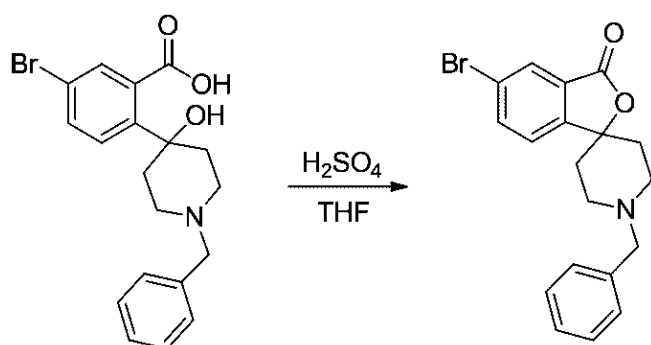
10

化合物 346.1. 1'-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-5-ブromo安息香酸。窒素下、 -78°C でTHF/Et₂O (450/50 mL)中の2,5-ジブromo安息香酸 (27.8 g、100 mmol、1.00 当量)の攪拌溶液に、n-BuLi (2.5 M) (88 mL、2.20 当量)を一滴ずつ添加した。 -78°C で2時間後、1-ベンジルピペリジン-4-オン (26.5 g、140 mmol、1.40 当量)を添加した。得られた溶液を0.5時間、 -78°C で攪拌し、その後、室温に温め、一晚攪拌した。200 mLの水の添加により反応を注意深く失活させた。混合物のpHを塩化水素 (水溶液、2 M)で2~3に調整した。水性相を3×500 mLの酢酸エチル、そして3×500 mLのテトラヒドロフランで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、38.9 g (粗製)の表題化合物を黄色固体として得た。

20

【1 4 4 8】

【化 1 8 5 8】



30

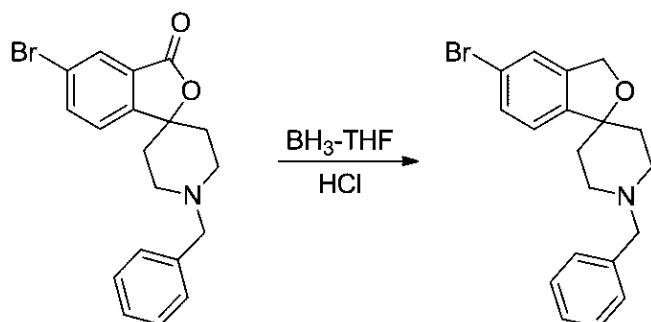
化合物 346.2. 1'-ベンジル-5-ブromo-3H-スピロ [イソベンゾフラン-1, 4'-ピペリジン]-3-オン。丸底フラスコにテトラヒドロフラン (800 mL)中の粗製化合物 346.1 (38.9 g、100 mmol、1.00 当量)の溶液を入れた。これに硫酸 (8 mL)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を油浴の中で一晚、還流させながら攪拌した。溶液のpH値をLiOH (飽和水溶液)でゆっくりと10に調整した。水性相を3×500 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:8~1:5)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、8.00 g (22%)の表題化合物を白色固体として得た。

40

【1 4 4 9】

50

【化1859】



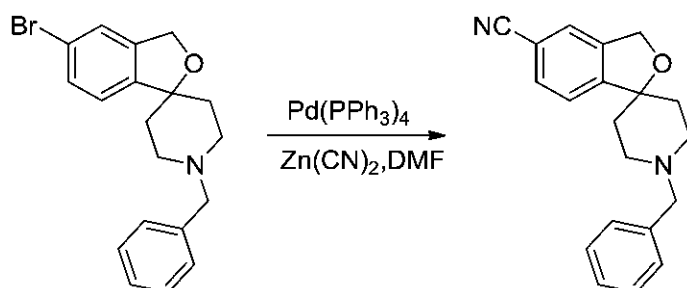
10

化合物346.3. 1'-ベンジル-5-ブロモ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]。窒素下、 -10°C でテトラヒドロフラン(150mL)中の化合物346.2(10.0g、26.9mmol、1.00当量)の溶液に、 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (135mL、5.00当量)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を30分間、室温で攪拌し、その後、還流温度で一晩加熱した。 -10°C に冷却した後、塩化水素(水溶液、6M、60mL)を -10°C で一滴ずつ添加した。得られた溶液を油浴の中で5時間、加熱して還流させた。反応混合物を冷却し、溶液のpHを水酸化カリウム(水溶液、1M)で10に調整した。水性相を $2 \times 200\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を $2 \times 300\text{mL}$ のブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、15.0g(粗製)の表題化合物を黄色油状物として得た。

20

【1450】

【化1860】



30

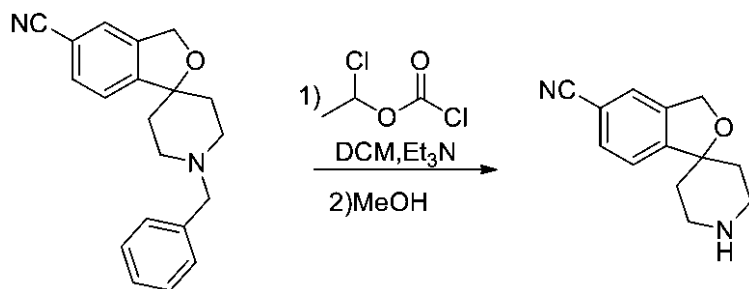
化合物346.4. 1'-ベンジル-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-5-カルボニトリル。パージして窒素の不活性雰囲気維持した三つ口丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(150mL)中の化合物346.3(12.0g、33.6mmol、1.00当量)の溶液を入れた。 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4.50g、38.5mmol、1.14当量)及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.00g)を反応物に添加した。得られた溶液を油浴の中で一晩、 90°C で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、その後、200mLの FeSO_4 (飽和水溶液)で失活させ、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を激しく攪拌し、その後、セライトに通して濾過し、1M FeSO_4 、水、そして酢酸エチルで洗浄した。層を分離し、水性相を $2 \times 200\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を $2 \times 100\text{mL}$ の塩化ナトリウム(飽和水溶液)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、石油エーテル/酢酸エチル(10:1~5:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、9.12g(89%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

40

【1451】

50

【化 1 8 6 1】



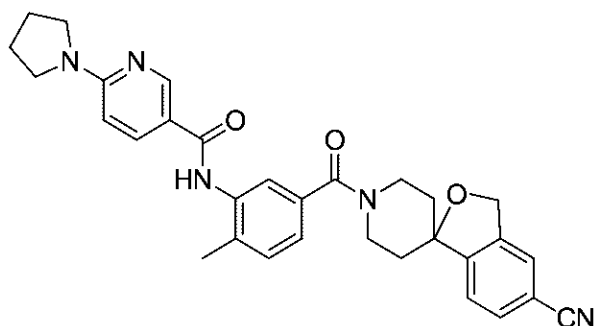
10

化合物 346. 5. 3H-スピロ [イソベンゾフラン-1, 4'-ピペリジン] -5-カルボニトリル。0℃で DCE (150 mL) 中の 346. 4 (9.12 g、30.0 mmol、1.00 当量) の溶液に、クロロギ酸 1-クロロエチル (8.52 g、60.0 mmol、2.00 当量) を一滴ずつ添加した。周囲温度で 30 分間撹拌した後、トリエチルアミン (9.09 g、3.00 当量) を混合物に注意深く添加した。得られた溶液を油浴の中で 2 時間、加熱して還流させ、その後、減圧下で濃縮した。残留物を 100 mL のメタノールに溶解させ、その後、油浴の中で 1 時間、加熱して還流させた。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 (100 mL) に溶かした。混合物の pH を水酸化ナトリウム (水溶液、1 M) で 10 に調整した。水性相を 3 × 200 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 2 × 100 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/メタノール (100:0~3:1) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、3.50 g (46%) の表題化合物を黄色固体として得た。

20

【1452】

【化 1 8 6 2】

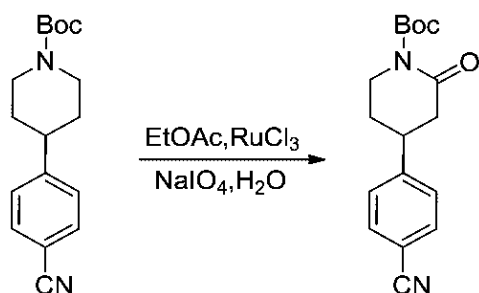


30

化合物 346. N-(5-(5-シアノ-3H-スピロ [イソベンゾフラン-1, 4'-ピペリジン] -1'-イルカルボニル)-2-メチルフェニル)-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド。化合物 43 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 11. 2 の代わりに化合物 346. 5 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 522 (M+H)⁺。

【1453】

【化 1 8 6 3】



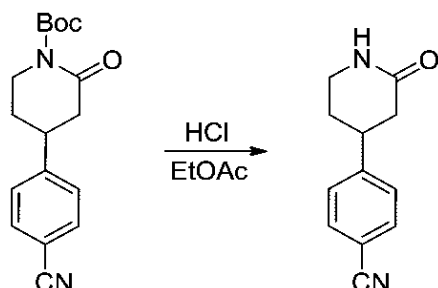
40

50

化合物 347.1. 4-(4-シアノフェニル)-2-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル。丸底フラスコに酢酸エチル (5 mL) 中の 4-(4-シアノフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 1.4、515 mg、1.80 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。水 (5 mL) 中の NaIO_4 (963 mg、4.50 mmol、2.50 当量) 及び RuCl_3 (74.7 mg、0.36 mmol、0.20 当量) の溶液を注意深く添加した。得られた混合物を一晩、室温で撹拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を 2×20 mL の水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、432 mg (80%) の表題化合物を薄黄色油状物を得た。

【1454】

【化1864】

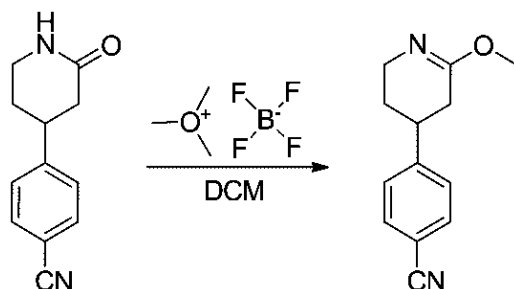


10

化合物 347.2. 4-(2-オキソピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。丸底フラスコに酢酸エチル (10 mL) 中の化合物 347.1 (432 mg、1.44 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。溶液を塩化水素ガスでバブリングし、得られた混合物を 0.5 時間、室温で撹拌した。固体を濾過によって収集し、その後、50 mL の酢酸エチルに溶解させた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、254 mg (88%) の表題化合物を白色固体として得た。

【1455】

【化1865】

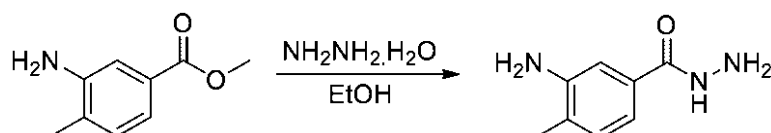


30

化合物 347.3. 4-(6-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンゾニトリル。丸底フラスコにジクロロメタン (10 mL) 中の 4-(2-オキソピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル (347.2、220 mg、1.10 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。トリメチルオキソニウムテトラフルオロボウ酸塩 (244.2 mg、1.65 mmol、1.50 当量) をゆっくりと添加し、得られた混合物を 2 時間、室温で撹拌した。pH を炭酸水素ナトリウム (水溶液) で注意深く 8 に調整した。有機層を 2×20 mL の H_2O で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、212 mg (90%) の表題化合物を白色固体として得た。

【1456】

【化1866】

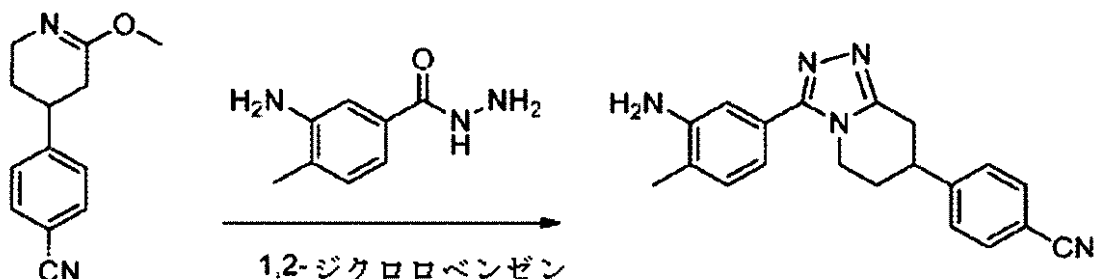


50

化合物 347. 4. 3-アミノ-4-メチルベンゾヒドラジド。丸底フラスコにエタノール (100 mL) 中の 3-アミノ-4-メチル安息香酸メチル (6.60 g、40.0 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。ヒドラジン水和物 (10.0 g、200 mmol、5.00 当量) を反応に添加した。得られた溶液を油浴の中で 2 時間、100 °C で撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水と酢酸エチル (20 mL) とで分配した。水性層を 4 × 20 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させて、4.60 g (70%) の表題化合物を褐色固体として得た。

【1457】

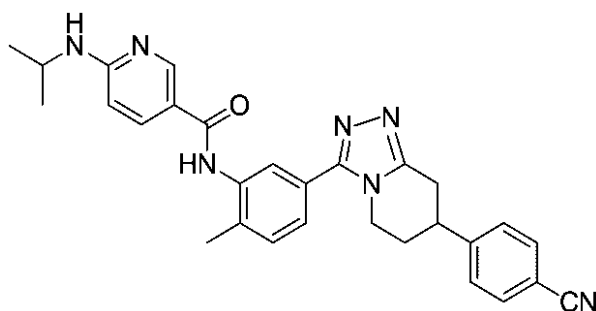
【化1867】



化合物 347. 5. 4-(3-(3-アミノ-4-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-7-イル)ベンゾニトリル。1,2-ジクロロベンゼン (100 mL) 中の 4-(6-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾニトリル (化合物 347. 3、5.00 g、23.36 mmol、1.00 当量) の溶液に、3-アミノ-4-メチルベンゾヒドラジド (化合物 347. 4、4.63 g、28.0 mmol、1.20 当量) を添加した。得られた溶液を油浴の中で一晩、150 °C で撹拌した。周囲温度に冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、ジクロロメタン/メタノール (1:0~100:1) を溶離剤として用いて、得られた混合物を精製して、2.40 g (31%) の表題化合物を白色固体として得た。

【1458】

【化1868】



化合物 347. N-(5-(7-(4-シアノフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド。化合物 43 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物 42. 2 の代わりに化合物 347. 5 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 492 (M+H)⁺。

【1459】

10

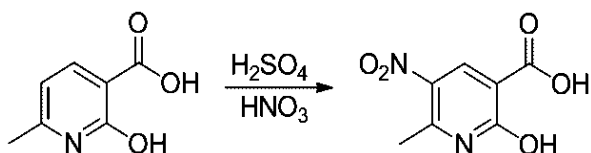
20

30

40

50

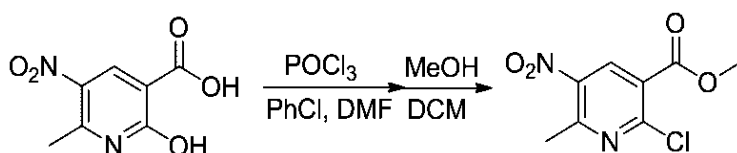
【化1869】



化合物348.1. 2-ヒドロキシ-6-メチル-5-ニトロニコチン酸。0℃で（濃）硫酸（140 mL）中の2-ヒドロキシ-6-メチルニコチン酸（14.0 g、91.5 mmol、1.00当量）の溶液に、（濃）硫酸（10 mL）中のHNO₃（12.0 g、190 mmol、2.00当量）の溶液を一滴ずつ添加した。その後、得られた混合物を2時間、90℃で攪拌し、周囲温度に冷却し、その後、250 mLの氷水で失活させた。結果として生じた固体を濾過によって収集し、オープンの中で減圧下で乾燥させて、15.8 g（87%）の表題化合物を黄色固体として得た。

【1460】

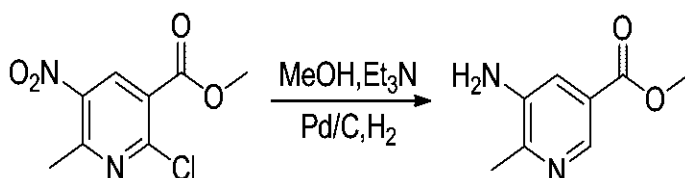
【化1870】



化合物348.2. 2-クロロ-6-メチル-5-ニトロニコチン酸メチル。クロロベンゼン（150 mL）中の2-ヒドロキシ-6-メチル-5-ニトロニコチン酸（化合物348.1、15.0 g、75.8 mmol、1.00当量）の溶液に、ホスホリルトリクロリド（45.0 g、296 mmol、4.00当量）及びN,N-ジメチルホルムアミド（1.5 mL、0.10当量）を注意深く添加した。得られた混合物を2時間、135℃で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を20 mLのDCMに溶解させた。これにメタノール（20 mL）を一滴ずつ添加した。得られた溶液を3時間、25℃で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物に100 mLの水を注意深く添加し、得られた混合物のpHを炭酸水素ナトリウム（水溶液）で8にゆっくり調整した。水性相を2×200 mLの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、17.6 g（粗製）の表題化合物を黄色固体として得た。

【1461】

【化1871】



化合物348.3. 5-アミノ-6-メチルニコチン酸メチル。メタノール（120 mL）中の2-クロロ-6-メチル-5-ニトロニコチン酸メチル（12.8 g、55.5 mmol、1.00当量）の溶液が入っている丸底フラスコを窒素でパージした。トリエチルアミン（15.0 g、149 mmol、2.68当量）及びパラジウム担持炭素（1.30 g）を添加した。フラスコを窒素で更にパージした後、雰囲気を変えて水素に変え、得られた溶液を2日間、室温で、大気圧下で攪拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：50～1：5）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、3.50 g（38%）の表題化合物を黄色固体として得た。

【1462】

10

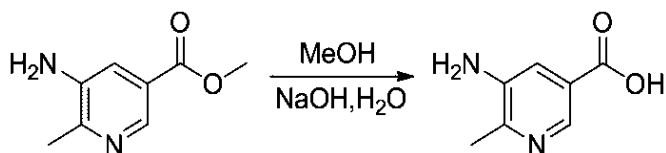
20

30

40

50

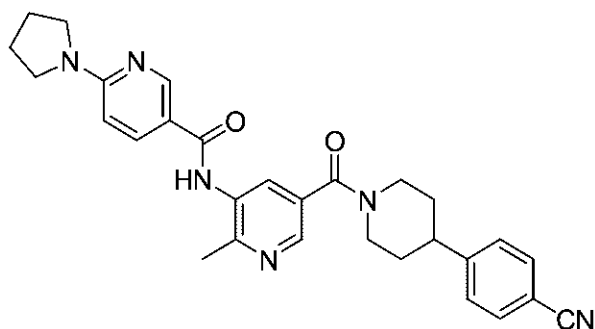
【化1872】



化合物348.4. 5-アミノ-6-メチルニコチン酸。丸底フラスコにMeOH/H₂O (80/200mL)中の5-アミノ-6-メチルニコチン酸メチル(5.00g、30.1mmol、1.00当量)及び水酸化ナトリウム(20g)の溶液に入れた。得られた溶液を一晩、還流させながら加熱した。周囲温度に冷却した後、メタノールを減圧下で除去した。残存水性相のpHを塩化水素水溶液(2M)で4に調整した。その後、得られた混合物を減圧下で濃縮して、5.00g(粗製)の表題化合物を黄色固体として得た。

【1463】

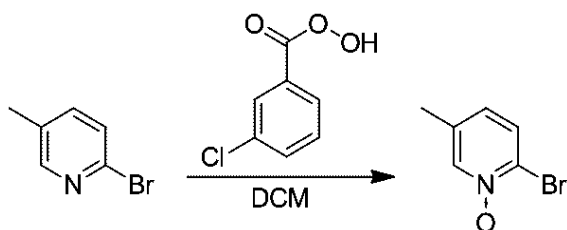
【化1873】



化合物348. N-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-メチルピリジン-3-イル)-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチンアミド。化合物43の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ5-アミノ-2,4-ジメチル安息香酸及び化合物11.2の代わりに化合物348.4及び1.5をそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 495 (M+H)⁺。

【1464】

【化1874】



化合物349. 1.2-ブロモ-5-メチルピリジン1-オキシド。丸底フラスコにジクロロメタン(250mL)中の2-ブロモ-5-メチルピリジン(10.0g、58.1mmol、1.00当量)の溶液を入れた。mCPBA(15.0g、86.9mmol、1.50当量)を室温で数回に分けて添加した。得られた溶液を一晩、30℃で攪拌し、その後、50mLの2N水酸化ナトリウム(水溶液)で希釈した。溶液のpH値を2N水酸化ナトリウム(水溶液)で10に調整した。水性相を3×100mLのジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、11.0g(91%)の2-ブロモ-5-メチルピリジン-1-イウム-1-オラートを黄色固体として得た。

【1465】

10

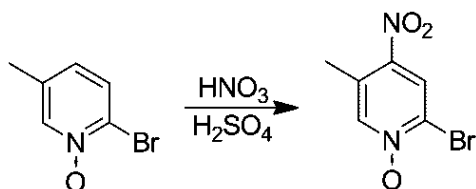
20

30

40

50

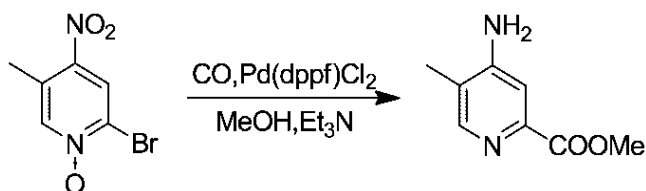
【化 1 8 7 5】



化合物 349.2. 2-ブロモ-5-メチル-4-ニトロピリジン1-オキシド。丸底フラスコに HNO_3 (15 mL)、硫酸 (20 mL) を入れた。これに、化合物 349.1 (11.0 g、52.7 mmol、1.00 当量、90%) を室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を一晩、100℃で攪拌し、その後、周囲温度に冷却し、50 mL の氷水で失活させた。pH を水酸化ナトリウム (水溶液 2 M) で 2~3 にゆっくり調整し、得られた混合物を 3×50 mL のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル (1:2) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、3.00 g (23%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【1 4 6 6】

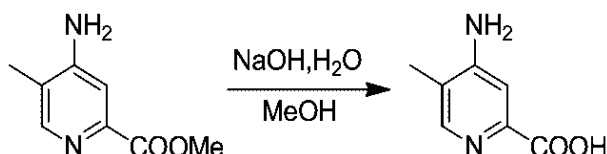
【化 1 8 7 6】



化合物 349.3. 4-アミノ-5-メチルピコリン酸メチル。パージして窒素の不活性雰囲気中で維持した 250 mL のオートクレーブ (30 気圧、警告：ブラストシールドの後で行うこと) に、メタノール (120 mL) 中の 2-ブロモ-5-メチル-4-ニトロピリジン1-オキシド (化合物 349.2、3.00 g、12.9 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。トリエチルアミン (2.60 g、25.7 mmol、2.00 当量) 及び Pd(dppf)Cl_2 (600 mg、0.82 mmol、0.06 当量) を反応物に添加した。オートクレーブをパージし、その後、混合物を一晩、30 気圧の CO (気体) のもと、90℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル：メタノール (20:1) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、1.50 g (67%) の 4-アミノ-5-メチルピリジン-2-カルボン酸メチルを黄色固体として得た。

【1 4 6 7】

【化 1 8 7 7】



化合物 349.4. 4-アミノ-5-メチルピコリン酸。メタノール (15 mL) 中の 4-アミノ-5-メチルピコリン酸メチル (化合物 349.3、1.50 g、8.12 mmol、1.00 当量、90%) 及び 5 N 水酸化ナトリウム (水溶液、15 mL) の溶液を一晩、室温で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を 20 mL の H_2O で希釈し、2 M 塩化水素水溶液で 3~4 に調整した。結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、0.8 g (58%) の表題化合物を黄色固体として得た。

【1 4 6 8】

10

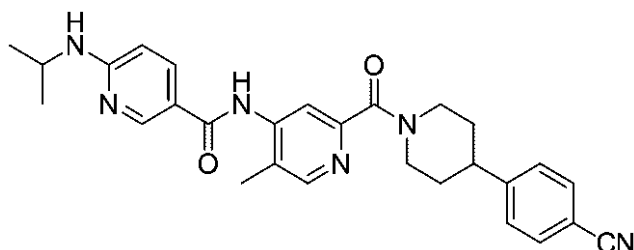
20

30

40

50

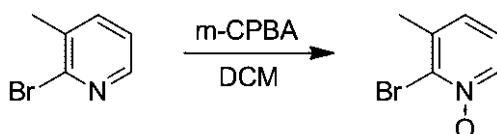
【化 1 8 7 8】



化合物 3 4 9 . N - (2 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) - 6 - (イソプロピルアミノ) ニコチンアミド。化合物 4 3 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ 5 - アミノ - 2 , 4 - ジメチル安息香酸及び化合物 1 1 . 2 の代わりに化合物 3 4 9 . 4 及び 1 . 5 をそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 483 (M+H)⁺。

【1 4 6 9】

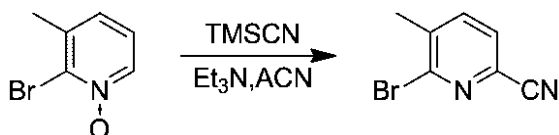
【化 1 8 7 9】



化合物 3 5 0 . 1 . 2 - ブロモ - 3 - メチルピリジン 1 - オキシド。化合物 3 4 9 . 1 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ 2 - ブロモ - 5 - メチルピリジンの代わりに 2 - ブロモ - 3 - メチルピリジン (8 . 6 0 g) を使用して、表題化合物を調製した (8 . 0 0 g 、 8 5 %) 。

【1 4 7 0】

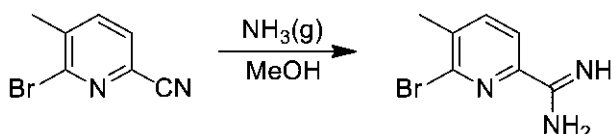
【化 1 8 8 0】



化合物 3 5 0 . 2 . 6 - ブロモ - 5 - メチルピコリノニトリル。アセトニトリル (5 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 3 - メチルピリジン 1 - オキシド (化合物 3 5 0 . 1 、 5 . 6 5 g 、 3 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液に、トリエチルアミン (6 . 1 0 g 、 6 0 . 3 m m o l 、 2 . 0 0 当量) 及び T M S C N (8 . 9 0 g 、 3 . 0 0 当量) を添加した。得られた溶液を油浴の中で一晩、加熱して還流させ、その後、周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 5) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、2 . 0 0 g (3 4 %) の表題化合物を黄色固体として得た。

【1 4 7 1】

【化 1 8 8 1】

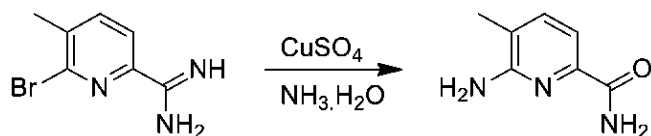


化合物 3 5 0 . 3 . 6 - ブロモ - 5 - メチルピコリンイミドアミド。5 0 m L の密封管にメタノール (4 0 m L) 中の 6 - ブロモ - 5 - メチルピコリノニトリル (化合物 3 5 0 . 2 、 9 0 0 m g 、 4 . 5 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液を入れた。NH₃ (気体) で

溶液をバブリングし、得られた溶液をブラストシールドの後ろの油浴の中で一晩、 95°C で撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して、 800mg (82%)の表題化合物を薄褐色固体として得た。

【1472】

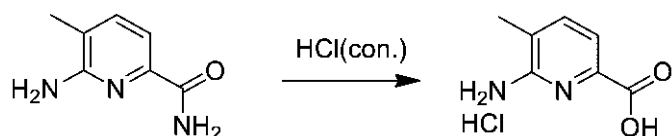
【化1882】



化合物350.4. 6-アミノ-5-メチルピコリンアミド。50 mLの密封管に $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 mL) 中の6-ブロモ-5-メチルピコリンイミドアミド (化合物350.3、 800mg 、 3.74mmol 、 1.00 当量) 及び CuSO_4 (80mg) の溶液を入れた。得られた混合物をブラストシールドの後ろで一晩、 80°C で撹拌した。周囲温度に冷却した後、その後、混合物を $2 \times 50\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、 750mg (粗製) の表題化合物を褐色固体として得た。

【1473】

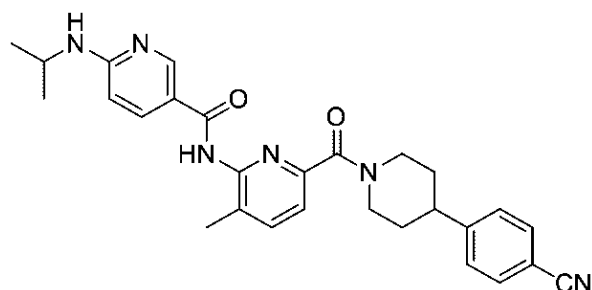
【化1883】



化合物350.5. 6-アミノ-5-メチルピコリン酸塩酸塩。丸底フラスコに塩化水素 (濃、 15mL) 中の6-アミノ-5-メチルピコリンアミド (化合物350.4、 500mg 、 3.31mmol 、 1.00 当量) の溶液を入れた。得られた溶液を油浴の中で一晩、加熱して還流させ、その後、減圧下で濃縮して、 600mg (粗製) の表題化合物を薄黄色固体として得た。

【1474】

【化1884】



化合物350. N-(6-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-3-メチルピリジン-2-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド。化合物43の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ5-アミノ-2,4-ジメチル安息香酸及び化合物11.2の代わりに化合物350.5及び1.5をそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES^+) 483 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺.

【1475】

10

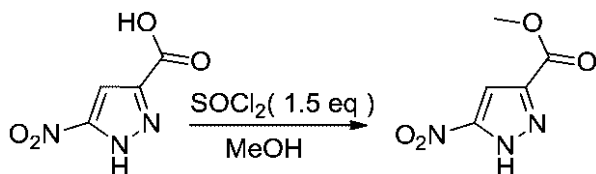
20

30

40

50

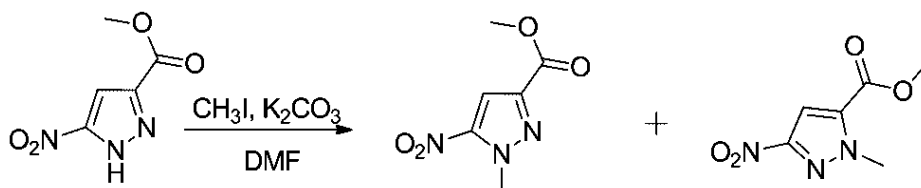
【化 1 8 8 5】



化合物 3 5 1 . 1 . 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル。パージして窒素の不活性雰囲気維持した丸底フラスコにメタノール (1 5 0 m L) 中の 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (5 . 0 0 g、3 1 . 9 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液を入れた。これに、0 °C で塩化チオニル (5 . 6 0 g、4 7 . 8 m m o l、1 . 5 0 当量) を一滴ずつ添加した。得られた溶液を油浴の中で 1 8 時間、3 0 °C で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 3 0 ~ 1 : 1 0) を溶離剤として用いて、残留物を精製して、5 . 0 0 g (7 8 %) の表題化合物を褐色固体として得た。

【1 4 7 6】

【化 1 8 8 6】



化合物 3 5 1 . 2 及び 3 5 1 . 3 . 1 - メチル - 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル及び 1 - メチル - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチル。パージして窒素の不活性雰囲気維持した丸底フラスコに N, N - ジメチルホルムアミド (3 0 m L) 中の 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチル (3 . 0 0 g、1 7 . 5 m m o l、1 . 0 0 当量) の溶液を入れた。炭酸カリウム (4 . 8 4 g、3 5 . 0 m m o l、2 . 0 0 当量) 及び C H 3 I (2 . 9 8 g、2 1 . 0 m m o l、1 . 2 0 当量) を 0 °C で添加した。得られた溶液を油浴の中で 2 時間、4 0 °C で攪拌した。周囲温度に冷却した後、固体を濾過によって除去し、続いて 1 2 0 m L の氷水を添加した。混合物を 3 × 1 0 0 m L の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をエーテルから再結晶によって精製した。これにより、1 . 1 0 g (3 4 %) の 1 - メチル - 3 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボン酸メチルを白色固体として得た。m / z (E S +) 1 8 6 (M + H) + . ¹H - NMR, (3 0 0 M H z, D M S O - d 6, p p m) : δ 7 . 5 7 (s, 1 H), 4 . 2 2 (s, 3 H), 3 . 9 1 (s, 3 H). 濾液を真空下で濃縮し、粗生成物 (2 g) を次の条件での分取 H P L C によって精製した (1 # - P r e - H P L C - 0 0 1 (S H I M A D Z U)) : カラム、S u n F i r e P r e p C 1 8、1 9 * 1 5 0 m m 5 μm ; 移動相、0 . 0 5 % T F A を含む水と C H 3 C N (1 0 分間で 1 0 % C H 3 C N から 5 6 . 5 % に上昇) ; 検出器、u v 2 5 4 n m . 純粋な化合物を含有する画分を合わせ、濃縮して、4 7 0 m g (1 5 %) の 1 - メチル - 5 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸メチルを白色固体として得た。m / z (E S +) 1 8 6 (M + H) + . ¹H - NMR, (3 0 0 M H z, D M S O - d 6, p p m) : δ 7 . 6 4 (1 H, s), 4 . 2 4 (3 H, s), 3 . 8 7 (3 H, s).

【1 4 7 7】

10

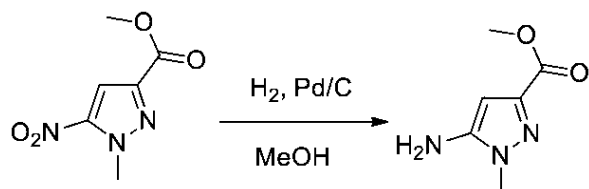
20

30

40

50

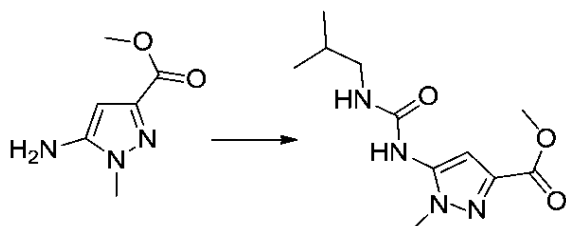
【化1887】



化合物351.4. 5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル。窒素下、MeOH (15 ml) 中の1-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (351.2, 0.48 g, 2.60 mmol) の溶液に、パラジウム担持炭素 (10%, 0.25 g) を添加した。フラスコを窒素で更に脱気して、バルーンによってH₂を充填した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。系を窒素でパージした後、反応混合物をセライトケーキに通して濾過し、濃縮して、363 mg (90%) の白色固体を得た。m/z (ES+) 156 (M+H)⁺.

【1478】

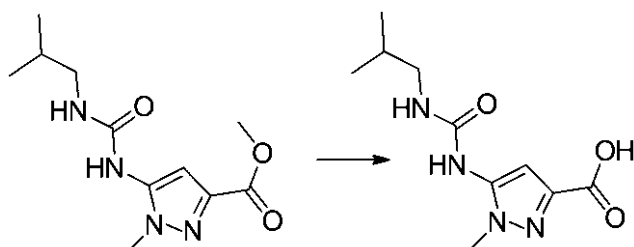
【化1888】



化合物351.5. 5-(3-イソブチルウレイド)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル。THF (5 ml) 中の5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (化合物351.4, 0.088 g, 0.57 mmol) の溶液に、トリホスゲン (0.084 g, 0.28 mmol)、続いてDIEA (0.2 ml, 1.14 mmol) を添加した。混合物を室温で2時間攪拌した後、イソブチルアミン (0.225 ml, 2.28 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水とEtOAcとで分配した。EtOAc層を1M NaH₂PO₄水溶液、続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、120 mg (83%) の薄黄色固体を得た。m/z (ES+) 255 (M+H)⁺.

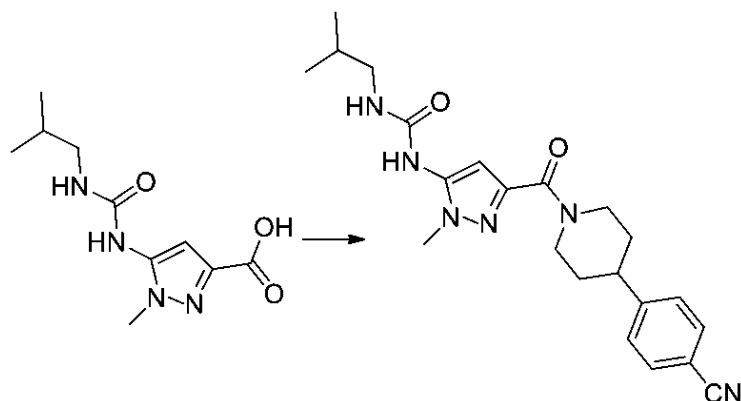
【1479】

【化1889】



化合物351.6. 5-(3-イソブチルウレイド)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸。MeOH (5 ml) 中の5-(3-イソブチルウレイド)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (化合物351.5, 0.12 g, 0.47 mmol) の溶液に、H₂O中の1M LiOH (1.42 ml, 1.42 mmol) を添加した。混合物を室温で5時間攪拌した。TLCは、反応が完了したことを示した。混合物を0℃でpH 3~4に酸性化し、その後、EtOAc (2×50 ml) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、110 mg (100%) の透明油状物を得た。m/z (ES+) 241 (M+H)⁺.

【1480】
【化1890】



化合物351. 1-(3-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-イソブチル尿素。DMF (5 ml) 中の5-(3-イソブチルウレイド)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (化合物351. 6、0.11 g、0.46 mmol)、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルHCl塩 (化合物1. 5、0.097 g、0.46 mmol)、EDCI (0.090 g、0.51 mmol)、HOBT (0.065 g、0.51 mmol、20% H₂O含有) 及びDIEA (0.22 ml、1.38 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。その後、反応混合物を50 mlの酢酸エチルで希釈し、2×20 mlのブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。分取TLCを用い、ニートの酢酸エチルを使用して展開させ、残留物を精製して、25 mgの表題化合物をオフホワイト固体として得た。m/z (ES+) 409 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.92 (t, 3H), 2.79 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 0.87 (d, 6H). 【1481】

化合物346、347、348、349、350及び351の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作、容易に入手できる出発材料及び手順を用いて、次の表中の化合物を調製した。

10

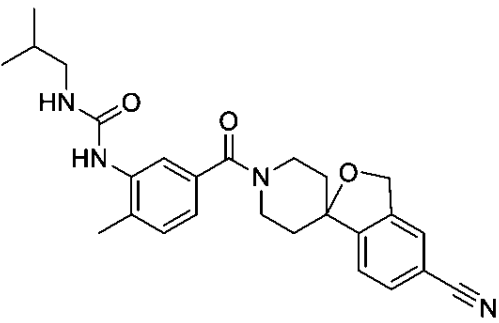
20

30

40

50

【化 1 8 9 1】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
352	1-(5-(5-シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルフェニ ル)-3-イ ソブチル尿素		346 及び 64 [447 (M+H) ⁺]

10

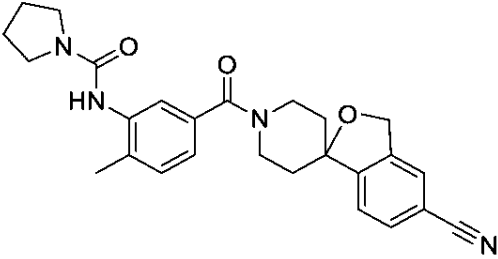
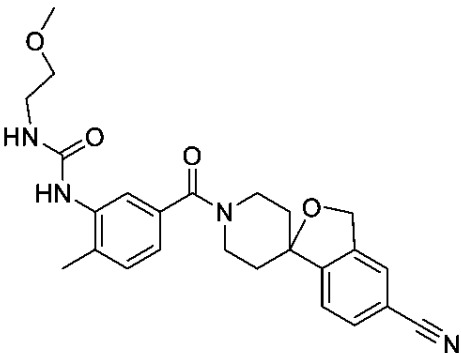
20

30

40

50

【化 1 8 9 2】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同様の調製法 [m/z (ES ⁺)]
353	N-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキサミド		346 及び 64 [445 (M+H) ⁺]
354	1-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルフェニル)-3-(2-メトキシエチル)尿素		346 及び 64 [449 (M+H) ⁺]

10

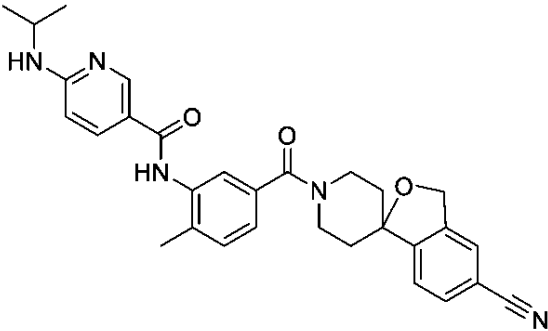
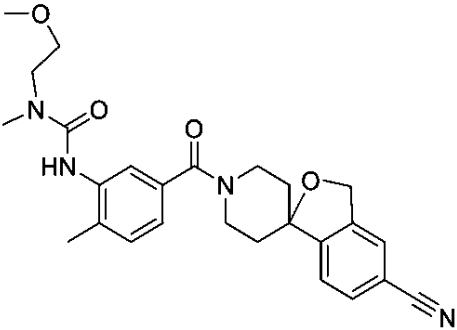
20

30

40

50

【化 1 8 9 3】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
355	N-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルフェニル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド		346 [510 (M+H) ⁺]
356	3-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルフェニル)-1-(2-メトキシエチル)-1-メチル尿素		346 及び 64 [463 (M+H) ⁺]

10

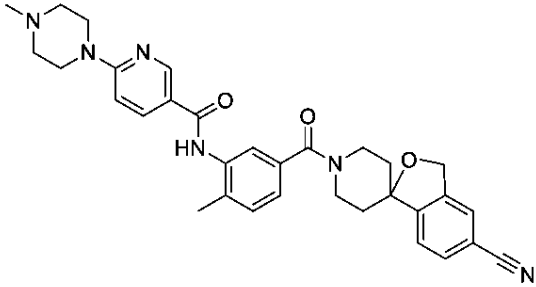
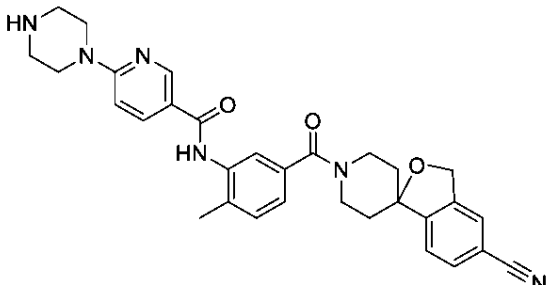
20

30

40

50

【化 1 8 9 4】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
357	N-(5-(5-シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルフェニ ル)-6-(4- メチルピペ ラジン-1- イル)ニコチ ンアミド		346 [551 (M+H) ⁺]
358	N-(5-(5- シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルフェニ ル)-6-(ピ ペラジン-1 -イル)ニコ チンアミド		346 [537 (M+H) ⁺]

10

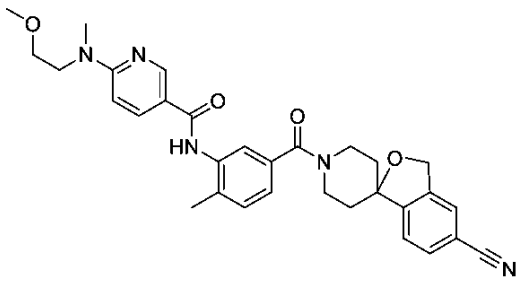
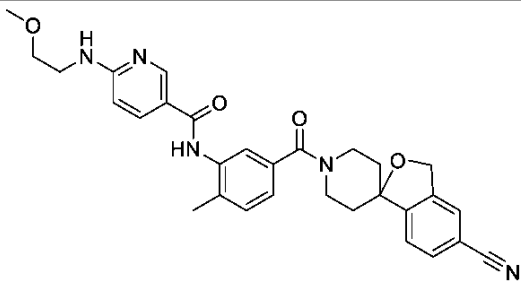
20

30

40

50

【化 1 8 9 5】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と 同様の調製法 [m/z (ES+)]
359	N-(5-(5-シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルフェニ ル)-6- ((2-メト キシエチル) (メチル)ア ミノ)ニコチ ンアミド		346 [540 (M+H) ⁺]
360	N-(5-(5-シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルフェニ ル)-6- ((2-メト キシエチル) アミノ)ニコ チンアミド		346 [526 (M+H) ⁺]

10

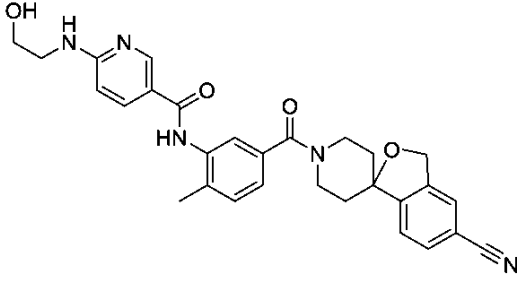
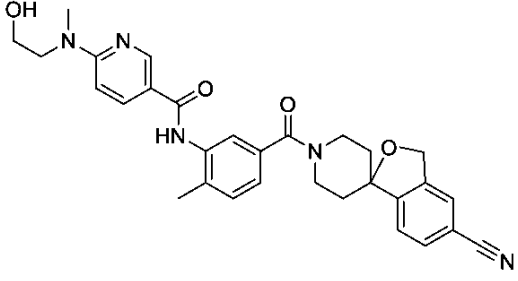
20

30

40

50

【化 1 8 9 6】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同様の調製法
361	N-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルフェニル)-6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ニコチンアミド		346 [512 (M+H) ⁺]
362	N-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルフェニル)-6-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ニコチンアミド		346 [526 (M+H) ⁺]

10

20

30

40

50

【化 1 8 9 7】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
363	(S) - 1 - (5 - (5 - シアノ - 3 H - スピロ [イ ソベンゾフラ ン - 1, 4' - ピペリジン] - 1' - イル カルボニル) - 2 - メチル フェニル) - 3 - ((テトラ ヒドロフラン - 2 - イル) メチル) 尿素		346 及び 64 [475 (M+H) ⁺]
364	1 - (5 - (5 - シアノ - 3 H - スピロ [イソベンゾ フラン - 1, 4' - ピペリ ジン] - 1' - イルカルボ ニル) - 2 - メチルピリ ジン - 3 - イル) - 3 - イソブ チル尿素		346、348 及び 64 [448 (M+H) ⁺]

10

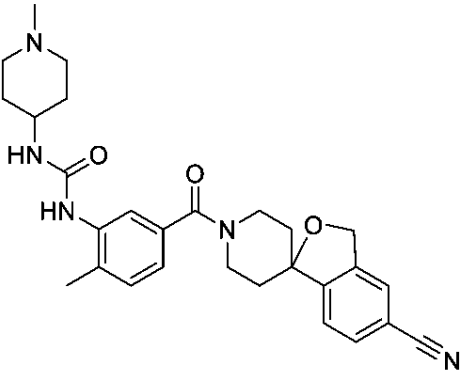
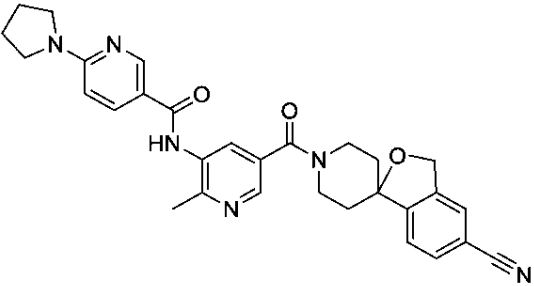
20

30

40

50

【化 1 8 9 8】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
365	1-(5-(5-シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルフェニ ル)-3-(1- -メチルピペ リジン-4- イル)尿素		346 及び 64 [488 (M+H) ⁺]
366	N-(5-(5- シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルピリジン -3-イル) -6-(ピロ リジン-1- イル)ニコチ ンアミド		346 及び 348 [523 (M+H) ⁺]

10

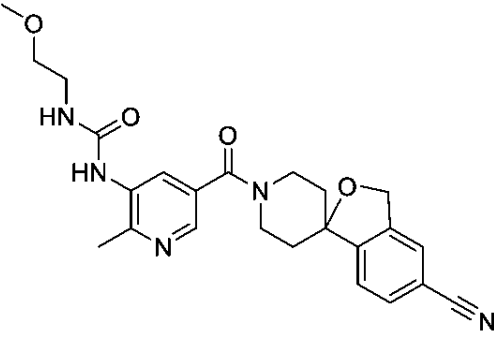
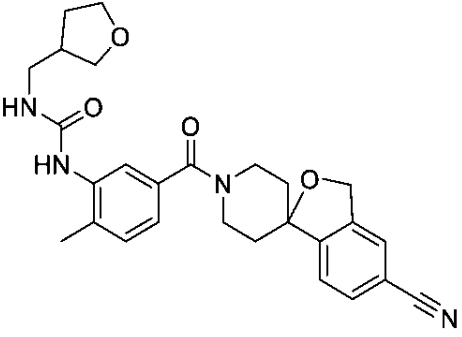
20

30

40

50

【化 1 8 9 9】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と 同様の調製法
367	1-(5-(5-シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルピリジ ン-3-イル) -3-(2- メトキシエチ ル)尿素		346、348 及び 64 [450 (M+H) ⁺]
368	1-(5-(5-シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルフェニ ル)-3- (テトラヒ ドロフラン- 3-イル)メ チル)尿素		346 及び 64 [475 (M+H) ⁺]

10

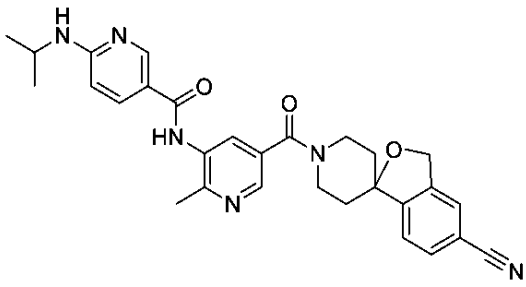
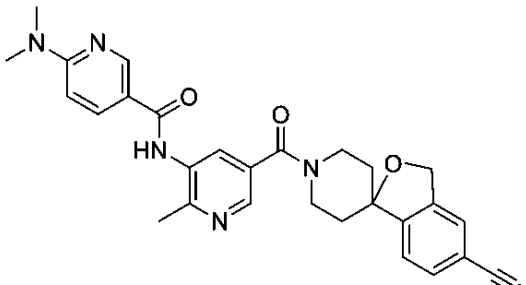
20

30

40

50

【化 1 9 0 0】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
369	N-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルピリジン-3-イル)-6-(イソプロピルアミノ)ニコチンアミド		346 及び 348 [511 (M+H) ⁺]
370	N-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルピリジン-3-イル)-6-(ジメチルアミノ)ニコチンアミド		346 及び 348 [497 (M+H) ⁺]

10

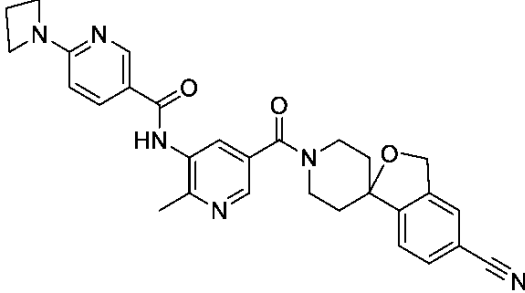
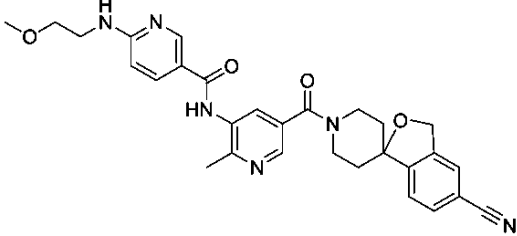
20

30

40

50

【化 1 9 0 1】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
371	6- (アゼチ ジン-1-イ ル)-N-(5- (5-シア ノ-3H-ス ピロ [イソベ ンゾフラン- 1,4'-ピペ リジン]-1'- イルカルボ ニル)-2-メ チルピリジ ン-3-イル) ニコチン アミド		346 及び 348 [509 (M+H) ⁺]
372	N-(5-(5- シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボ ニル)-2-メ チルピリジ ン-3-イル) -6-((2-メ トキシエチ ル)アミノ)ニ コチンアミド		346 及び 348 [527 (M+H) ⁺]

10

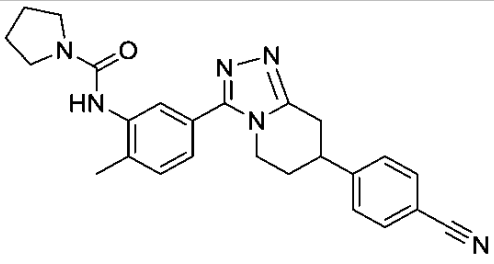
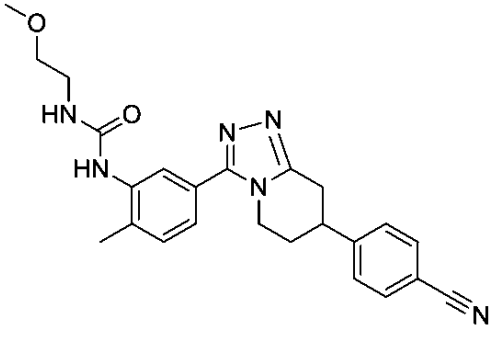
20

30

40

50

【化 1 9 0 2】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
373	N-(5-(7-(4-シア ノフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒ ドロ-[1, 2, 4]トリア ゾロ[4, 3-a] ピリジン -3-イル) -2-メチル フェニル)ピ ロリジン-1 -カルボキサ ミド		347 及び 64 [427 (M+H) ⁺]
374	1-(5-(7-(4-シア ノフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒ ドロ-[1, 2, 4]トリア ゾロ[4, 3-a] ピリジン -3-イル) -2-メチル フェニル)- 3-(2-メ トキシエチ ル)尿素		347 及び 64 [431 (M+H) ⁺]

10

20

30

40

50

【化 1 9 0 3】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
375	1-(5-(7-(4-シア ノフェニル) -5, 6, 7, 8-テトラヒ ドロ-[1, 2, 4]トリア ゾロ[4, 3-a] ピリジン -3-イル) -2-メチル フェニル)- 3-イソブチ ル尿素		347 及び 64 [429 (M+H) ⁺]
376	1-(5-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-2-メ チルピリジン -3-イル) -3-イソブ チル尿素		348 及び 64 [420 (M+H) ⁺]
377	1-(5-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-2-メ チルピリジン -3-イル) -3-(2-メ トキシエチ ル)尿素		348 及び 64 [422 (M+H) ⁺]

10

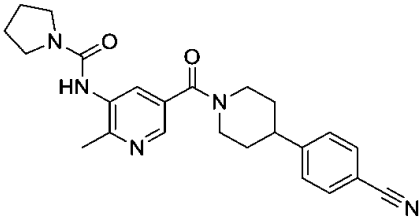
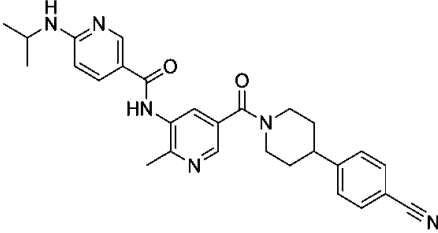
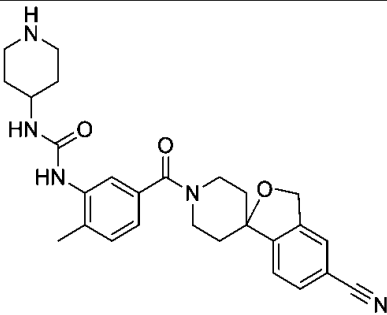
20

30

40

50

【化 1 9 0 4】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法 [m/z (ES+)]
378	N-(5-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-2-メ チルピリジ ン-3-イル) ピロリジン- 1-カルボキ サミド		348 及び 64 [418 (M+H) ⁺]
379	N-(5-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-2-メ チルピリジ ン-3-イル) -6-(イソ プロピルアミ ノ)ニコチン アミド		348 [483 (M+H) ⁺]
380	1-(5-(5- シアノ-3 H-スピロ [イソベンゾ フラン-1, 4'-ピペリ ジン]-1'- イルカルボニ ル)-2-メ チルフェニ ル)-3-(ピ ペリジン-4- イル)尿素		348 及び 64 [474 (M+H) ⁺]

10

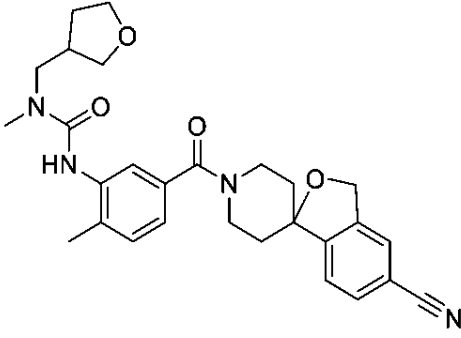
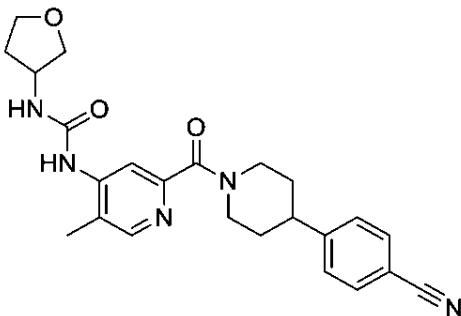
20

30

40

50

【化 1905】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同様の調製法 [m/z (ES ⁺)]
381	3-(5-(5-シアノ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)-2-メチルフェニル)-1-メチル-1-((テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)尿素		348 及び 64 [489 (M+H) ⁺]
382	1-(2-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-イルカルボニル)-5-メチルピリジン-4-イル)-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)尿素		349 及び 64 [434 (M+H) ⁺]

10

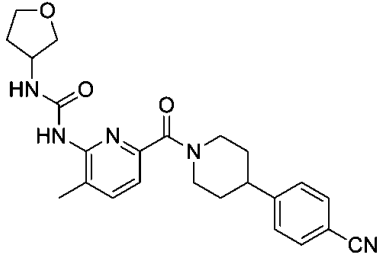
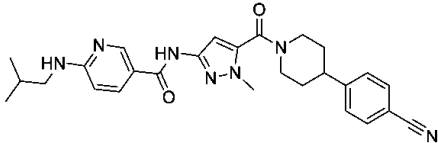
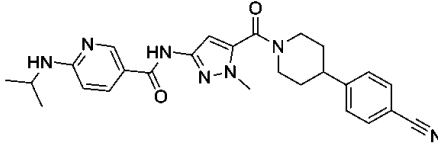
20

30

40

50

【化 1 9 0 6】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と同 様の調製法
			[m/z (ES+)]
383	1-(6-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-3-メ チルピリジ ン-2-イル) -3-(テト ラヒドロフ ラン-3-イ ル)尿素		321 及び 64 [434 (M+H) ⁺]
384	N-(5-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-1-メ チル-1H- ピラゾール- 3-イル)- 6-(イソブ チルアミノ) ニコチンアミ ド		351 及び 43 [486 (M+H) ⁺]
385	N-(5-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-1-メ チル-1H- ピラゾール- 3-イル)- 6-(イソブ ロピルアミ ノ)ニコチン アミド		351 及び 43 [472 (M+H) ⁺]

10

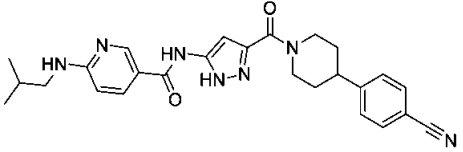
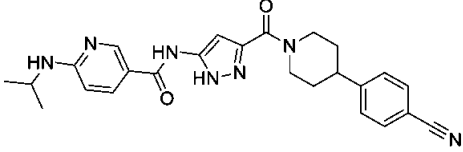
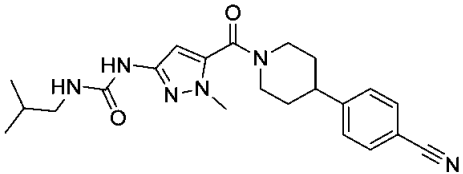
20

30

40

50

【化 1 9 0 7】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と 同様の調製法 [m/z (ES+)]
386	N-(3-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-1H-ピ ラゾール- 5-イル)- 6-(イソブ チルアミノ) ニコチンアミ ド		351 及び 43 [472 (M+H) ⁺]
387	N-(3-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-1H-ピ ラゾール- 5-イル)- 6-(イソブ ロピルアミ ノ)ニコチン アミド		351 及び 43 [458 (M+H) ⁺]
388	1-(5-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-1-メ チル-1H-ピ ラゾール- 3-イル)- 3-イソブチ ル尿素		351 及び 64 [409 (M+H) ⁺]

10

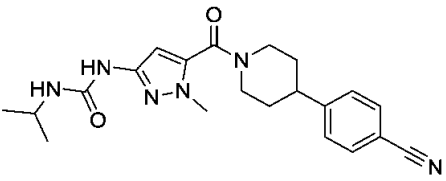
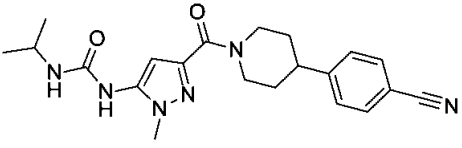
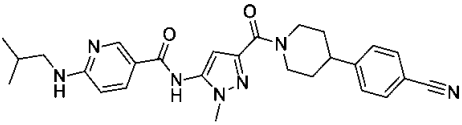
20

30

40

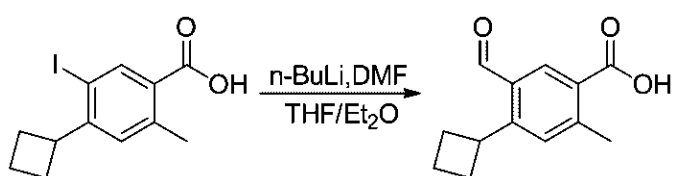
50

【化 1 9 0 8】

化合物 #	化合物名	化合物構造	化合物#と 同様の調製法
389	1-(5-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-1-メ チル-1H- ピラゾール- 3-イル)- 3-イソプロ ピル尿素		351 及び 64 [395 (M+H) ⁺]
390	1-(3-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-1-メ チル-1H- ピラゾール- 5-イル)- 3-イソプロ ピル尿素		351 及び 64 [395 (M+H) ⁺]
391	N-(3-(4-(4-シア ノフェニル) ピペリジン- 1-カルボニ ル)-1-メ チル-1H- ピラゾール- 5-イル)- 6-(イソブ チルアミノ) ニコチンアミ ド		351 及び 43 [486 (M+H) ⁺]

【1 4 8 2】

【化 1 9 0 9】



化合物 3 9 2 . 1 . 4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸。ページして

10

20

30

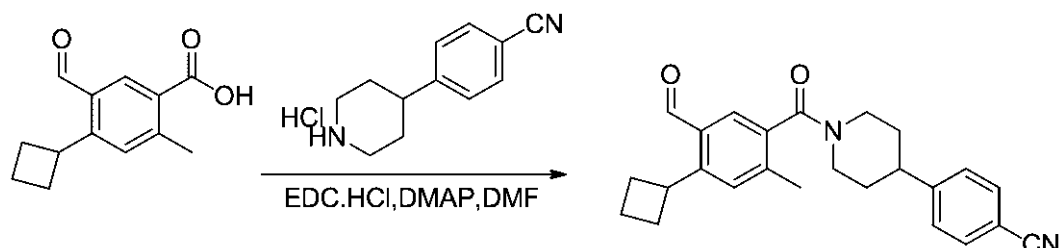
40

50

窒素の不活性雰囲気下で維持した三つ口丸底フラスコにテトラヒドロフランとEt₂Oの溶媒混合物（50／50 mL）中の4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸（化合物230.1、5.00 g、12.7 mmol、1.00当量、80%）の溶液を入れた。続いて、攪拌しながら、-78℃でブチリチウム（15 mL、2.50当量、95%）を一滴ずつ添加した。これに、N,N-ジメチルホルムアミド（2.50 g、32.5 mmol、2.00当量）を添加した。得られた溶液を1時間、-78℃で攪拌し、その後、50 mLのNH₄Cl（水溶液）をゆっくりと添加することによって注意深く失活させた。pHを塩化水素（6 M）で1～2に調整した。得られた溶液を100 mLの酢酸エチルで希釈し、その後、4×50 mLのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：1）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、1.62 g（41%）の4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸を白色固体として得た。

【1483】

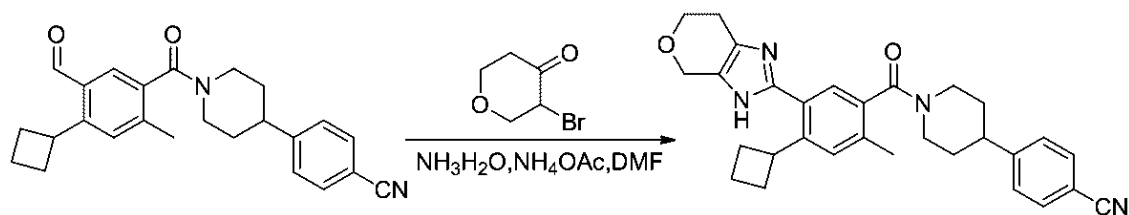
【化1910】



化合物392.2.4-(1-(4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド（8 mL）中の4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチル安息香酸（化合物392.1、490 mg、1.57 mmol、1.00当量、70%）の溶液を入れた。化合物1.5（500 mg、1.57 mmol、1.00当量）、EDC·HCl（860 mg、4.26 mmol、2.00当量、95%）及び4-ジメチルアミノピリジン（550 mg、4.28 mmol、2.00当量、95%）を反応混合物に添加した。得られた溶液を一晩室温で攪拌し、その後、30 mLの酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を4×30 mLのブラインで洗浄し、その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：2）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、560 mg（74%）の表題化合物を白色固体として得た。

【1484】

【化1911】

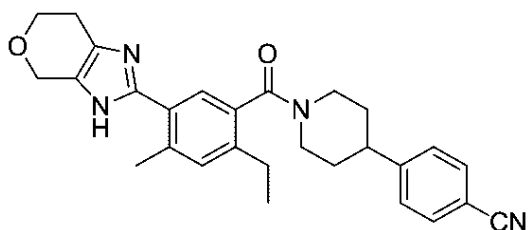


化合物392.4-(1-(4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の4-[1-[(4-シクロブチル-5-ホルミル-2-メチルフェニル)カルボニル]ピペリジン-4-イル]ベンゾニトリル（392.2、300 mg、0.74 mmol、1.00当量、95%）の溶液を入れた。3-プロモジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン（化合物1.10.1、210 mg、1.17 mmol、1.0

0 当量)、アンモニア (82 mg、0.59 mmol、3.00 当量、25% 水溶液) 及び NH_4OAc (270 mg、2.81 mmol、4.50 当量、80%) を添加し、得られた混合物を一晩、130℃で、窒素下で撹拌した。室温に冷却した後、混合物を50 mLの酢酸エチルで希釈し、4×50 mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチルを溶離剤として用いて、残留物を精製した。粗生成物 (約80 mg) を次の条件での分取 HPLC によって更に精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム、SunFire Prep C18、19*150 mm 5 μm ; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH_3CN (7 分間で26% CH_3CN から41%に上昇、3 分間で100%に上昇、2 分間で26%に降下) ; 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、24.6 mg (7%) の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 481 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.26 & 7.15 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 約4.9 (1H 水のピークにより部分的に不明瞭), 4.68 (s, 2H), 4.06-3.88 (m, 3H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.44 & 2.34 (2つの一重項, アミド回転異性体, Ar- CH_3 , 3H), 2.25-1.91 (m, 6H), 1.91-1.50 (m, 4H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.64 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.13-6.93 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.31-2.83 (m, 5H), 2.41 (m, 1H), 2.37-1.61 (m, 11H), 1.44 (m, 1H).

【1485】

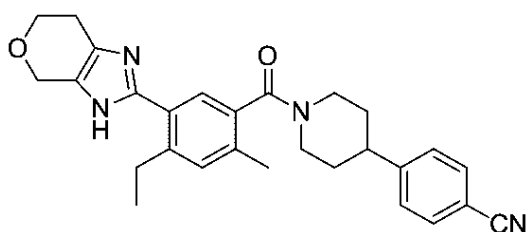
【化1912】



化合物393.4-(1-(2-エチル-4-メチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物1及び2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物2.2の代わりに化合物211.2を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 455 (M+H)⁺.

【1486】

【化1913】

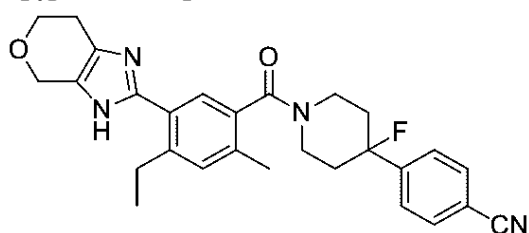


化合物394.4-(1-(4-エチル-2-メチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)

）ベンゾニトリル。化合物 393 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、2-ブロモ-4-メチル安息香酸メチルの代わりに化合物 152.1 を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 455 (M+H)⁺。

【1487】

【化1914】

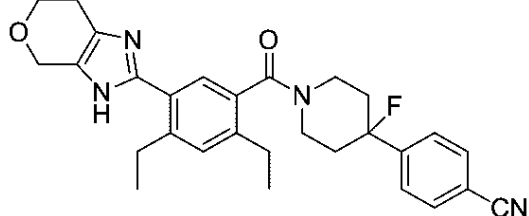


10

化合物 395. 4-(1-(4-エチル-2-メチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 394 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物 1.5 の代わりに化合物 11.2 の HCl 塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 473 (M+H)⁺。

【1488】

【化1915】

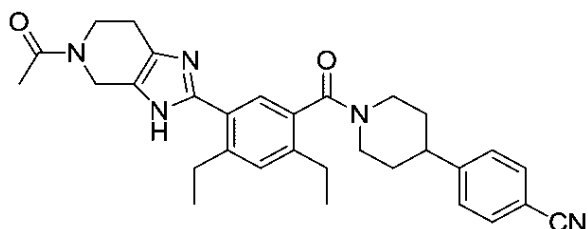


20

化合物 396. 4-(1-(2,4-ジエチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 2.2 及び 1.5 の代わりに化合物 204.3 及び 11.2 をそれぞれ使用したことを除き、化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 487 (M+H)⁺。

【1489】

【化1916】



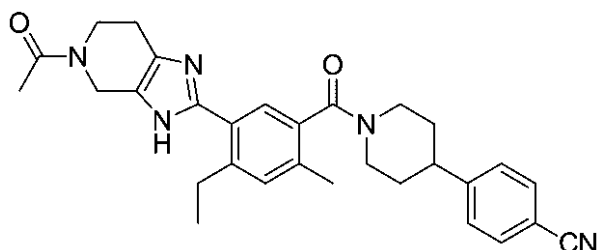
40

化合物 397. 4-(1-(5-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジエチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 2.2 の代わりに化合物 204.3 を使用したことを除き、化合物 1 及び 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 510 (M+H)⁺。

【1490】

50

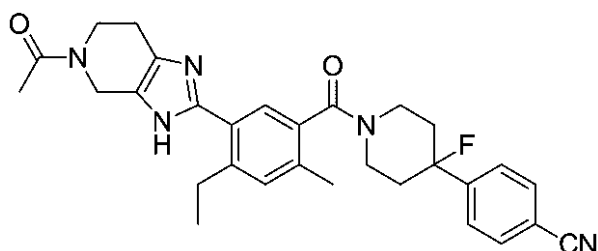
【化1917】



化合物398. 4-(1-(5-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-エチル-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物1、2及び394の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 496 (M+H)⁺.

【1491】

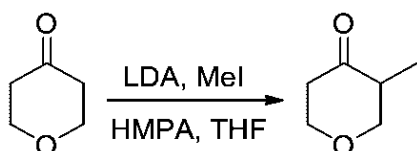
【化1918】



化合物399. 4-(1-(5-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-エチル-2-メチルベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物1、2及び394の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 514 (M+H)⁺.

【1492】

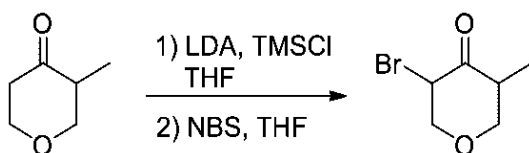
【化1919】



化合物400. 1. 3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン。1Lの三口丸底フラスコをパージし、窒素雰囲気及びテトラヒドロフラン(300mL)中のLDA(2M THF、132mL、1.20当量)の溶液で維持した。混合物を-78℃まで冷却し、その後、ヘキサメチルホスホルアミド(40mL、230mmol、1.05当量)中のジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(22.0g、220mmol、1.00当量)の溶液を一滴ずつ添加し、続いて-78℃でヨウ化メチル(34mL、550mmol、2.5当量)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を-78℃で5分間、その後、25℃で5分間、撹拌した。NH₄Cl飽和水溶液(80mL)で反応を注意深く失活させ、エーテル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機部分を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。PE/Et₂O(5:1)を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を黄色油状物として得た(6.00g、24%)。

【1493】

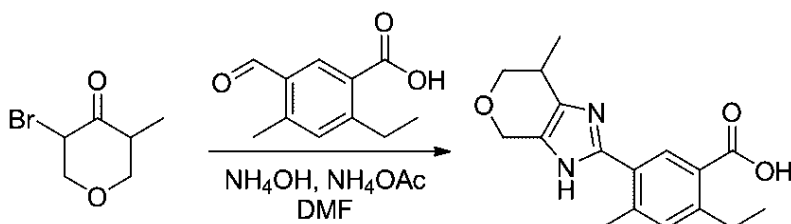
【化1920】



化合物400.2. 3-ブロモ-5-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン。250mLの三口丸底フラスコをパージし、窒素雰囲気下で維持した。LDA (THF中2.0M) (6mL、12mmol、1.20当量) 及びテトラヒドロフラン (30mL) を添加した。溶液を-78℃に冷却し、その後、TMSCl (7mL、55mmol) を一滴ずつ添加し、-78℃で5分間、攪拌した。テトラヒドロフラン (20mL) 中の3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (化合物400.1、1.14g、9.99mmol、1.00当量) の溶液を一滴ずつ添加し、得られた混合物を-78℃で10分間攪拌した。混合物をトリエチルアミン (15mL) とNaHCO₃飽和水溶液 (100mL) の混合物で注意深く失活させた。水性部分をエーテル (2×50mL) で抽出し、合わせた有機部分をクエン酸水溶液 (3×100mL) で洗浄し、乾燥させ (K₂CO₃)、濾過し、真空下で濃縮して、中間体エノールシリルエーテルを無色油状物として得た。エノールシリルエーテルをテトラヒドロフラン (20mL) に溶解させ、系を窒素でパージした。混合物を0℃まで冷却し、その後、N-ブロモスクシンイミド (1.95g、11.0mmol、1.10当量) を少しずつ添加した。得られた混合物を25℃で1時間攪拌し、その後、NaHCO₃飽和水溶液 (30mL) で失活させた。水性部分をエーテル (2×30mL) で抽出し、合わせた有機部分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。PE/Et₂O (5:1) を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を無色油状物として得た (1.00g、52%)。

【1494】

【化1921】



化合物400.3. 2-エチル-4-メチル-5-(7-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) 中の3-ブロモ-5-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン (化合物400.2、800mg、4.14mmol、1.6当量) の溶液を入れた。水酸化アンモニウム (H₂O中25%NH₃) (530mg、7.8mmol、3.0当量)、NH₄OAc (904mg、11.7mmol、4.50当量) 及び2-エチル-5-ホルミル-4-メチル安息香酸 (化合物211.4、500mg、2.60mmol、1.00当量) をフラスコに添加した。得られた混合物を130℃で2時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (70/1) を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を白色固体として得た (30.0mg、2%)。

【1495】

10

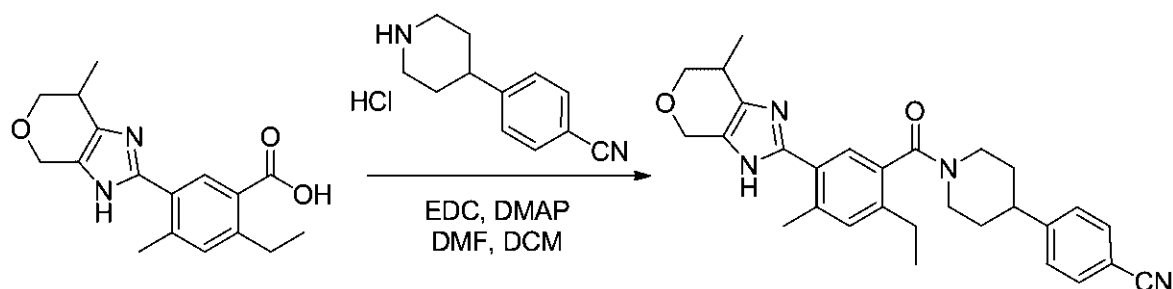
20

30

40

50

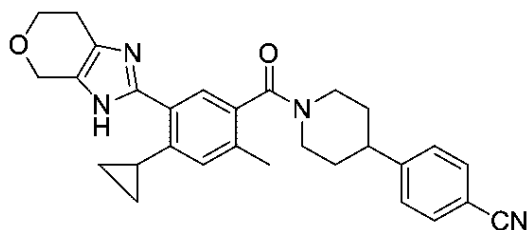
【化1922】



化合物400. 4-(1-(2-エチル-4-メチル-5-(7-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにDMF/DCM(5/5mL)中の2-エチル-4-メチル-5-(7-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸(化合物400.3、30mg、0.10mmol、1.0当量)の溶液に入れた。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、50mg、0.22mmol、2.2当量)、EDC(40mg、2.0当量)及び4-ジメチルアミノピリジン(28mg、2.0当量)を添加した。得られた溶液を一晚25℃で攪拌し、その後、水(10mL)で失活させた。混合物を酢酸エチル(3×5mL)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(2:1)を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を薄黄色固体を得た(3.2mg、7%)。m/z(ES+) 469 (M+H)⁺。

【1496】

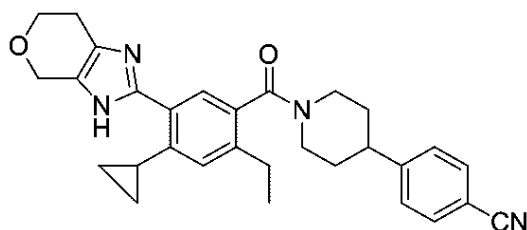
【化1923】



化合物401. 4-(1-(4-シクロプロピル-2-メチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物392の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物152.3の代わりに化合物142.2を使用して、表題化合物を調製した。m/z(ES+) 467 (M+H)⁺。

【1497】

【化1924】

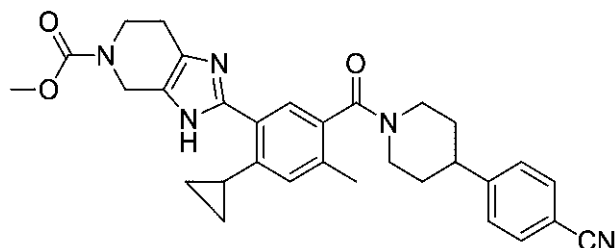


化合物402. 4-(1-(4-シクロプロピル-2-エチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物392の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物230.1の代わりに化合物226.5を使用して、表題

化合物を調製した。m/z (ES+) 481 (M+H)⁺.

【1498】

【化1925】

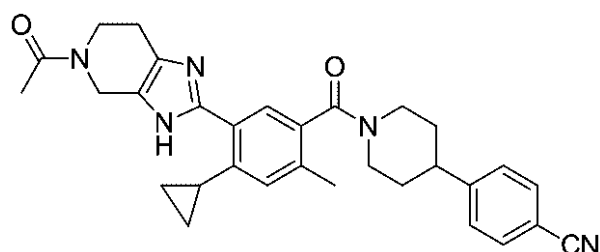


10

化合物403. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロプロピル-4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル。化合物1及び2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物2.2.及び無水酢酸の代わりに化合物142.2及び二炭酸ジメチル/DIEAをそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 524 (M+H)⁺.

【1499】

【化1926】

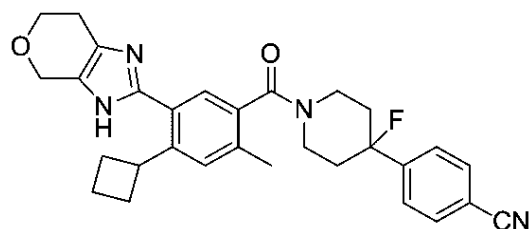


20

化合物404. 4-(1-(5-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-シクロプロピル-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物1及び2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物2.2の代わりに化合物142.2を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 508 (M+H)⁺.

【1500】

【化1927】

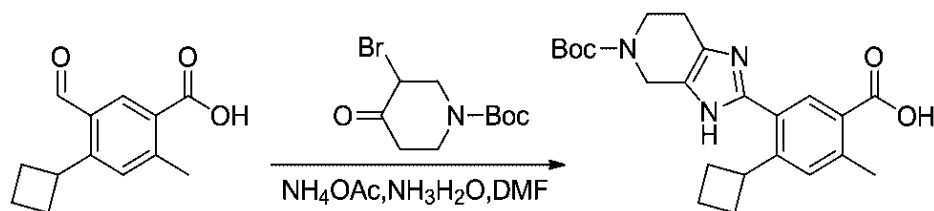


40

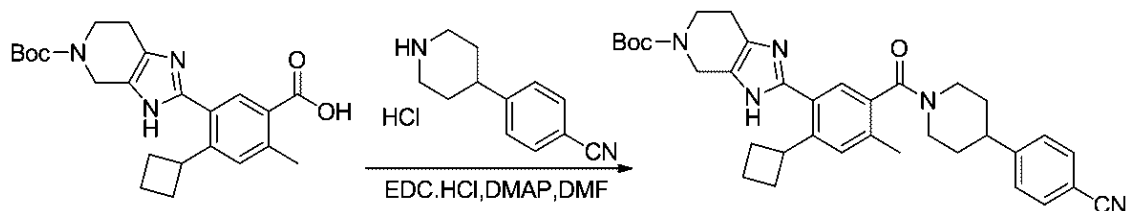
化合物405. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用したことを除き、化合物392の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 499 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.67-7.53 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.53及び2.43 (2つの一重項, アミド回転異性体

50

【化 1 9 2 8】

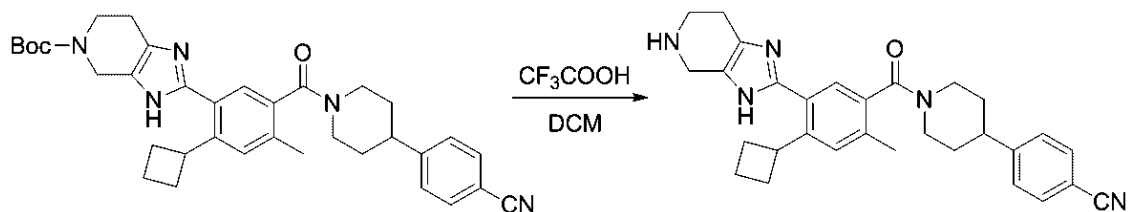


【化 1 9 2 9】



【 1 5 0 3 】

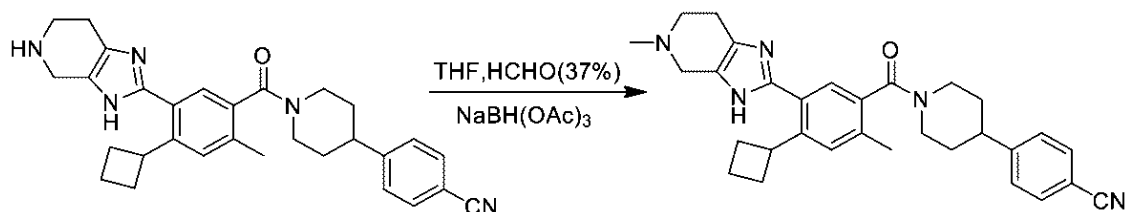
【化1930】



化合物406.3. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。ジクロロメタン(3mL)及びトリフルオロ酢酸(1.5mL)中の2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチル-4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(406.2、600mg、0.620mmol、1.00当量、60%)の溶液を3時間、25℃で攪拌し、その後、5mLの塩酸(3mol/L)、そして10mLの水で希釈した。得られた混合物を3×20mLの酢酸エチルで洗浄し、その後、pHを水酸化ナトリウム(水溶液、3M)で約9に調整した。得られた混合物を4×20mLのジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、140mg(37%)の表題化合物を褐色固体として得た。

【1504】

【化1931】

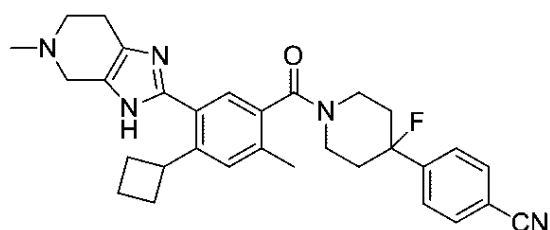


化合物406.4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。テトラヒドロフラン(10mL)中の4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(406.3、190mg、0.30mmol、1.00当量、75%)の溶液に、NaBH(OAc)₃(252mg、1.13mmol、3.00当量、95%)及びHCHO(37%)(2.2mL、2.00当量)を添加した。得られた混合物を油浴の中で2時間、40℃で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、そしてブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物(約80mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、Xbridge Prep C18、5um、19×150mm;移動相、0.03%NH₃H₂Oを含む水とCH₃CN(8分間で36%CH₃CNから48%に上昇、1分間で100%に上昇、1.5分間で36%に降下);検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、23.4mg(16%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z(ES+) 494(M+H)⁺. ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 7.69(d, J=6.0Hz, 2H), 7.48(d, J=6.0Hz, 2H), 7.37-7.31(m, 1H), 7.26 & 7.15(2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-H, 1H), 約4.9(1H 水のピークにより部分的に不明瞭), 4.02-3.90(m, 1H), 3

. 73-3.57 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.34-3.21 (m, 1H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.45 & 2.34 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.11-1.86 (m, 6H), 1.86-1.54 (m, 4H).

【1505】

【化1932】



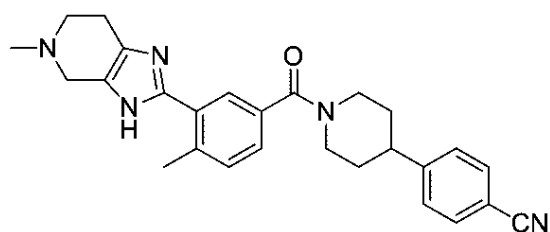
10

化合物407. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用したことを除き、化合物406の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 512 (M+H)⁺.

20

【1506】

【化1933】

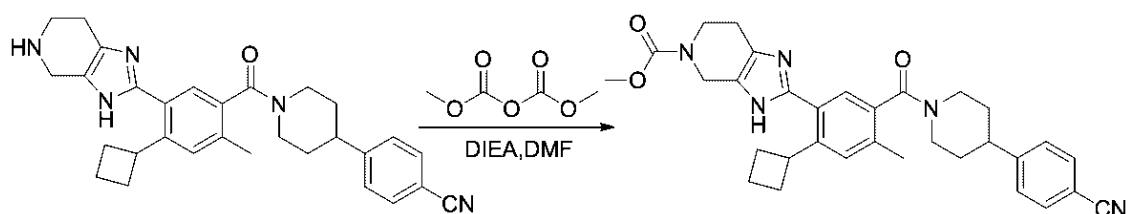


化合物408. 4-(1-(4-メチル-3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物230.1の代わりに3-ヨード-4-メチル安息香酸を使用したことを除き、化合物406の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 440 (M+H)⁺.

30

【1507】

【化1934】



40

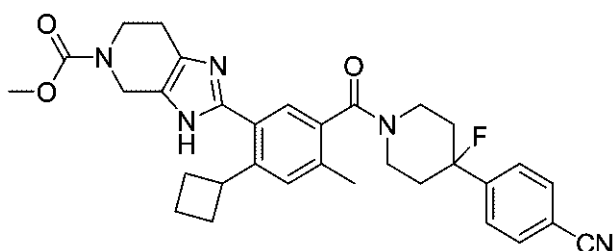
化合物409. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(406.3、180mg、0.300mmol、1.00当量、80%)の溶液に、二炭酸ジメチル(176mg、1.31mmol、5.00当量)及び

50

DIEA (169 mg, 1.31 mmol, 5.00 当量) を添加した。得られた溶液を一晩、25℃で攪拌し、その後、20 mL のメタノールで失活させた。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を次の条件を使用する分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム、SunFire Prep C18、19*150 mm 5 μm ; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH₃CN (8 分間で 28% CH₃CN から 43% に上昇、3 分間で 100% に上昇、2 分間で 28% に降下) ; 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、29.9 mg (19%) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 538 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.70 (m, 2H), 7.50–7.35 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.50 及び 2.40 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.16–2.00 (m, 6H), 1.86–1.64 (m, 4H).

【1508】

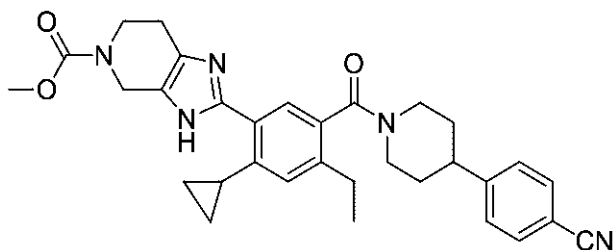
【化1935】



化合物 410.2 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロブチル - 4 - メチルフェニル) - 6,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5-c] ピリジン - 5 (4H) - カルボン酸メチル。化合物 1.5 の代わりに化合物 11.2 を使用したことを除き、化合物 409 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 556 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.35–7.20 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.47 及び 2.36 (2つの一重項, アミド回転異性体, ArCH₃, 3H), 2.30–1.80 (m, 9H), 1.62 (m, 1H), 1.32 (m, 1H).

【1509】

【化1936】

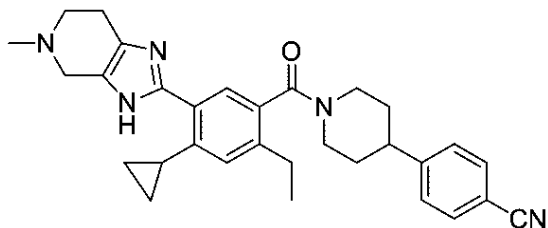


化合物 411.2 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロプロピル - 4 - エチルフェニル) - 6,7 - ジヒドロ - 3H - イミダゾ [4,5-c] ピリジン - 5 (4H) - カルボン酸メチル。化合物 230.1 の代わりに化合物 226.5 を使用したことを除き、化合物 409 の調製に用いたものと同様の標準的な

化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 538 (M+H)⁺.

【1510】

【化1937】

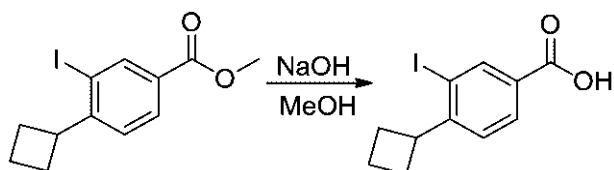


10

化合物412. 4-(1-(4-シクロプロピル-2-エチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物230. 1の代わりに化合物226. 5を使用したことを除き、化合物406の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 494 (M+H)⁺.

【1511】

【化1938】

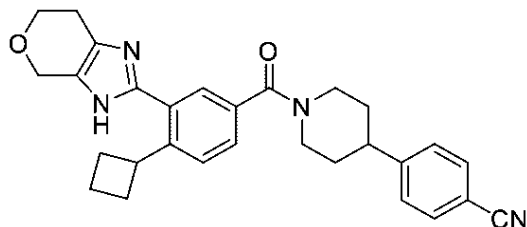


20

化合物413. 1. 4-シクロブチル-3-ヨード安息香酸。メタノール(約100mL)中の化合物168. 2(11.0g、34.8mmol、1.00当量)及び水酸化ナトリウム(4.00g、100mmol、3.00当量)の溶液を50℃で一晩、撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を濃縮乾固させた。残留物を当量の水(50mL)に溶かし、酢酸エチルで洗浄した。水性層のpHを6M塩化水素水溶液で3~4に調整した。結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、8.60g(82%)の表題化合物を白色固体として得た。

【1512】

【化1939】



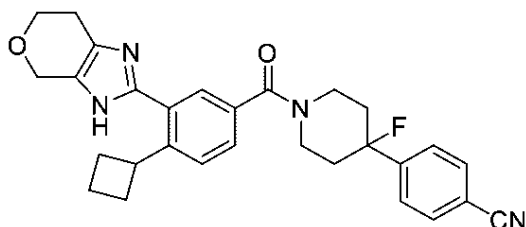
40

化合物413. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。化合物230. 1の代わりに化合物413. 1を使用したことを除き、化合物392の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 477 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.76-7.65 (m, 5H), 7.48 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.18-1.95 (m, 6H), 1.85-1.77 (m, 4H).

【1513】

50

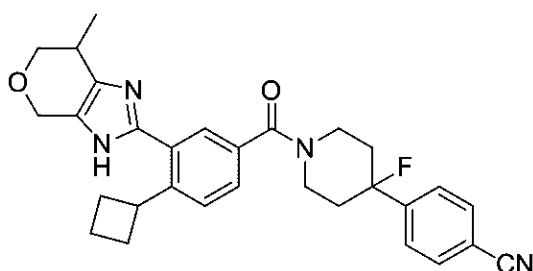
【化 1 9 4 0】



化合物 414. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 1.5 の代わりに化合物 11.2 の HCl 塩を使用したことを除き、化合物 413 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 485 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.82-7.77 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 4H), 4.80 (m, 3H), 4.90 (m, 2H), 3.83-3.46 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.18-1.83 (m, 10H).

【1514】

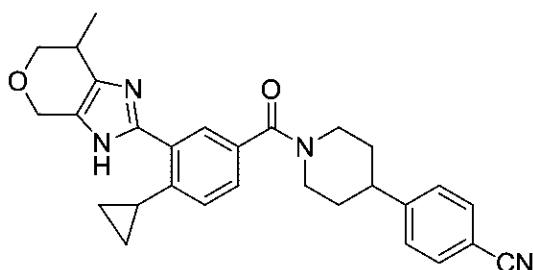
【化 1 9 4 1】



化合物 415. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(7-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンの代わりに 3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを使用したことを除き、化合物 414 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 499 (M+H)⁺.

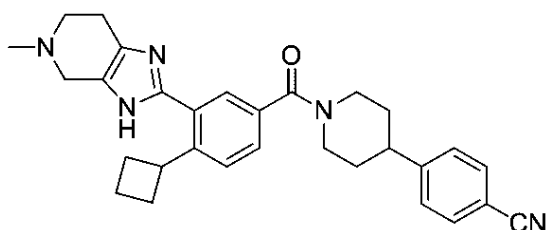
【1515】

【化 1 9 4 2】



化合物 416. 4-(1-(4-シクロプロピル-3-(7-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。プロモ(シクロブチル)マグネシウム及びジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンの代わりにプロモ(シクロプロピル)マグネシウム及び 3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンをそれぞれ使用したことを除き、化合物 413 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 467 (M+H)⁺.

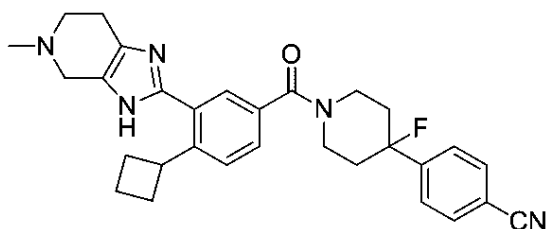
【1516】
【化1943】



化合物417. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物230. 1の代わりに化合物413. 1を使用したことを除き、化合物406の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 480 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.72-7.63 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.18-1.66 (m, 11H).

10

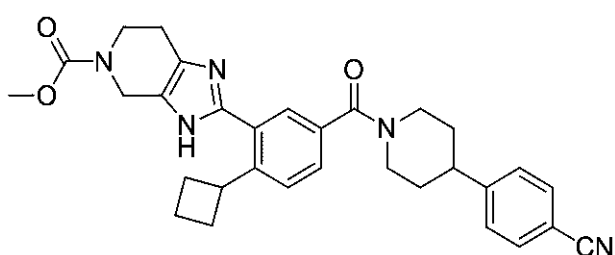
【1517】
【化1944】



化合物418. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物1. 5の代わりに化合物11. 2のHCl塩を使用したことを除き、化合物417の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 498 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (m, 2H), 7.74-7.59 (m, 5H), 4.73 (br s, 1H), 4.54 (br s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.20 (br s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.39-1.96 (m, 10H), 1.79 (m, 1H).

30

【1518】
【化1945】



40

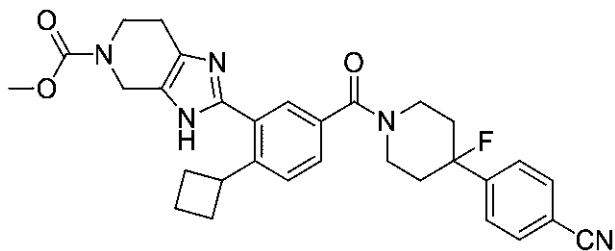
化合物419. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2-シクロブチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル。化合物230. 1の代わりに化合物413. 1を

50

使用したことを除き、化合物 409 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 524 (M+H) .

【1519】

【化1946】

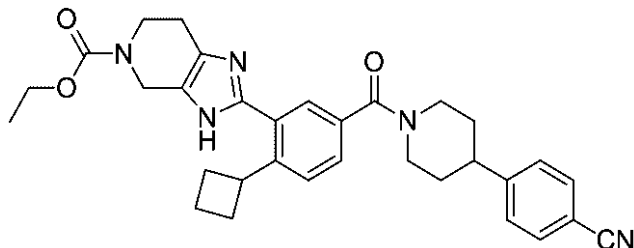


10

化合物 420 . 2 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロブチルフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸メチル。化合物 230 . 1 及び 1 . 5 の代わりに化合物 413 . 1 及び 11 . 2 をそれぞれ使用したことを除き、化合物 409 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 542 (M+H) .

【1520】

【化1947】

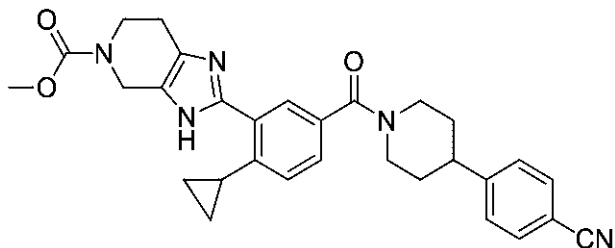


20

化合物 421 . 2 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロブチルフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸エチル。化合物 230 . 1 及び二炭酸ジメチルの代わりに化合物 413 . 1 及び二炭酸ジエチルをそれぞれ使用したことを除き、化合物 409 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 538 (M+H) .

【1521】

【化1948】



30

40

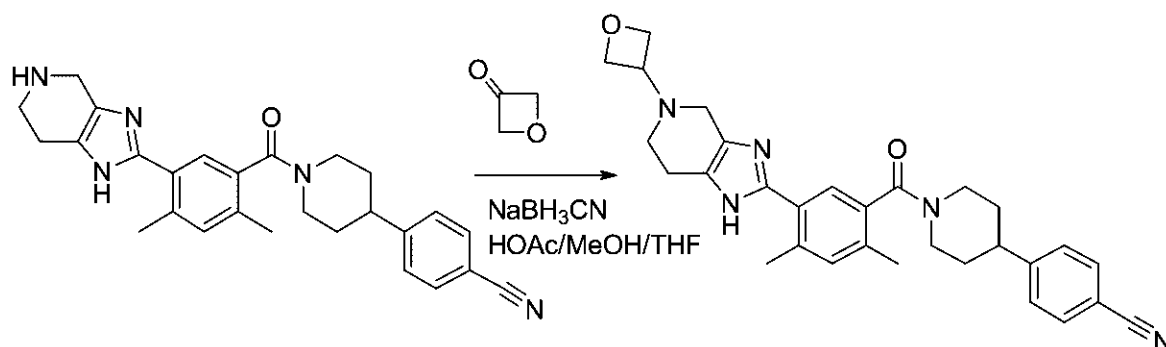
化合物 422 . 2 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロプロピルフェニル) - 6 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸メチル。ブromo (シクロブチル) マグネシウム及び二炭酸ジエチルの代わりにブromo (シクロプロピル) マグネシウム及び二炭酸ジメチルジエチルをそれぞれ使用したことを除き、化合物 421 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 510 (M+H)

50

)

【1522】

【化1949】



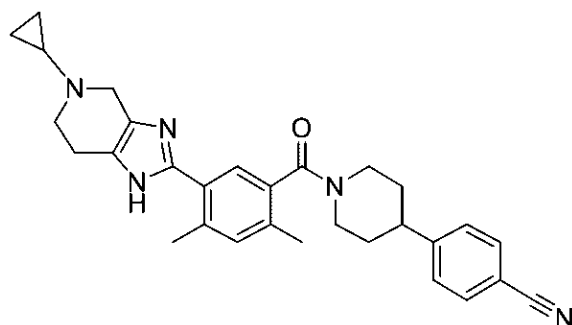
10

化合物423. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-(オキセタン-3-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。MeOH/THF(1:1 v/v)中の4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物2.9、62mg)、オキセタン-3-オン(18μl)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(18mg)及び酢酸(80μl)の混合物を16時間攪拌した。その後、反応物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、続いてブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。DCM中8%MeOHでの分取TLC残留物を精製して、42mgの白色固体を得た(60%)。m/z(ES+) 496 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.63(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.27及び7.20(2つの一重項, アミド回転異性体, 1H), 7.02(s, 1H), 4.96(s, 1H), 4.74(m, 4H), 3.88-3.77(m, 1H), 3.63(d, 1H), 3.49(d, 2H), 3.08(t, 1H), 2.97-2.62(m, 6H), 2.45(d, 3H), 2.31及び2.22(2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.11-1.40(m, 4H).

20

【1523】

【化1950】



40

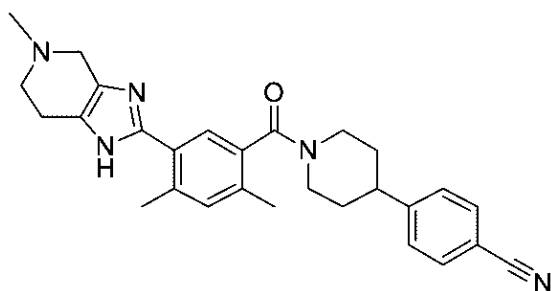
化合物424. 4-(1-(5-(5-シクロプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物423の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z(ES+) 480 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.58, 7.61(d, 2H), 7.33(d, 2H), 7.23及び7.15(2つの一重項, アミド回転異性体, 1H), 6.97(s, 1H), 4.93(s, 1H), 3.80-3.66(m, 2H), 3.64-3.49(m, 1H), 3.02(m, 3H), 2.91-2.64(m, 4H), 2.41(d, 3H), 2.28及び

50

2.18 (2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.07 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.37 (m, 2H), 0.66 – 0.40 (m, 4H).

【1524】

【化1951】

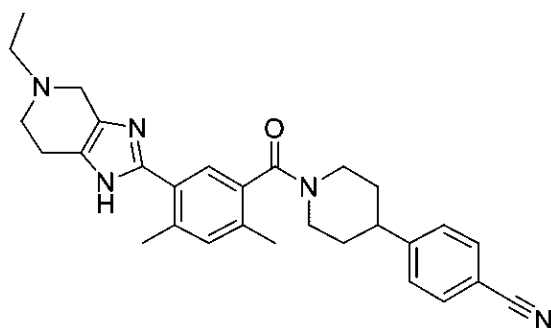


10

化合物425. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物406の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物406.3の代わりに化合物2.9を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 454 (M+H)⁺.

【1525】

【化1952】



20

化合物426. 4-(1-(5-(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物423の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 468 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.63 (d, 2H), 7.40 – 7.19 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.75 – 3.51 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.95 – 2.77 (m, 6H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30及び2.21 (2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.12 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.43 (m, 3H), 1.22 (m, 3H).

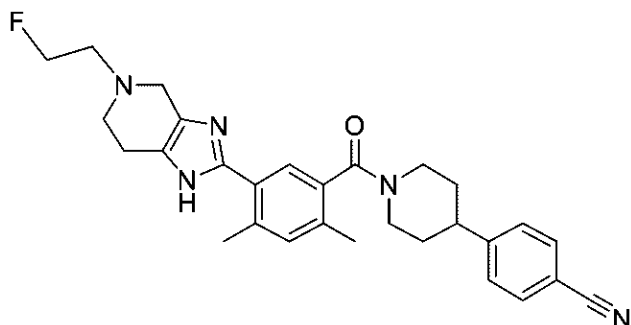
30

40

【1526】

50

【化1953】



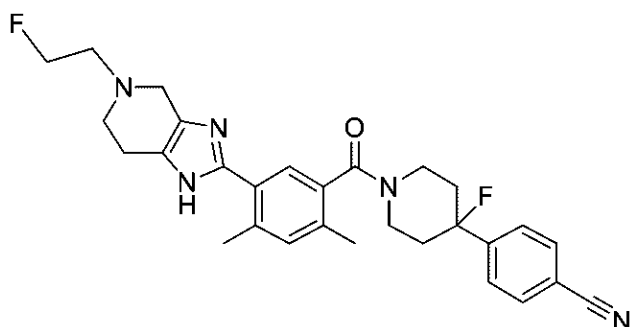
10

化合物427. 4-(1-(5-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF(2mL)中の4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物2.9、88mg)、1-ブromo-2-フルオロエタン(150 μ L)、ヨウ化カリウム(50mg)及びトリエチルアミン(140 μ L)の混合物を48時間攪拌した。その後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。DCM中8%MeOHを用いる分取TLCによって残留物を精製して、51mgの白色固体を得た(52%)。m/z(ES+) 486(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.63(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.28及び7.20(2つの一重項, アミド回転異性体, 1H), 7.00(s, 1H), 4.93(m, 1H), 4.67(dt, J₁=47.6 Hz, J₂=4.9 Hz, 2H), 3.71(d, 2H), 3.62(d, 1H), 3.03-2.71(m, 8H), 2.43(d, 3H), 2.29及び2.19(2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.08-1.89(m, 2H), 1.85-1.49(m, 2H), 3.18-3.05(m, 1H).

20

【1527】

【化1954】



30

化合物428. 4-(4-フルオロ-1-(5-(5-(2-フルオロエチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物427の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いたが、化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。m/z(ES+) 504(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.70(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.28及び7.21(2つの一重項, アミド回転異性体, 1H), 7.00(s, 1H), 4.92-4.77(m, 1H), 4.66(dt, J₁=47.7 Hz, J₂=4.8 Hz, 2H), 3.68(d, 2H), 3.58-3.35(m, 2H), 3.33-3.11(m, 1H), 2.95(dt, 4H), 2.76(d, 2H), 2.42(s, 3H), 2.28

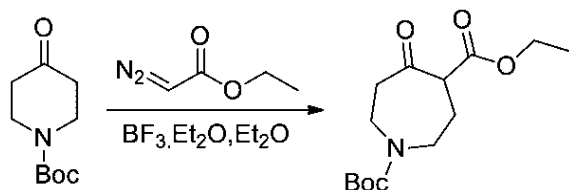
40

50

及び 2.20 (2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.16 – 1.72 (m, 4H) .

【1528】

【化1955】



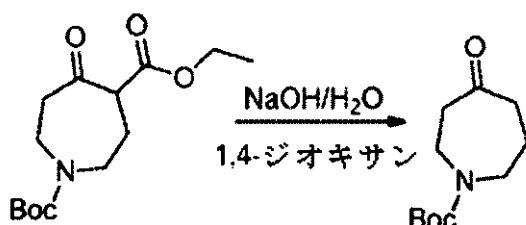
10

化合物 429.1. 5-オキソアゼパン-1, 4-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 4-エチル。-30℃のエーテル (60 mL) 中の 4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (20.0 g、100 mmol、1.00 当量) の溶液に、エーテル (20 mL) 中の $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (16.0 mL、1.30 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。30 分間、-30℃で撹拌した後、エーテル (20 mL) 中の 2-ジアゾ酢酸エチル (16.0 g、140 mmol、1.30 当量) の溶液を反応物に -30℃で一滴ずつ添加した。得られた溶液を 1 時間、-30℃で撹拌し、その後、25℃に温め、2 時間撹拌した。その後、100 mL の 30% 炭酸カリウム水溶液で反応を失活させた。得られた混合物を 2×250 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 2×50 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1/10) を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、19.0 g (66%) の表題化合物を薄黄色油状物を得た。

20

【1529】

【化1956】



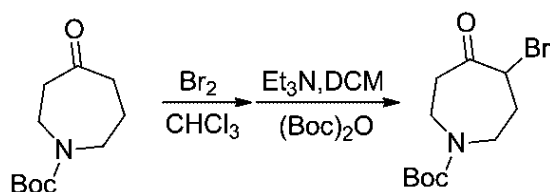
30

化合物 429.2. 4-オキソアゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチル。1, 4-ジオキサン (190 mL) 中の 1-tert-ブチル 4-エチル 5-オキソアゼパン-1, 4-ジカルボン酸塩 (429.1、19.0 g、66.6 mmol、1.00 当量) の溶液に、水 (100 mL) 中の水酸化ナトリウム (4.00 g、100 mmol、1.50 当量) を一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で、一晚撹拌した。その後、pH を塩化水素 (水溶液、3 M) で 4~5 に調整し、得られた溶液を 2×50 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 2×10 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:3) を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって粗製残留物を精製して、11.0 g (77%) の表題化合物を黄色油状物として得た。

40

【1530】

【化1957】

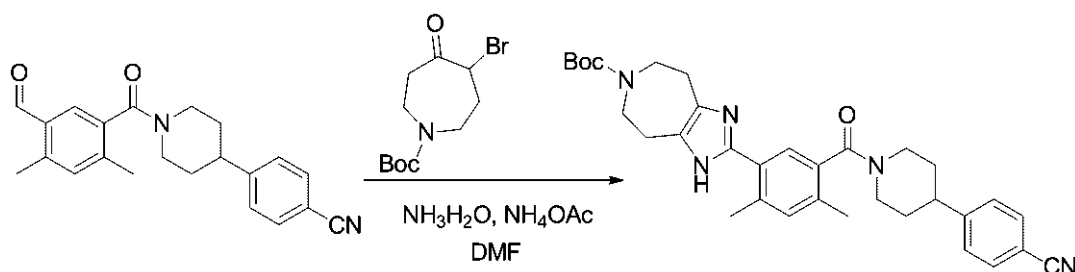


50

化合物 429.3. 4-ブロモ-5-オキソアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル。0℃でクロロホルム (220 mL) 中の 4-オキソアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (429.2, 11.0 g, 51.6 mmol, 1.00 当量) の溶液に、クロロホルム (110 mL) 中の Br₂ (12.4 g, 77.6 mmol, 1.50 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。得られた混合物を室温で、一晩攪拌した。形成された固体を濾過によって収集し、200 mL のジクロロメタンに溶かした。Et₃N (12.2 g) 及び (Boc)₂O (8.70 g, 40.3 mmol, 1.00 当量) を 0℃で混合物に添加した。得られた溶液を 3 時間、室温で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。酢酸エチル／石油エーテル (1:10) を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって粗製残留物を精製して、4.00 g (27%) の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1531】

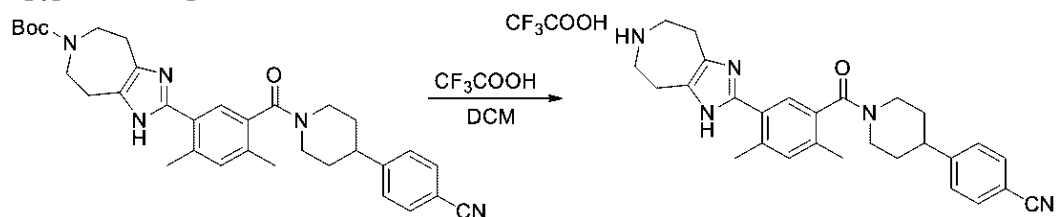
【化1958】



化合物 429.4. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-4,5,7,8-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-6(1H)-カルボン酸 *tert*-ブチル。N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 4-ブロモ-5-オキソアゼパン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (429.3, 844 mg, 2.89 mmol, 2.00 当量) の溶液に、化合物 16.4 (500 mg, 1.44 mmol, 1.00 当量)、NH₄OH (606 mg, 4.33 mmol, 3.00 当量、25%) 及び NH₄OAc (500 mg, 6.49 mmol, 4.50 当量) を添加した。得られた混合物を一晩、130℃、窒素下で攪拌した。周囲温度に冷却した後、30 mL の酢酸エチルを添加した。得られた混合物を 3×20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、343 mg (43%) の表題化合物を褐色固体として得た。

【1532】

【化1959】



化合物 429.5. 4-(1-(5-(1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩。DCM (3 mL) 中の化合物 429.4 (550 mg, 0.990 mmol, 1.00 当量) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.3 mL) を添加した。25℃で 4 時間攪拌し、混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させて、400 mg (71%) の表題化合物を褐色固体として得た。

【1533】

10

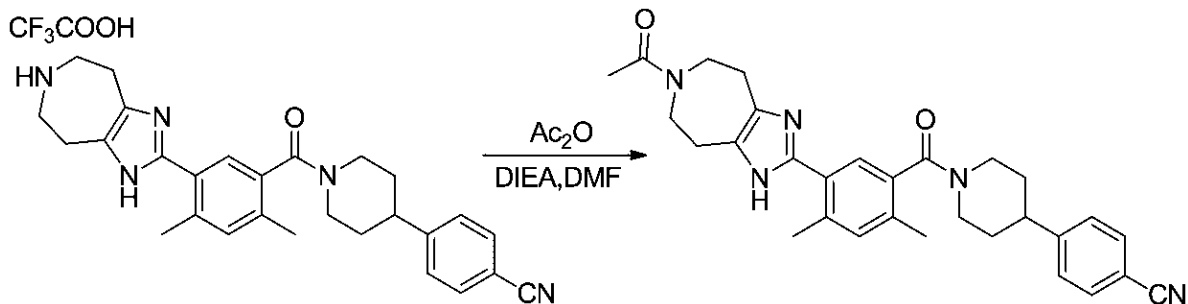
20

30

40

50

【化1960】

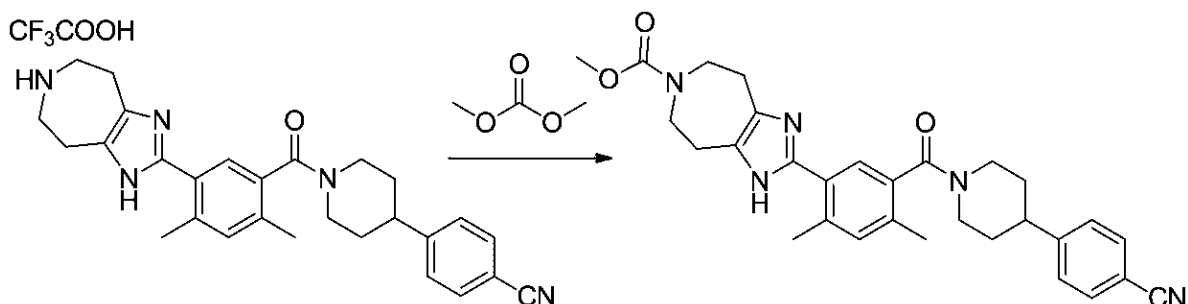


10

化合物429. 4-(1-(5-(6-アセチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物2.9の代わりに化合物429.5を使用したことを除き、化合物2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 496 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 6H), 2.40-2.31 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.00-1.60 (m, 5H).

【1534】

【化1961】

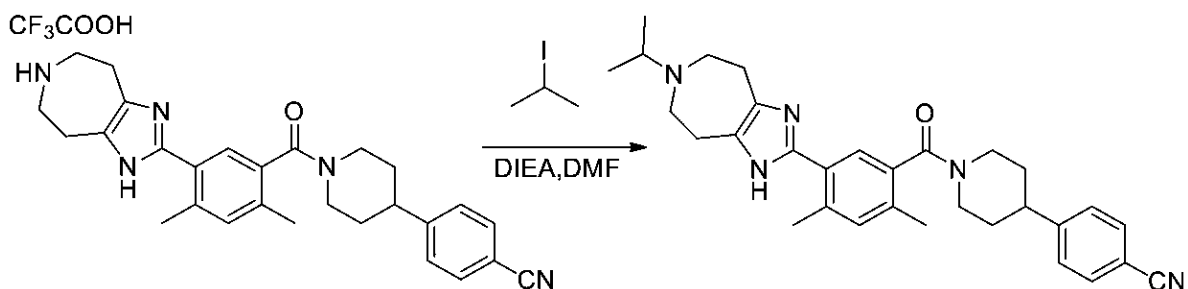


30

化合物430. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-4,5,7,8-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-6(1H)-カルボン酸メチル。化合物406.3の代わりに化合物429.5を使用したことを除き、化合物409の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 496 (M+H)⁺.

【1535】

【化1962】

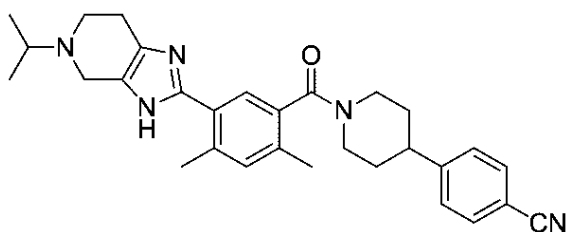


40

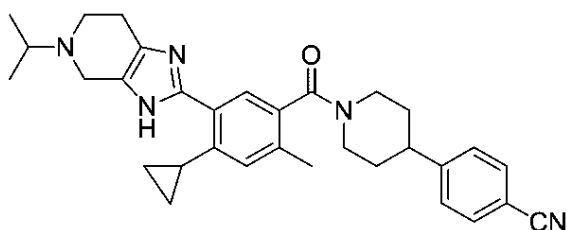
化合物431. 4-(1-(5-(6-イソプロピル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の4-(1-(5-(1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピ

50

ン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩(429.5、80.0mg、0.140mmol、1.00当量)の溶液に、2-ヨードプロパン(270mg、1.59mmol、9.00当量)及びDIEA(205mg、1.59mmol、9.00当量)を添加した。得られた溶液を油浴の中で一晚、80℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を50mLの酢酸エチルで希釈し、3×20mLのブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:10)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。生成物(50mg)を次の条件での分取HPLCによって更に精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラム、Xbridge Prep C18、5 μm 、19×150mm；移動相、0.03% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ を含む水と CH_3CN (8分間で38.0% CH_3CN から51.0%に上昇、2分間で100.0%に上昇、1分間で38.0%に降下)；検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、15.0mg(21%)の表題化合物を白色固体として得た。 m/z (ES+) 496 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.99 (m, 6H), 2.80 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.40及び2.29(2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.15 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H).
【1536】
【化1963】



化合物432. 4-(1-(5-(5-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物429.5の代わりに化合物2.9を使用したことを除き、化合物431の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 482 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
【1537】
【化1964】

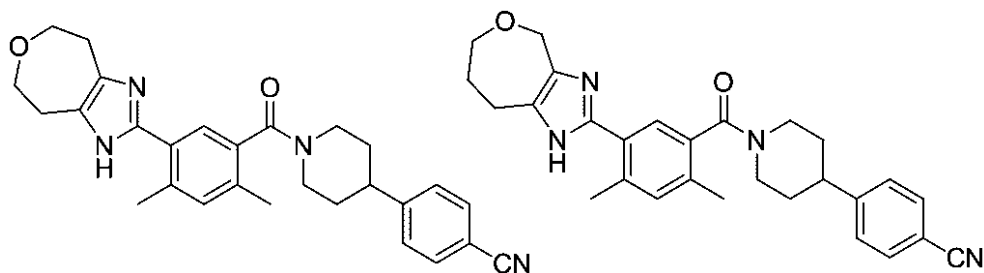


化合物433. 4-(1-(4-シクロプロピル-5-(5-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物152.3及び4-エチル5-オキソアゼパン-1,4-ジカルボン酸tert-ブチル(429.2)の代わりに化合物142.2及び3-ブromo-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをそれぞれ使用したことを除き、化合物431の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 508 ($\text{M}+$

H)⁺.

【1538】

【化1965】



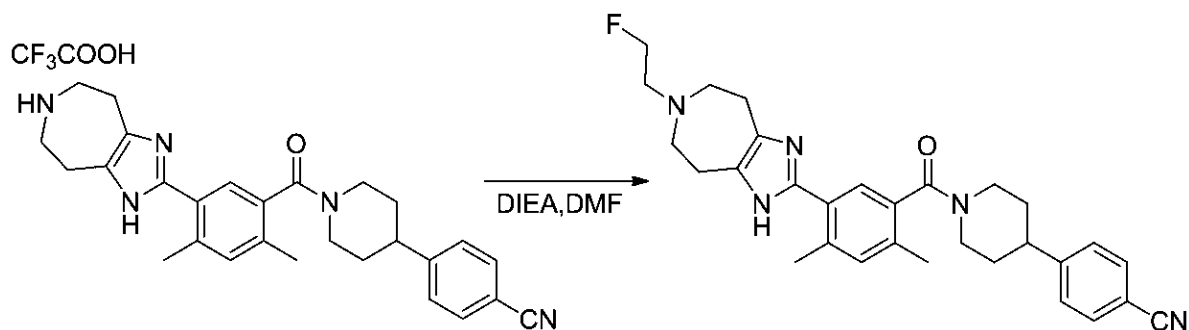
10

化合物434及び435. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4,5,7,8-テトラヒドロ-1H-オキセピノ[4,5-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル及び4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4,6,7,8-テトラヒドロ-1H-オキセピノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル. 化合物4-オキソアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル(429.2)の代わりにオキセパン-4-オンを使用したことを除き、化合物429の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を分離可能混合物として調製した。434: m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺. 435: m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺.

20

【1539】

【化1966】



30

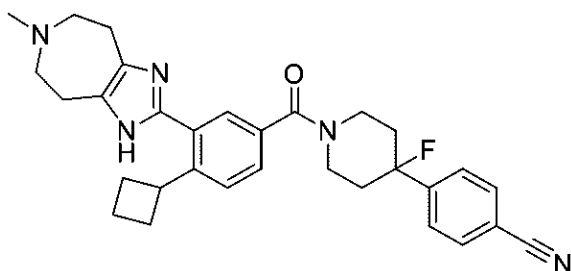
化合物436. 4-(1-(5-(6-(2-フルオロエチル)-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル. 化合物2.9の代わりに化合物429.5を使用したことを除き、化合物427の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES⁺) 500 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.60 (dt, J₁=47.7 Hz, J₂=4.8 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 8H), 2.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.35及び2.24 (2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.70 (m, 3H).

40

【1540】

50

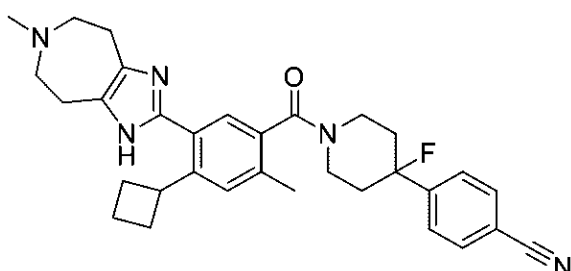
【化1967】



化合物437. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物3-ブロモ-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに化合物429.3を使用したことを除き、化合物418の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 512 (M+H)⁺.

【1541】

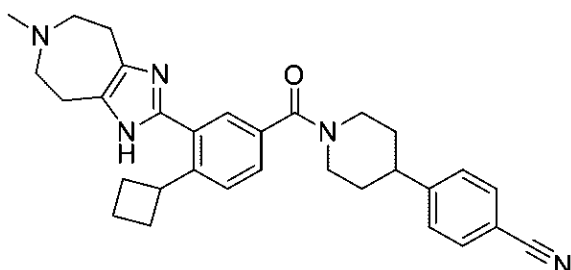
【化1968】



化合物438. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物3-ブロモ-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに化合物429.3を使用したことを除き、化合物407の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 526 (M+H)⁺.

【1542】

【化1969】



化合物439. 4-(1-(4-シクロブチル-3-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物3-ブロモ-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに化合物429.3を使用したことを除き、化合物417の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 494 (M+H)⁺.

【1543】

10

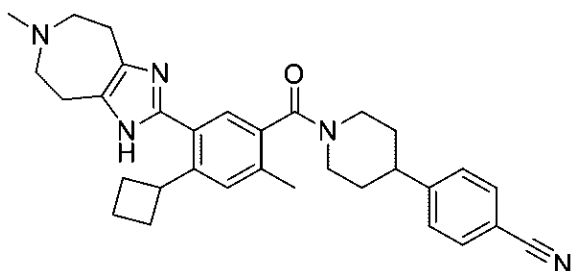
20

30

40

50

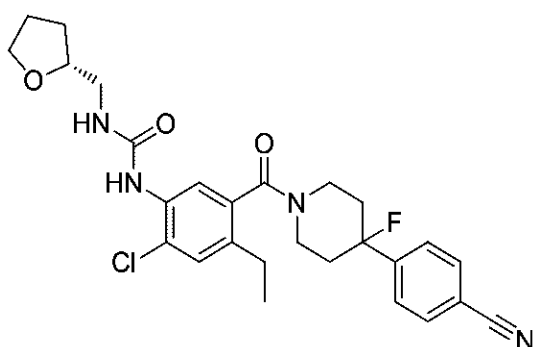
【化 1 9 7 0】



化合物 440. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(6-メチル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロイミダゾ[4,5-d]アゼピン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物 3-ブromo-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに化合物 429. 3 を使用したことを除き、化合物 406 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 508 (M+H)⁺.

【1 5 4 4】

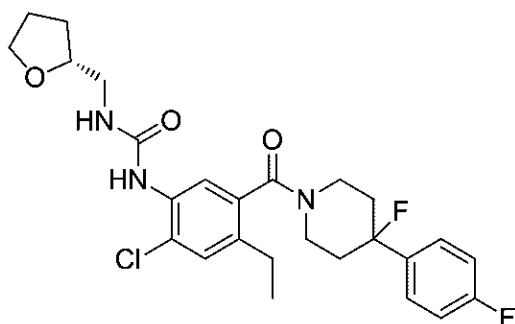
【化 1 9 7 1】



化合物 441. (R)-1-(2-クロロ-5-(4-(4-シアノフェニル)-4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)-4-エチルフェニル)-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素。化合物 67 の調製に用いたものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用い、かつ化合物 48. 1 の代わりに化合物 178. 2 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 513 (M+H)⁺.

【1 5 4 5】

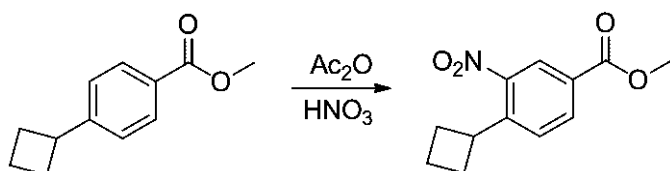
【化 1 9 7 2】



化合物 442. (R)-1-(2-クロロ-4-エチル-5-(4-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)フェニル)-3-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)尿素。化合物 67 の調製に用いたものと同様の容易に入手できる試薬及び手順を用い、かつ化合物 48. 1 の代わりに化合物 178. 2 を使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 506 (M+H)⁺.

【1 5 4 6】

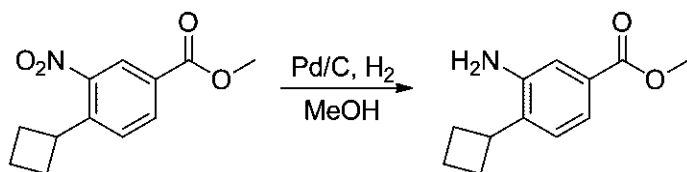
【化 1 9 7 3】



化合物 443.1. 4-シクロブチル-3-ニトロ安息香酸メチル。0℃で無水酢酸（12 mL）中の 4-シクロブチル安息香酸メチル（化合物 168.1、3.80 g、20.0 mmol、1.00 当量）の溶液に、発煙 HNO_3 （5 mL、97%）を一滴ずつ添加した。得られた混合物を油浴の中で 30℃で攪拌した。2 時間後、30 mL の水を注意深く添加し、混合物を 2×30 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を NaHCO_3 飽和水溶液で洗浄し（注意：ガス発生）、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：25）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、3.00 g（64%）の表題化合物を薄黄色油状物として得た。

【1 5 4 7】

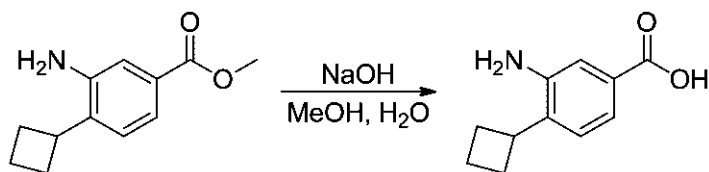
【化 1 9 7 4】



化合物 443.2. 3-アミノ-4-シクロブチル安息香酸メチル。メタノール（30 mL）中の 4-シクロブチル-3-ニトロ安息香酸メチル（化合物 443.1、2.50 g、10.6 mmol、1.00 当量）の溶液が入っているフラスコを窒素でパージした。パラジウム担持炭素（10%、60%水、1.2 g）を添加し、フラスコを窒素で更に注意深くパージした。その後、雰囲気水を水素に変え、混合物を一晩、20℃で攪拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル／石油エーテル（1：5）を溶離剤として用いて、残留物を精製して、1.60 g（73%）の表題化合物を白色固体として得た。

【1 5 4 8】

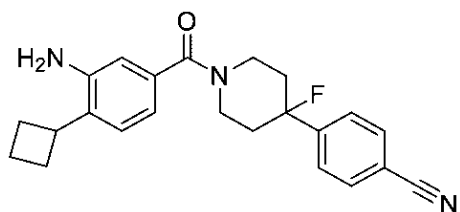
【化 1 9 7 5】



化合物 443.3. 3-アミノ-4-シクロブチル安息香酸。丸底フラスコにメタノールと H_2O の溶媒混合物（20 / 10 mL）中の 3-アミノ-4-シクロブチル安息香酸メチル（1.00 g、4.87 mmol、1.00 当量）及び水酸化ナトリウム（化合物 443.2、800 mg、20.0 mmol、4.00 当量）の溶液を入れた。得られた溶液を 8 時間、20℃で攪拌した。周囲温度に冷却した後、有機溶媒を減圧下で除去した。残存水性層の pH を HCl （水溶液、1 M）で約 4～5 に調整した。その後、結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、乾燥させて、500 mg（54%）の表題化合物を白色固体として得た。

【1 5 4 9】

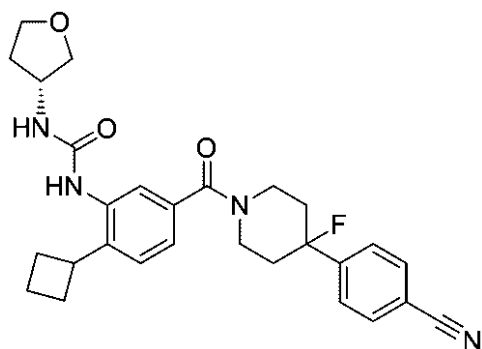
【化 1 9 7 6】



化合物 4 4 3. 4 - (1 - (3 - アミノ - 4 - シクロブチルベンゾイル) - 4 - フルオロピペリジン - 4 - イル) ベンズニトリル。化合物 4 2. 2 の調製に用いたものと同様の手順を用いたが、化合物 4 2. 1 の代わりに化合物 4 4 3. 3 を使用して、表題化合物を調製した。

【1 5 5 0】

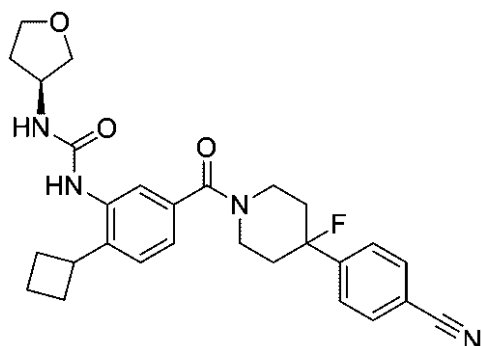
【化 1 9 7 7】



化合物 4 4 3. (R) - 1 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロブチルフェニル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) 尿素。化合物 6 4 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、化合物 4 2. 2 及び (R) - (テトラヒドロフラン - 2 - イル) メタンアミンの代わりに化合物 4 4 3. 4 及び (R) - テトラヒドロフラン - 3 - アミンをそれぞれ使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 491 (M+H)⁺。

【1 5 5 1】

【化 1 9 7 8】

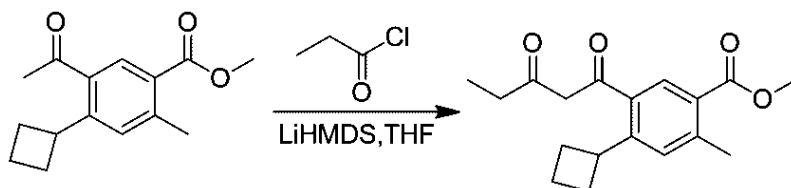


化合物 4 4 4. (S) - 1 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) - 4 - フルオロピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 - シクロブチルフェニル) - 3 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) 尿素。化合物 4 4 3 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用い、(R) - テトラヒドロフラン - 3 - アミンの代わりに (S) - テトラヒドロフラン - 3 - アミンを使用して、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 491 (M+H)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.83 - 7.77 (m, 3H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 4.80 -

4.62 (m, 1H), 4.39–4.31 (m, 1H), 4.02–3.78 (m, 4H), 3.72–3.49 (m, 3H), 約3.3 (1H メタノール溶媒のピークにより部分的に不明瞭), 2.50–2.37 (m, 2H), 2.37–1.78 (m, 10H).

【1552】

【化1979】



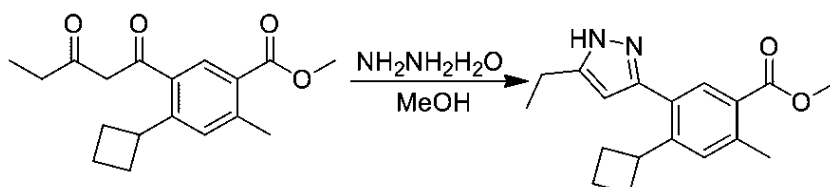
10

化合物445.1. 4-シクロブチル-2-メチル-5-(3-オキソペンタノイル)安息香酸メチル。0℃でテトラヒドロフラン(15mL)中の5-アセチル-4-シクロブチル-2-メチル安息香酸メチル(化合物238.1、500mg、2.03mmol、1.00当量)の溶液に、テトラヒドロフラン(5mL)中のLiHMDS(680mg、4.06mmol、2.00当量)の溶液を一滴ずつ添加した。0℃で30分の攪拌後、テトラヒドロフラン(5mL)中のプロパノイルクロリド(280mg、3.03mmol、1.50当量)の溶液を一滴ずつ添加した。得られた混合物を3時間、15℃で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を40mLの酢酸エチルで希釈し、ブライン(3×40mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。これにより、500mg(粗製)の表題化合物を褐色油状物として得た。

20

【1553】

【化1980】

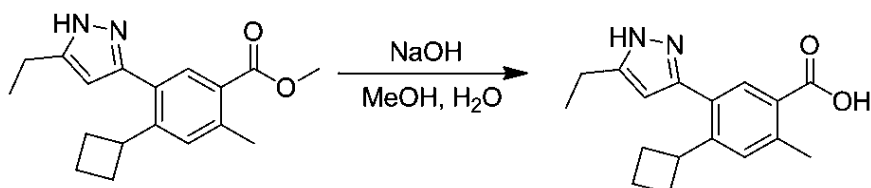


30

化合物445.2. 4-シクロブチル-5-(5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸メチル。メタノール(15mL)中の4-シクロブチル-2-メチル-5-(3-オキソペンタノイル)安息香酸メチル(化合物445.1、300mg、0.990mmol、1.00当量)の溶液にNH₂NH₂·H₂Oを添加した。得られた溶液を油浴の中で1.5時間、80℃で攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を100mLの酢酸エチルで希釈し、その後、3×100mLのブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を溶離剤として用いて、残留物を精製して、188mg(64%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1554】

【化1981】



40

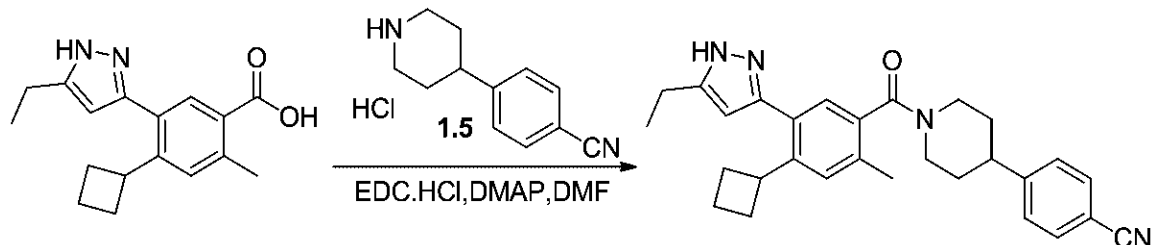
化合物445.3. 4-シクロブチル-5-(5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸。メタノール(6mL)中の4-シクロブチル-5-(5-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-メチル安息香酸メチル(化合物445.2、1

50

88 mg、0.630 mmol、1.00 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL の水中 76.0 mg、1.90 mmol、3.00 当量) を添加した。得られた溶液を油浴の中で 2 時間、70 °C で撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を 20 mL の H₂O で希釈した。混合物の pH を HCl 水溶液 (2 M) を約 4 に調整した。その後、混合物を 3 × 20 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3 × 200 mL のブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。これにより、0.180 g (粗製) の表題化合物を黄色油状物として得た。

【1555】

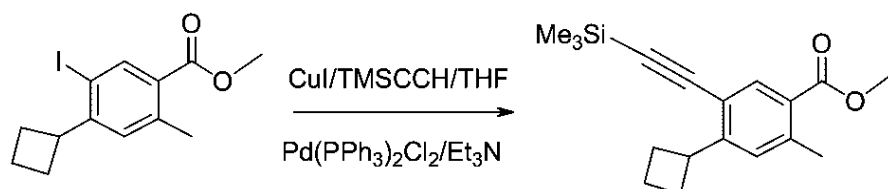
【化1982】



化合物 445.4 - (1 - (4 - シクロブチル - 5 - (5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - メチルベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル。N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 4 - シクロブチル - 5 - (5 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - メチル安息香酸 (化合物 445.3、130 mg、0.460 mmol、1.00 当量) の溶液に、4 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (1.5、102 mg、0.460 mmol、1.00 当量)、EDCI (176 mg、0.920 mmol、2.00 当量) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (112 mg、0.920 mmol、2.00 当量) を添加した。得られた溶液を 2 時間、30 °C で撹拌し、その後、40 mL の酢酸エチルで希釈した。混合物を 3 × 40 mL のブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1 # - Pre - HPLC - 001 (SHIMADZU)) : カラム、SunFire Prep C18、19 × 150 mm 5 µm ; 移動相、0.05 % TFA を含む水と CH₃CN (6 分間で 59.0 % CH₃CN から 73.0 % に上昇、7 分間で 100.0 % に上昇、1 分間で 59.0 % に降下) ; 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、150 mg (72 %) の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 453 (M+H)⁺。

【1556】

【化1983】

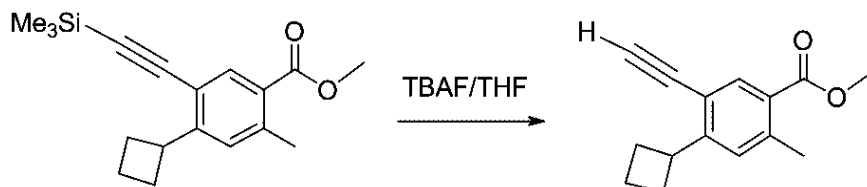


化合物 446.1 4 - シクロブチル - 2 - メチル - 5 - ((トリメチルシリル) エチニル) 安息香酸メチル。THF (8 mL) 及びトリエチルアミン (2 mL) 中の 4 - シクロブチル - 5 - ヨード - 2 - メチル安息香酸メチル (化合物 152.3、1.32 g、4 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (663 µL、4.8 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (85 mg、0.12 mmol) 及びヨウ化銅 (CuI、46 mg、0.24 mmol) の混合物を脱気し、その後、1.5 時間、窒素下で 80 °C に加熱した。周囲温度に冷却した後、反応物をセライトに通して濾過し、濃縮した。残留物を酢酸エチル (EtOAc) に溶解させ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を

フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン中3% EtOAc) によって精製して、1.17 g (97%) の表題化合物を液体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.01 – 3.75 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.54 – 2.31 (m, 2H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.80 (m, 1H), 0.28 (s, 9H).

【1557】

【化1984】



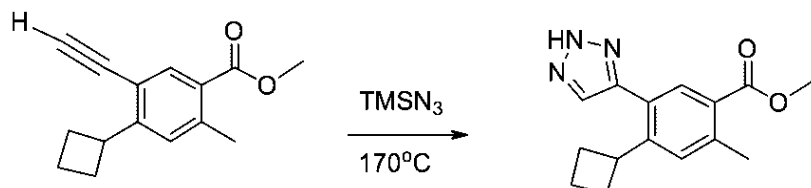
10

化合物446.2. 4-シクロブチル-5-エチニル-2-メチル安息香酸メチル。-20°CでTHF (6 ml) 中の化合物446.1 (1.17 g、3.9 mmol) の溶液に、4.1 mlのTBAF (THF中1.0 M) を添加した。混合物をこの温度で30分間攪拌し、その後、水 (15 ml) で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン中2% EtOAc) によって精製して、816 mg (91%) の表題化合物を液体として得た。 m/z (ES-) 227 (M-H)⁺. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.02 – 3.80 (m, 4H), 3.25 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.52 – 2.38 (m, 2H), 2.29 – 2.13 (m, 2H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H).

20

【1558】

【化1985】



30

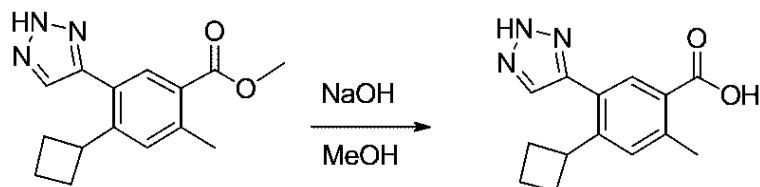
化合物446.3. 4-シクロブチル-2-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)安息香酸メチル。4-シクロブチル-5-エチニル-2-メチル安息香酸メチル (化合物446.2、180 mg、0.69 mmol) を密封管の中で TMSN_3 (1 ml) に溶解させた。反応物をプラストシールドの後ろで24時間、170°Cに加熱し、その後、0°Cに冷却した。EtOAc (10 ml) 及び水 (20 ml) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。その後、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 ; ヘキサン中0~30% EtOAc) によって精製して、92 mg (49%) の表題化合物を液体として得た。 m/z (ES+) (272) (M+H)⁺. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.90 (s, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H).

40

【1559】

50

【化1986】

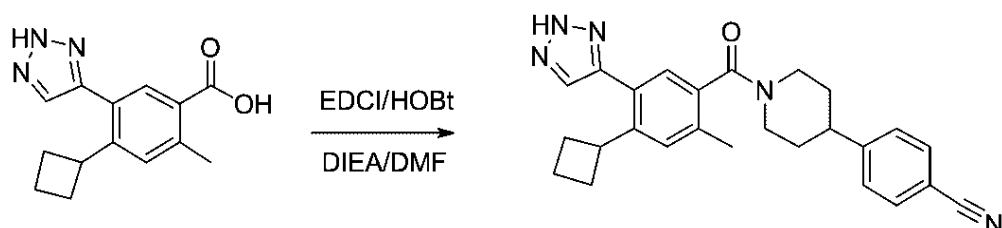


【1560】

化合物446.4. 4-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)安息香酸。2N NaOH (1.5ml) 及びメタノール (MeOH) (4ml) 中の4-シクロブチル-2-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)安息香酸メチル (化合物446.3, 92mg, 0.34M) の溶液を50℃で16時間加熱した。室温に冷却した後、メタノールを減圧下で除去した。残留物を2N HClでpH3~4に中和し、EtOAcで抽出した。その後、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して、83mgの白色固体を得、それを更に精製せずに使用した。m/z (ES-) 256 (M-H)⁺.

【1561】

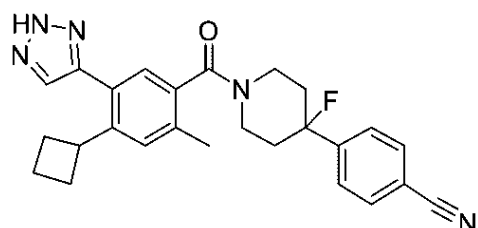
【化1987】



化合物446.4. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。DMF (1ml) 中の上記の酸 (化合物446.4, 44mg, 0.17mmol)、化合物1.5 (42mg, 0.19M)、EDCI (49mg, 0.26mmol)、HOBt (33mg, 0.19mmol) 及びDIEA (120μl, 0.68mmol) の混合物を室温で、2.5時間撹拌した。その後、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂; ジクロロメタン中の8%メタノール) によって精製して、表題化合物の46mgのフォームを得た (70%)。m/z (ES+) 426 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.20 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.66 - 7.49 (m, 2H), 7.44 - 7.21 (m, 4H), 5.01 (d, 1H), 3.83 (p, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.27 - 3.06 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.46 (2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.27 - 1.89 (m, 3H), 1.86 - 1.43 (m, 7H).

【1562】

【化1988】

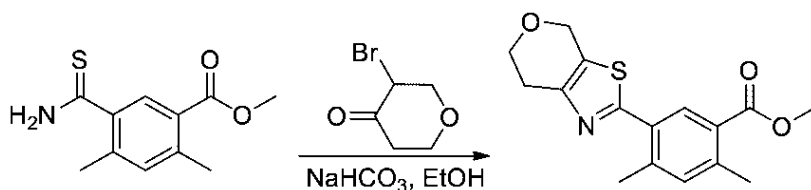


化合物447. 4-(1-(4-シクロブチル-2-メチル-5-(2H-1,2,3-

トリアゾール-4-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。化合物446の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ化合物1.5の代わりに化合物11.2のHCl塩を使用して、表題化合物を調製した。 m/z (ESI) (444) $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.37 (m, 2H), 4.92 (d, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.45 (2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.28 – 1.89 (m, 8H), 1.85 (m, 2H).

【1563】

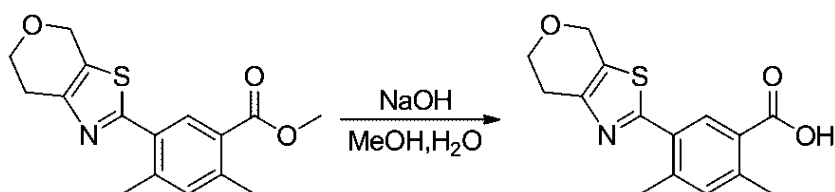
【化1989】



化合物448. 1. 5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル。エタノール(5 mL)中の5-カルバモチオイル-2,4-ジメチル安息香酸メチル(化合物130.1、500 mg、2.24 mmol、1.00当量)の溶液に、炭酸水素ナトリウム(396 mg、4.71 mmol、1.00当量)及び3-プロモジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物1.10.1、186 mg、1.04 mmol、1.00当量)を添加した。得られた溶液を一晚、80℃で、窒素下で撹拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を10 mLの水及び酢酸エチルに溶かした。水性相を2×20 mLの酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、減圧下で濃縮して、400 mg (56%)の表題化合物を黄色固体として得た。

【1564】

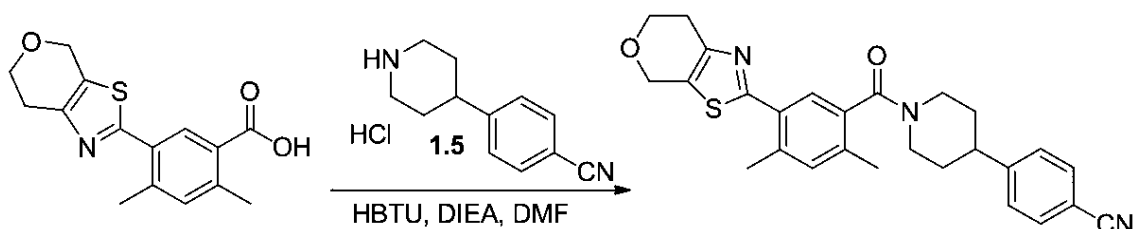
【化1990】



化合物448. 2. 5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラン[4,3-d]チアゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。メタノール(5 mL)中の化合物448.1(304 mg、1.00 mmol)及び水酸化ナトリウム(水溶液、3 mLの水中80 mg、7.00 mmol)の溶液を油浴の中で1時間、56℃で撹拌した。周囲温度に冷却した後、メタノールを減圧下で除去した。残存水性層のpHを塩化水素(水溶液、2 M)で3~4に調整した。結果として生じた沈殿物を濾過によって収集し、オープンの中で減圧下で乾燥させて、230 mg (79%)の表題化合物を黄色固体として得た。

【1565】

【化1991】



10

20

30

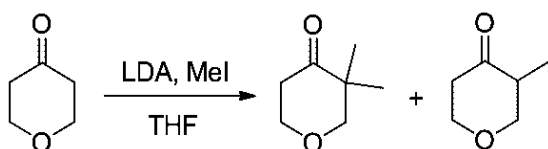
40

50

化合物 448. 4-(1-(5-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラノ[4,3-d]チアゾール-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中の化合物 448. 2(100 mg、0.35 mmol、1.00 当量)、DIEA(140 mg、1.08 mmol、3.00 当量)及び HBTU(197 mg、0.52 mmol、1.50 当量)の溶液を 0.5 時間、25℃で攪拌した。DIEA(1 mL)中の 4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1.5, 92.2 mg、0.41 mmol、1.10 当量)の溶液を一滴ずつ添加した。得られた溶液を 0.5 時間、25℃で攪拌し、その後、10 mL の水で失活させた。水性相を 2×20 mL の酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 1×20 mL の水、1×20 mL のブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用し、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を溶離剤として用いて、残留物を精製した。生成物を次の条件を使用する分取 HPLC によって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)): カラム、SunFire Prep C18、19×150 mm 5 μm; 移動相、0.05% TFA を含む水と CH₃CN(7 分間で 25% CH₃CN から 80% に上昇、1 分間で 100% に上昇、1 分間で 25% に降下); 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。純粋な化合物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、134.9 mg(85%)の表題化合物を白色固体として得た。m/z (ES+) 458 (M+H)⁺。

【1566】

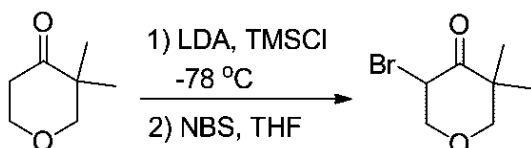
【化1992】



化合物 449. 1 及び化合物 400. 1, 3, 3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物 449. 1) 及び 3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物 400. 1)。LDA(ヘプタン/THF/エチルベンゼン中 2.0 M)(28 mL、55 mmol)の溶液に、アルゴン下、-78℃で THF(50 mL)中のジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(4.612 g、46 mmol)を一滴ずつ添加した。混合物を-78℃で 5 分間攪拌し、その後、THF(500 mL)中のヨードメタン(14 mL、225 mmol)を添加した。得られた混合物を放置して 0℃に温め、2 時間、0℃で攪拌した。反応物を 5 分間、放置して室温に温め、その後、冷却して 0℃に戻し、飽和塩化アンモニウム(30 mL)で失活させ、混合物をエーテル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機部分をブライン(50 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中 15% 酢酸エチル)によって精製して、3, 3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物 449. 1)を油状物(694 mg、13%)として、3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物 400. 1)を油状物(860 mg、16%)として得た。

【1567】

【化1993】

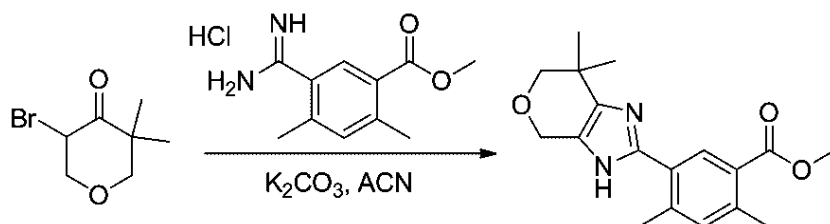


化合物 449. 2. 5-ブロモ-3, 3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン。アルゴン下、THF(10 mL)で希釈したリチウムジイソプロピルアミン(ヘプタン/THF/エチルベンゼン中 2.0 M)(2.5 mL、5.1 mmol)の溶液を

−78℃に冷却した。クロロトリメチルシラン（2.5 mL、19.5 mmol）を添加し、続いてTHF（5 mL）中の3,3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4（3H）-オン（化合物449.1、500 mg、3.9 mmol）及びトリエチルアミン（8.0 mL、57 mmol）を添加した。得られた混合物を−78℃で5分間攪拌し、その後、飽和NaHCO₃（20 mL）で失活させた。混合物をエーテル（30 mL）で抽出し、有機物質を1 Mクエン酸（50 mL）で洗浄し、乾燥させ（K₂CO₃）、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をTHF（5 mL）に溶解させ、0℃に冷却した。N-プロモスクシンイミド（694 mg、3.9 mmol）を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌し、その後、飽和NaHCO₃（10 mL）で失活させた。混合物をエーテル（2×20 mL）で抽出し、有機物質をブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中8%酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を油状物として得た（150 mg、18%）。

【1568】

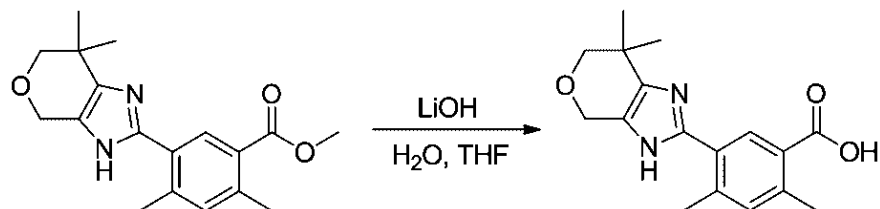
【化1994】



化合物449.3.5-（7,7-ジメチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル）-2,4-ジメチル安息香酸メチル。アセトニトリル（8 mL）中の5-ブロモ-3,3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4（3H）-オン（化合物449.2、150 mg、0.72 mmol）、5-カルバミドイル-2,4-ジメチル安息香酸メチル塩酸塩（化合物2.5、135 mg、0.55 mmol）及び炭酸カリウム（228 mg、1.65 mmol）の混合物を100℃で48時間加熱した。混合物を真空下で濃縮して、残留物を酢酸エチル（10 mL）に溶解させ、ブライン（20 mL）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中50%酢酸エチル）によって精製して、表題化合物を白色固体として得た（27 mg、15%）。

【1569】

【化1995】



化合物449.4.5-（7,7-ジメチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル）-2,4-ジメチル安息香酸。THF（3 mL）中の5-（7,7-ジメチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル）-2,4-ジメチル安息香酸メチル（化合物449.3、27 mg、0.086 mmol）に2 M水酸化リチウム（430 μL、0.86 mmol）を添加し、混合物を50℃で16時間加熱した。揮発性溶媒を真空下で除去し、結果として生じた残留物を2 M HClでpH=3に中和し、真空下で濃縮して白色固体を得、それを更に精製せずに次の反応で使用した。m/z（ES-） 299（M-H）⁻。

【1570】

10

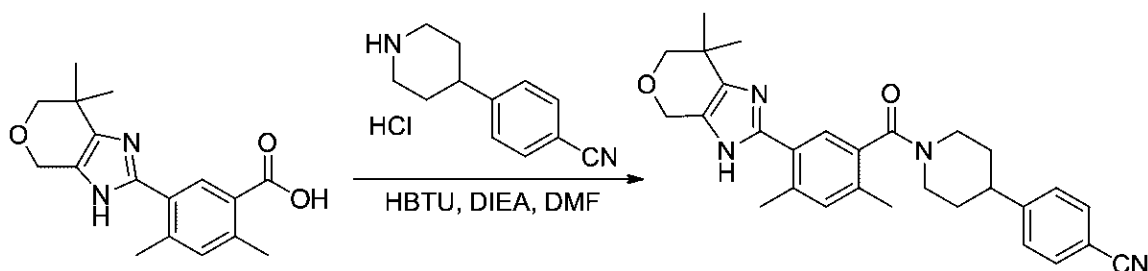
20

30

40

50

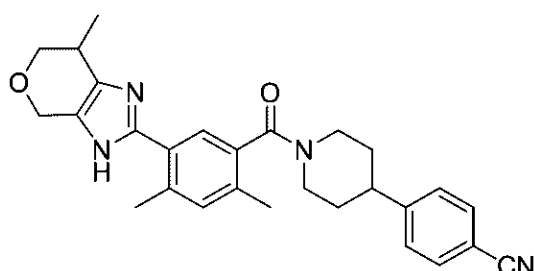
【化1996】



化合物449. 4-(1-(5-(7,7-ジメチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。粗製5-(7,7-ジメチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物449. 4, 0.086 mmol)をDMF(1 mL)に溶解させた。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1. 5, 19 mg, 0.086 mmol)、2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(HBTU)(65 mg, 0.17 mmol)及びDIEA(45 µl, 0.26 mmol)を添加し、混合物を室温で16時間撹拌した。その後、混合物を酢酸エチル(10 mL)で希釈し、ブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)によって精製して、表題化合物を固体フォームとして得た(15 mg, 30%)。m/z (ES+) 469 (M+H)⁺。

【1571】

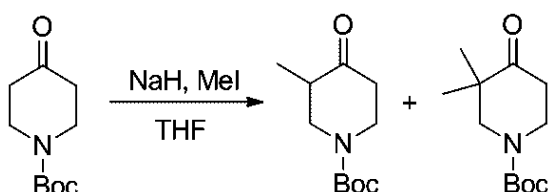
【化1997】



化合物450. 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(7-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。3,3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物449. 1)の代わりに3-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物400. 1)を使用したことを除き、化合物449の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 455 (M+H)⁺。

【1572】

【化1998】

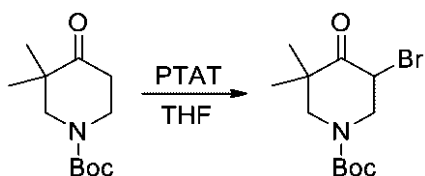


化合物451. 1及び化合物451. 2. 3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。水素化ナトリウム(鉱物油中60%)(1.27 g, 31.8 mmol)

L) を窒素雰囲気下で THF (80 mL) 中に懸濁させた。4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.0 g、30 mmol) を室温で少しずつ添加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、その後、ヨウ化メチル (3.8 mL、6.1 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、0℃に冷却し、水 (20 mL) で注意深く失活させた。混合物を酢酸エチル (100 mL) で抽出し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (10:1 ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、化合物 451.1 を透明油状物 (1.7 g、27%) として、化合物 451.2 を結晶性固体 (963 mg、14%) として得た。

【1573】

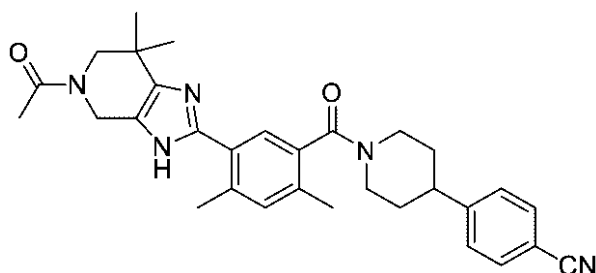
【化1999】



化合物 451.3. 5-ブromo-3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.963 g、4.24 mmol) を THF (10 mL) に溶解させ、その後、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (PTAT) (1.59 g、4.24 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、水 (20 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機部分を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (10:1 ヘキサン/酢酸エチル) によって精製して、化合物 451.3 を白色結晶性固体として得た (0.94 g、73%)

【1574】

【化2000】



化合物 451.4 - (4-(5-(5-アセチル-7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)シクロヘキシル)ベンゾニトリル。3-ブromo-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに 5-ブromo-3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (化合物 451.3) を使用したことを除き、化合物 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 510 (M+H)⁺。

【1575】

10

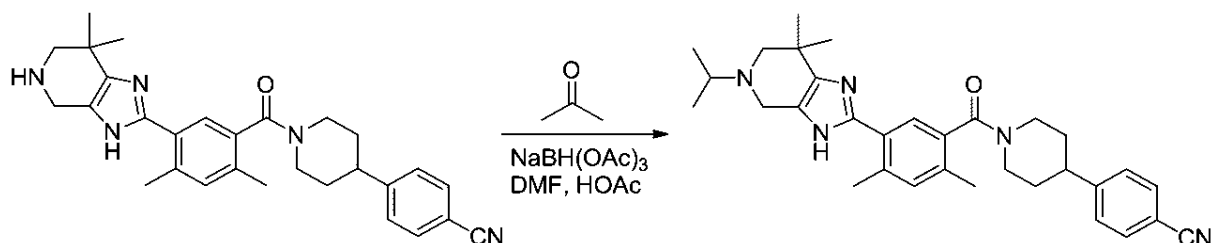
20

30

40

50

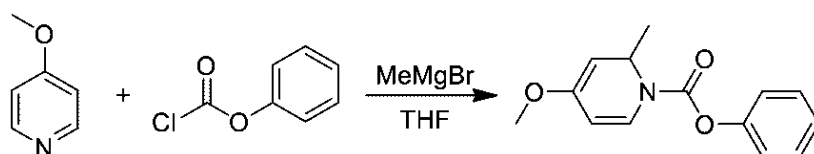
【化2001】



化合物452. 4-(1-(5-(5-イソプロピル-7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。4-(1-(5-(7,7-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(0.12g、0.26mmol)(化合物451の合成で調製された中間体)、DMF(4mL)、酢酸(69μL、1.21mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(sodium triacetoxyborohydride)(0.11g、0.52mmol)及びアセトン(0.50mL、6.8mmol)を混合し、室温で2時間撹拌した。反応を水(10mL)で注意深く失活させ、混合物を酢酸エチル(60mL)で抽出し、有機部分を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM/10%MeOH)、続いて第2の分取TLC(酢酸エチル/5%MeOH)によって精製して、表題化合物を白色粉末として得た(4.1mg、8.1%)。m/z(ES⁺) 510 (M+H)⁺。

【1576】

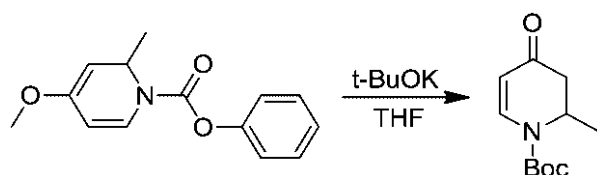
【化2002】



化合物454.1. 4-メトキシ-2-メチルピリジン-1(2H)-カルボン酸フェニル。3Lの四つ口丸底フラスコをパージし、窒素雰囲気下で維持し、テトラヒドロフラン(1.2L)中の4-メトキシピリジン(30.0g、275mmol、1.00当量)の溶液を添加した。混合物を-40℃に冷却し、クロロギ酸フェニル(45.0g、287mmol、1.05当量)を一滴ずつ添加した。得られた溶液を1時間、-40℃で撹拌し、その後、温度を-40℃に維持しながら、メチルマグネシウムブロミド(3M、110mL、1.20当量)を反応混合物に添加した。得られた溶液を5~10℃にゆっくりと温め、2時間撹拌し、その後、氷水(100mL)で注意深く失活させた。得られた混合物を酢酸エチル(2×1L)で抽出し、合わせた有機部分をブライン(1×300mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を薄褐色油状物として得た(71.0g、>理論収量)。

【1577】

【化2003】

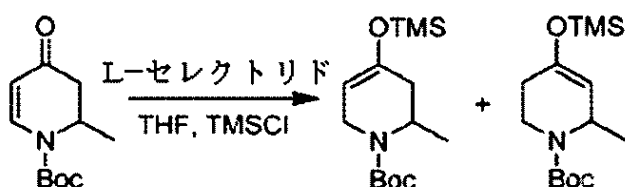


化合物454.2. 2-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル。3Lの四つ口丸底フラスコをパージし、窒素雰囲気下で維持

し、テトラヒドロフラン（１．２Ｌ）中の４－メトキシ－２－メチルピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸フェニル（４５４．１、７０．０ｇ、２８５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を添加した。溶液を－７８℃に冷却し、その後、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１２８ｇ、１．１４ｍｏｌ、４．００当量）を少しずつ添加した。得られた混合物を１０～１５℃で２０時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物をＥｔＯＡｃ（１．５Ｌ）に溶解させ、その後、氷水（２００ｍＬ）で注意深く失活させた。層を分離し、水性部分を追加の酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機部分を水酸化ナトリウム水溶液（１．５Ｍ、３×１００ｍＬ）、塩酸水溶液（１Ｍ、２×１００ｍＬ）、そしてブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離剤として酢酸エチル／石油エーテル、１：２００～１：２０）によって精製して、表題化合物を薄黄色油状物として得た（３１．０ｇ、５１％）。

【１５７８】

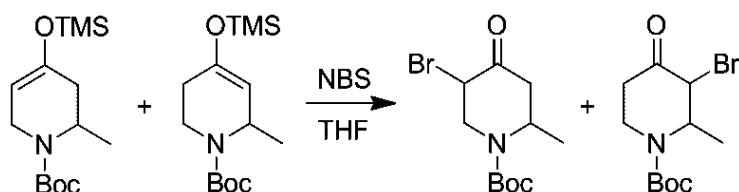
【化２００４】



化合物４５３．１及び化合物４５４．３．６－メチル－４－（（トリメチルシリル）オキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５３．１）及び２－メチル－４－（（トリメチルシリル）オキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５４．３）。５００ｍＬの三口丸底フラスコをパージし、窒素雰囲気で維持し、テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）中の２－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（化合物４５４．２、１０．５ｇ、４９．５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を添加した。溶液を－７８℃に冷却し、Ｌ－セレクトリド（ＴＨＦ中１Ｍ、６０ｍＬ、１．２０当量）を一滴ずつ添加した。得られた溶液を２時間、－７８℃で攪拌し、その後、クロロトリメチルシラン（６．９６ｇ、６４．１ｍｍｏｌ、１．３０当量）を攪拌しながら一滴ずつ添加した。得られた溶液を１６時間、１０～１５℃で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物をｎ－ヘキサン（５００ｍＬ）で希釈し、固体を濾過して除去した。濾液を真空下で濃縮して、酢酸エチル／石油エーテル（１：１００～１：２０）を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、混合物の表題化合物を薄黄色固体として得た（１０．０ｇ、７１％）。

【１５７９】

【化２００５】

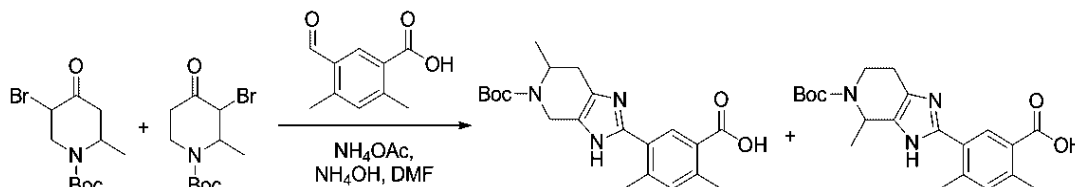


化合物４５３．２及び化合物４５４．４．５－ブロモ－２－メチル－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５３．２）及び３－ブロモ－２－メチル－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５４．４）。丸底フラスコにテトラヒドロフラン（２５０ｍＬ）中の６－メチル－４－（（トリメチルシリルオキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び２－メチル－４－（（トリメチルシリル）オキシ）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの混合物（化合物４５３．１及び化合物４５４．２、４．００ｇ、

12.5 mmol、1.00当量、総合純度89%)の溶液を入れた。混合物を0～5℃に冷却し、N-ブロモスクシンイミド(4.97g、27.9 mmol、2.2当量)を反応混合物に少しずつ添加した。得られた混合物を25℃で2時間攪拌し、その後、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(1:100～1:10)を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物の混合物を黄色油状物として得た(2.50g、69%)。

【1580】

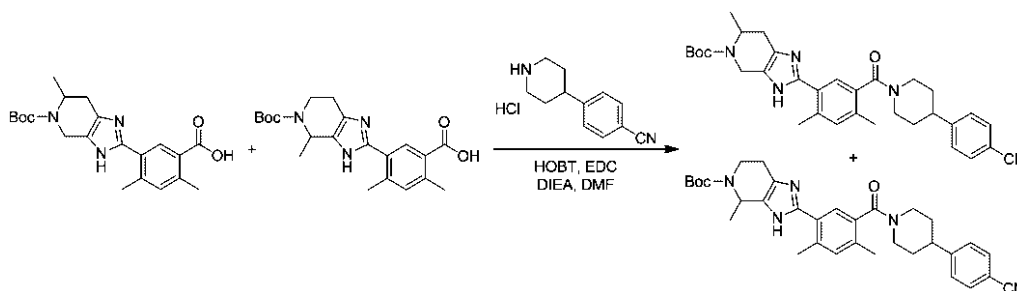
【化2006】



化合物453.3及び化合物454.5.5-(5-(tert-ブトキシカルボニル)-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(453.3)及び5-(5-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(454.5)。50 mLの密封管にN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の5-ブロモ-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル及び3-ブロモ-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの混合物(化合物453.2及び化合物454.4、1.60g、5.48 mmol、1.00当量)の溶液を入れた。5-ホルミル-2,4-ジメチル安息香酸(化合物16.3、978 mg、5.49 mmol、1.00当量)、酢酸アンモニウム(1.90g、24.7 mmol、4.50当量)及び水酸化アンモニウム(2.88g、16.4 mmol、3.00当量、20%)を添加し、得られた混合物を2時間、130℃で攪拌した。混合物を10～15℃に冷却し、その後、氷水(50 mL)で失活させた。得られた溶液を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出し、有機部分を合わせた。水性部分のpHを塩化水素(2 M)で6に調整し、酢酸エチル(2×150 mL)で抽出し、全ての有機抽出物を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(1:4～2:1)を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物の混合物を薄黄色油状物として得た(480 mg、23%)。

【1581】

【化2007】

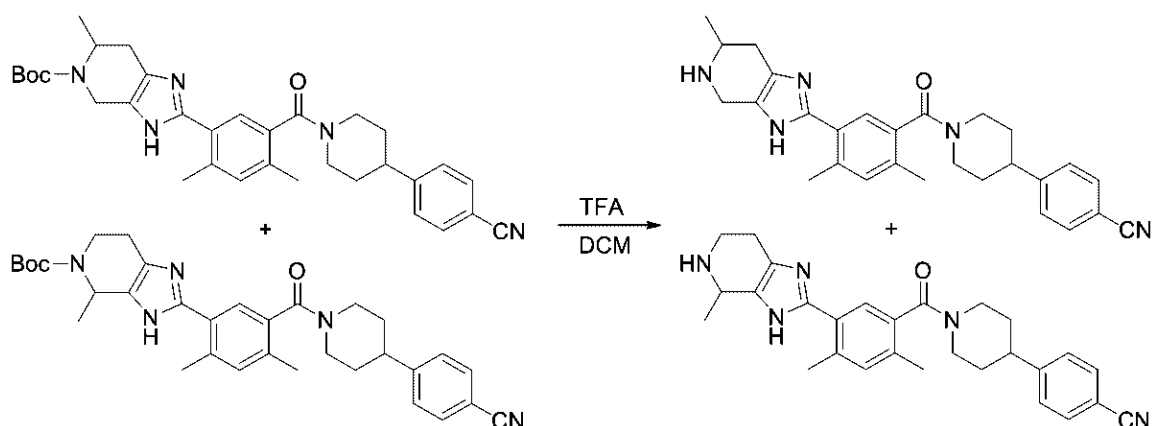


化合物453.4及び化合物454.6.2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(化合物453.4)及び2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-カルボン酸tert-ブチル(化合物454

． 6) 。 丸底フラスコに N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中の 5 - (5 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 - ジメチル安息香酸及び 5 - (5 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 - ジメチル安息香酸の混合物 (化合物 4 5 3 . 3 及び化合物 4 5 4 . 5 , 4 8 0 m g , 1 . 2 5 m m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液を入れた。 D I E A (6 4 3 m g , 4 . 9 8 m m o l , 4 . 0 0 当量) 、 E D C (4 7 6 m g , 2 . 4 8 m m o l , 2 . 0 0 当量) 及び 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 - h y d r o x y b e n z o t r i z o l e) (3 3 7 m g , 2 . 5 0 m m o l , 2 . 0 0 当量) を添加し、得られた溶液を 2 5 ° C で 2 0 分間攪拌した。その後、4 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル塩酸塩 (化合物 1 . 5 , 2 7 6 m g , 1 . 2 4 m m o l , 1 . 0 0 当量) を 0 ° C で少しずつ添加した。得られた溶液を 2 5 ° C で 1 6 時間攪拌し、その後、氷水 (4 0 m L) で失活させた。結果として生じた固体を濾過によって収集し、その後、酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶解させた。結果として生じた固体をブライン (2 × 3 0 m L) で洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物の混合物を薄黄色油状物として得た (4 4 0 m g , 6 4 %) 。

【 1 5 8 2 】

【 化 2 0 0 8 】



化合物 4 5 3 . 5 及び化合物 4 5 4 . 7 . 4 - (1 - (2 , 4 - ジメチル - 5 - (6 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (化合物 4 5 3 . 5) 及び 4 - (1 - (2 , 4 - ジメチル - 5 - (4 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) ベンゾニトリル 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩 (化合物 4 5 4 . 7) 。 丸底フラスコにジクロロメタン (1 0 m L) 及びトリフルオロ酢酸 (3 m L) 中の 2 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 4 - ジメチルフェニル) - 6 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸 t e r t - ブチル及び 2 - (5 - (4 - (4 - シアノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 4 - ジメチルフェニル) - 4 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 5 (4 H) - カルボン酸 t e r t - ブチルの混合物 (化合物 4 5 3 . 4 及び化合物 4 5 4 . 6 , 4 4 0 m g , 0 . 7 9 0 m m o l , 1 . 0 0 当量) の溶液を入れた。得られた溶液を 2 5 ° C で 2 0 時間攪拌し、その後、真空下で濃縮して、表題化合物の混合物を黄色油状物として得た (4 5 0 m g , 9 9 %) 。

【 1 5 8 3 】

10

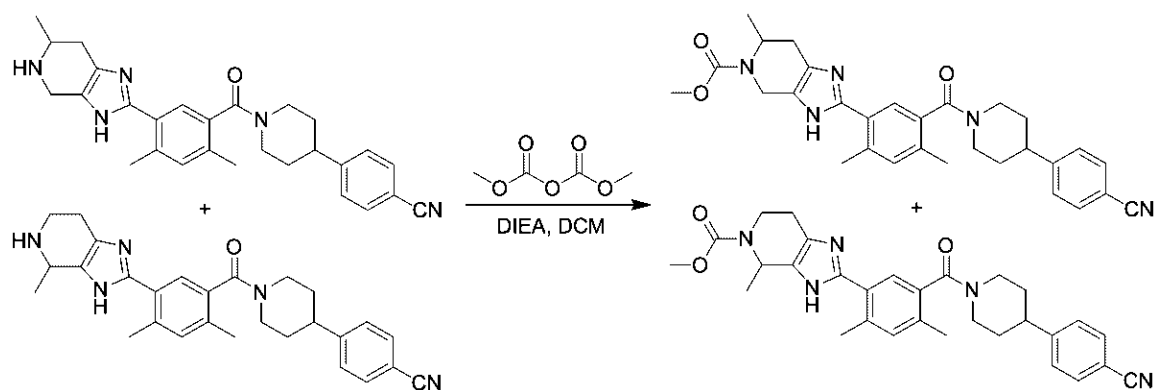
20

30

40

50

【化 2 0 0 9】



化合物 4 5 3 及び 4 5 4. 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル (化合物 4 5 3) 及び 2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル (化合物 4 5 4)。8 mL の密封管にジクロロメタン (6 mL) 中の 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩及び 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (化合物 4 5 3. 5 及び化合物 4 5 4. 7、100 mg、0.176 mmol、1.00 当量) の混合物を入れた。DIEA (114 mg、0.880 mmol、5.00 当量) を添加し、混合物を 0℃ に冷却した。攪拌しながら 0℃ で二炭酸ジメチル (29.6 mg、0.220 mmol、1.25 当量) を一滴ずつ添加し、その後、得られた溶液を 2.5 時間、0~5℃ で攪拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、残留物を分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム、Xbridge Prep C18、5µm、19*150mm ; 移動相、0.03% NH₃H₂O を含む水と CH₃CN (7 分間で 39.0% CH₃CN から 52.0% に上昇、1 分間で 100.0% に上昇、1 分間で 39.0% に降下) ; 検出器、Waters 2489 254 & 220 nm。この分取 HPLC から表題化合物を異性体の混合物として得た (30 mg)。この異性体混合物をキラル分取 HPLC によって精製した (2#-Gilson Gx 281 (HPLC-09)) : カラム、Chiralpak IA、2*25 cm、5µm ; 移動相、Hex (0.1% DEA) 及びエタノール (0.2% TEA) (50.0% エタノール (0.2% TEA) を 10 分間保持) ; 検出器、UV 220 / 254 nm。純粋な分離された生成物を含有するキラル分取 HPLC 画分を適切に合わせ、凍結乾燥させて、2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-6-メチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル (化合物 4 5 3) を白色固体 (14.2 mg、13%) として、2-(5-(4-(4-シアノフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-2,4-ジメチルフェニル)-4-メチル-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-5(4H)-カルボン酸メチル (化合物 4 5 4) を白色固体 (11.8 mg、10%) として得た。化合物 4 5 3 : m/z (ES+) 512 (M+H)⁺。化合物 4 5 4 : m/z (ES+) 512 (M+H)⁺。

【1 5 8 4】

10

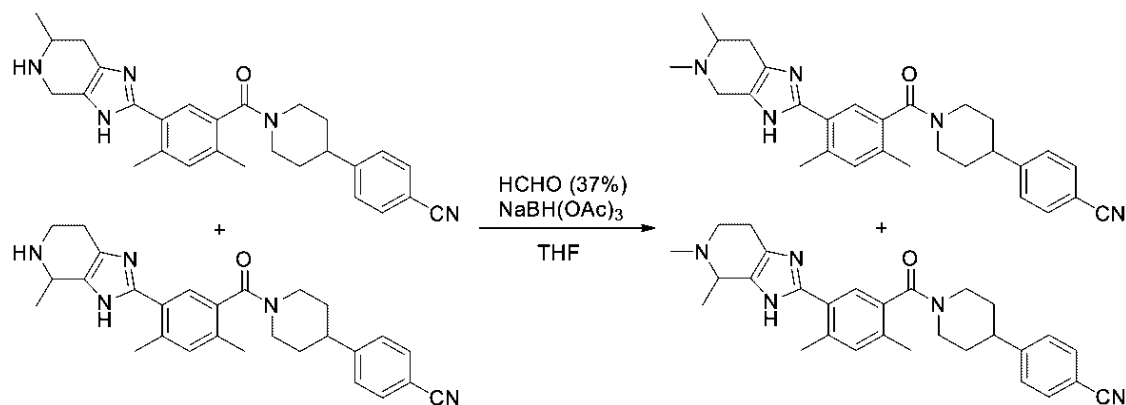
20

30

40

50

【化 2 0 1 0】



10

化合物 4 5 5 及び 4 5 6. 4- (1- (5- (5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -2, 4-ジメチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル (化合物 4 5 5) 及び 4- (1- (5- (4, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -2, 4-ジメチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル (化合物 4 5 6). 10 mL の密封管にテトラヒドロフラン (5 mL) 中の 4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩及び 4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩の混合物 (化合物 4 5 3. 5 及び化合物 4 5 4. 7 (100 mg、0.22 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。ホルムアルデヒド (1 mL、37 重量%) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (162 mg、0.760 mmol、3.5 当量) を混合物に添加し、2.5 時間、40℃で攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残留物を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)) : カラム、Xbridge Prep C18、5 µm、19*150 mm; 移動相、0.03% NH₃ H₂O を含む水と CH₃CN (8 分間で 32% CH₃CN から 42% に上昇、2 分間で 100% に上昇、1 分間で 32% に降下); 検出器、Waters 2489 254 nm & 220 nm. この分取 HPLC から表題化合物を異性体の混合物として得た (50 mg). この異性体混合物を次の条件でのキラル分取 HPLC によって精製した (2#-Gils on Gx 281 (HPLC-09)) : カラム、Chiralpak IC、2*25 cm、5 µm; 移動相、Hex (0.2% TEA) 及びエタノール (0.2% TEA) (50.0% エタノール (0.2% TEA) を 27 分間保持); 検出器、UV 220/254 nm. 純粋な分離された生成物を含有するキラル分取 HPLC 画分を適切に合わせ、凍結乾燥させて、4- (1- (5- (5, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -2, 4-ジメチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル (化合物 4 5 5) を白色固体 (13.5 mg、13%) として、4- (1- (5- (4, 5-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル) -2, 4-ジメチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル (化合物 4 5 6) を白色固体 (6.8 mg、7%) として得た。化合物 4 5 5 : m/z (ES+) 468 (M+H)⁺. 化合物 4 5 6 : m/z (ES+) 468 (M+H)⁺.

20

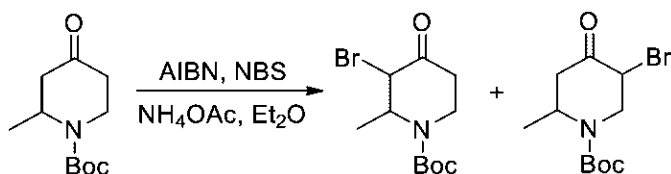
30

40

【1 5 8 5】

50

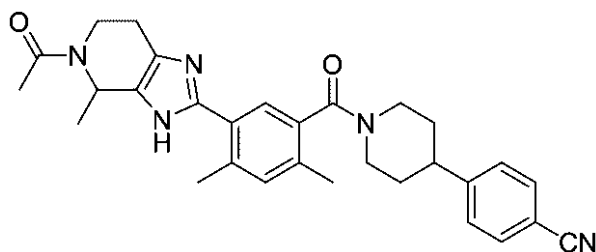
【化 2 0 1 1】



化合物 4 5 7 . 1 及び化合物 4 5 7 . 2 . 3-ブロモ-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 4 5 7 . 1) 及び 5-ブロモ-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 4 5 7 . 2) 。 パー
ジして窒素の不活性雰囲気に維持した 1 L の四つ口丸底フラスコにエーテル (7 0 0 m L)
中の 2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (5 . 0 0
g 、 2 3 . 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) の溶液を入れた。酢酸アンモニウム (9 0 4 m g
、 1 1 . 7 m m o l 、 0 . 5 0 当量) 及びアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) (1
9 2 m g 、 1 . 1 7 m m o l 、 0 . 0 5 当量) を添加した。混合物を 0 °C に冷却し、その
後、N-ブロモスクシンイミド (4 . 1 5 g 、 2 3 . 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) を少し
ずつ添加した。得られた混合物を 4 時間、2 5 °C で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。
酢酸エチル／石油エーテル (1 : 1 0 0 ~ 1 : 1 0) を溶離剤として用いるシリカゲルクロ
マトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物の混合物を薄黄色油状物として
得た (4 . 1 0 g 、 6 0 %) 。

【1 5 8 6】

【化 2 0 1 2】



化合物 4 5 7 . 4 - (1 - (5 - (5 - アセチル-4-メチル-4, 5, 6, 7-テトラ
ヒドロ-3 H-イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン-2-イル) -2, 4-ジメチルベンゾ
イル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリル。3-ブロモ-5-メチルジヒドロ-2 H
-ピラン-4 (3 H) -オン (化合物 4 0 0 . 2) の代わりに 3-ブロモ-2-メチル-
4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 4 5 7 . 1) と 5-ブ
ロモ-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (化合物 4
5 7 . 2) の混合物を使用したことを除き、化合物 4 0 0 及び化合物 2 の調製に用いたも
のと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。この生成物は
、約 1 0 % の他のメチル位置異性体 4 - (1 - (5 - (5 - アセチル-6-メチル-4,
5, 6, 7-テトラヒドロ-3 H-イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン-2-イル) -2,
4-ジメチルベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンゾニトリルを含有する。m / z (
E S +) 4 9 6 (M + H) + .

【1 5 8 7】

10

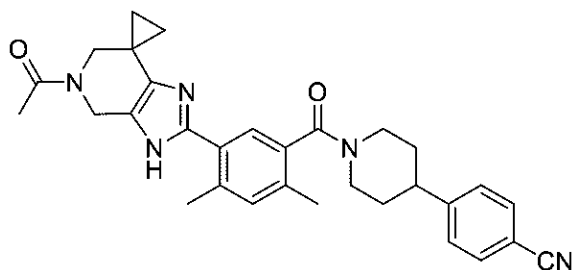
20

30

40

50

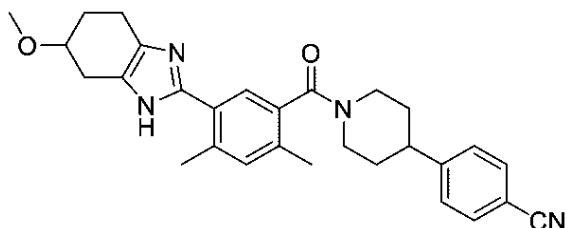
【化2013】



化合物458. 4-(1-(5-(5'-アセチル-3', 4', 5', 6'-テトラヒドロス
 ピロ[シクロプロパン-1, 7'-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン]-2'-イル)-2
 , 4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。3, 3-ジメチル
 ジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物449. 1)の代わりに8-オキソ
 -5-アザスピロ[2. 5]オクタン-5-カルボン酸tert-ブチル(Remen,
 L. et al. Bioorg. and Med. Chem. Lett., 2009, 32
 , 351-357)を使用したことを除き、化合物449及び化合物2の調製に用いたも
 のと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES
 +) 508 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.
 37-7.20 (m, 2H), 4.77及び4.71 (2つの一重項, アセチルアミド
 回転異性体, CH₂, 2H), 3.77及び3.72 ((2つの一重項, アセチルア
 ミド回転異性体, CH₂, 2H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.30-3.
 18 (m, 1H), 2.99 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.48-2.
 27 (m, 6H), 2.24及び2.21 (2つの一重項, アセチルアミド回転異性
 体, アセチルCH₃, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.92-1.52
 (m, 3H), 1.18-0.96 (m, 4H).

【1588】

【化2014】



化合物459. 4-(1-(5-(6-メトキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H
 -ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-
 4-イル)ベンゾニトリル。3, 3-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オ
 ン(化合物449. 1)の代わりに4-メトキシシクロヘキサノン(Kaiho, T. e
 t al. J. Med. Chem., 1989, 32, 351-357)を使用したこと
 を除き、化合物449の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて
 、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 469 (M+H)⁺. ¹H-NMR (30
 0 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53-
 7.44 (m, 2H), 7.37-7.21 (m, 2H), メタノール下で推定した
 1つのプロトン(1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.73-3.57 (m
 , 1H), 3.45 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.05-
 2.91 (m, 3H), 2.79-2.58 (m, 3H), 2.46 (s, 3H),
 2.40及び2.29 (2つの一重項, アミド回転異性体, 3H), 2.17-1.9
 2 (m, 3H), 1.92-1.67 (m, 3H).

【1589】

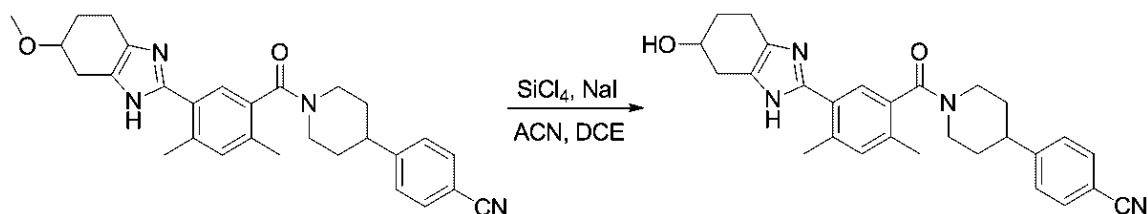
20

30

40

50

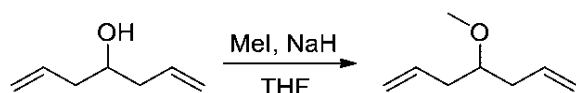
【化 2 0 1 5】



化合物 460. 4-(1-(5-(6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。丸底フラスコにアセトニトリルとジクロロメタンの溶媒混合物(10/10 mL)中の4-(1-(5-(6-メトキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル(化合物 459、80 mg、0.17 mmol、1.0 当量)の溶液を入れた。テトラクロロシラン(32 mg、0.19 mmol、1.1 当量)及びヨウ化ナトリウム(28 mg、0.19 mmol、1.1 当量)を混合物に添加し、得られた混合物を一晩、20℃で撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で反応を失活させ、水性部分を酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機部分を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮し、酢酸エチルを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を黄色固体として得た(7.1 mg、9%)。m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺。

【1590】

【化 2 0 1 6】



化合物 461. 1. 4-メトキシヘプター-1,6-ジエン。丸底フラスコにテトラヒドロフラン(30 mL)中のヘプター-1,6-ジエン-4-オール(2.00 g、17.8 mmol、1.00 当量)及びヨードメタン(5.00 g、35.2 mmol、2.00 当量)の溶液を入れた。溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(1.00 g、25.0 mmol、1.50 当量、鉱物油中60%)を反応物に少しずつ添加した。得られた混合物を一晩、室温で撹拌し、その後、水(5 mL)で注意深く失活させ、エーテル(30 mL)で希釈した。有機部分をブライン(2×20 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た(2.00 g、84%)。

【1591】

【化 2 0 1 7】



化合物 461. 2. 4-メトキシシクロペンター-1-エン。パージして窒素の不活性雰囲気にした丸底フラスコにジクロロメタン(25 mL)中の4-メトキシヘプター-1,6-ジエン(化合物 461.1、200 mg、1.43 mmol、1.00 当量、90%)の溶液を入れた。第二世代グラブス触媒(55 mg、0.06 mmol、0.04 当量)を添加し、得られた溶液を一晩、室温で撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た(100 mg、57%)。

【1592】

10

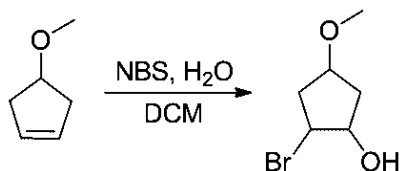
20

30

40

50

【化 2 0 1 8】



化合物 461.3. 2-ブロモ-4-メトキシシクロペンタノール。丸底フラスコにジクロロメタン (100 mL) 中の 4-メトキシシクロペンタ-1-エン (化合物 461.2、1.00 g、8.66 mmol、1.00 当量、85%) の溶液及び水 (20 mL) 中の N-ブロモスクシンイミド (2.00 g、11.3 mmol、1.00 当量) の溶液を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、得られた混合物を水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (1.00 g、36%)。

【1593】

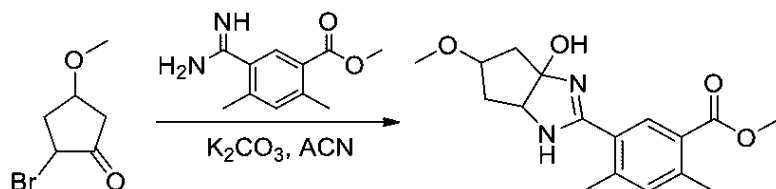
【化 2 0 1 9】



化合物 461.4. 2-ブロモ-4-メトキシシクロペンタノン。丸底フラスコにジクロロメタン (100 mL) 中の 2-ブロモ-4-メトキシシクロペンタノール (化合物 461.3、1.00 g、3.08 mmol、1.00 当量、60%) の溶液を入れた。デス・マーチン・ペルヨージナン (2.00 g、4.72 mmol、1.10 当量) を少しずつ添加し、混合物を一晩、室温で攪拌した。その後、混合物を水 (20 mL) で希釈し、Na₂S₂O₄ (4 g) で失活させた。水性部分をジクロロメタン (100 mL) で抽出し、合わせた有機部分をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を褐色油状物として得た (800 mg、81%)。

【1594】

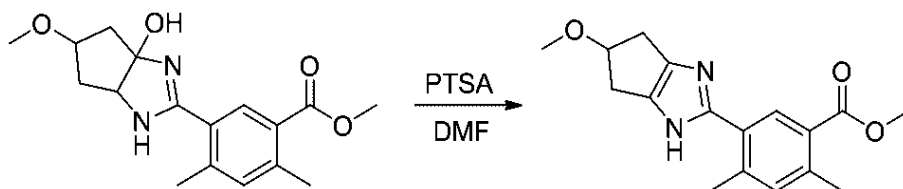
【化 2 0 2 0】



化合物 461.5. 5-(3a-ヒドロキシ-5-メトキシ-1,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル。丸底フラスコに ACN (15 mL) 中の 2-ブロモ-4-メトキシシクロペンタノン (化合物 461.4、600 mg、1.86 mmol、60%) の溶液を入れた。5-カルバミドイル-2,4-ジメチル安息香酸塩酸メチル (化合物 2.5、320 mg) 及び炭酸カリウム (430 mg、3.11 mmol) を添加し、混合物を一晩、80℃で攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、その後、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール (10:1) を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を褐色油状物として得た (200 mg、27%)。

【1595】

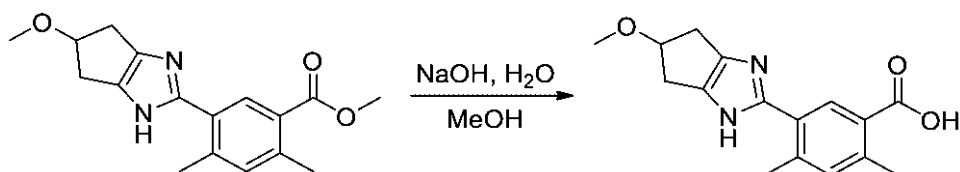
【化2021】



化合物461.6. 5-(5-メトキシ-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(mL)中の5-(3a-ヒドロキシ-5-メトキシ-1,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル(化合物461.5、200mg、0.38mmol、1.00当量、60%)の溶液を入れた。p-トルエンスルホン酸(20mg、0.12mmol、0.18当量)を添加し、得られた溶液を一晩、80℃で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール(10:1)を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を褐色油状物として得た(100mg、66%)。

【1596】

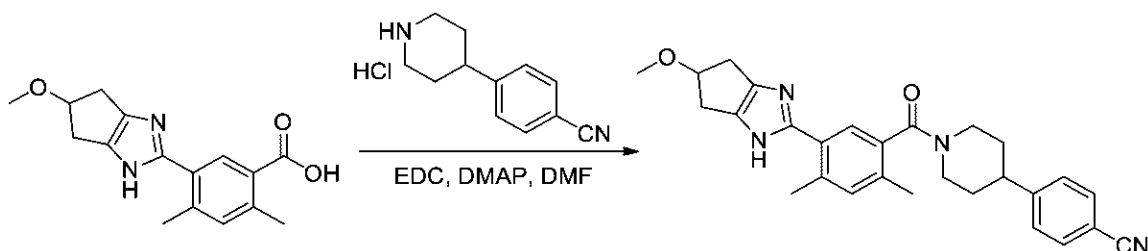
【化2022】



化合物461.7. 5-(5-メトキシ-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸。丸底フラスコにメタノール(3mL)中の5-(5-メトキシ-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル(化合物461.6、100mg、0.270mmol、1.00当量、80%)の溶液を入れた。水(3mL)中の水酸化ナトリウム(67.0mg、1.68mmol、5.00当量)の溶液を添加し、得られた混合物を一晩、70℃で攪拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物を水(3mL)で希釈し、溶液のpHを塩化水素水溶液(12M)で2~3に調整した。混合物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出し、合わせた有機部分を真空下で濃縮して、表題化合物を茶色固体として得た(80mg、84%)。

【1597】

【化2023】

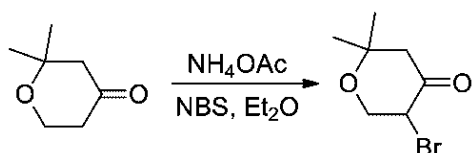


化合物461.4-(1-(5-(5-メトキシ-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の5-(5-メトキシ-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[d]イミダゾール-2-イル)-2,4-ジメチル安息香酸(化合物461.7、60mg、0.17mmol)

し、1.00当量、80%)の溶液を入れた。4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5、46mg、0.20mmol、1.00当量)、4-ジメチルアミノピリジン(52mg、0.43mmol、2.00当量)及びEDC・HCl(80mg、0.42mmol、2.00当量)を添加し、混合物を一晩、室温で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル(30mL)で希釈し、ブライン(3×10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。残留物(40mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU)):カラム、SunFire Prep C18、19*150mm 5um;移動相、0.05%TFAを含む水と CH_3CN (7分間で15.0% CH_3CN から55.0%に上昇、1分間で100.0%に上昇、1分間で15.0%に降下);検出器、Waters 2489 254&220nm。純粋な生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た(8.9mg、11%)。m/z (ES+) 455 (M+H)⁺.

【1598】

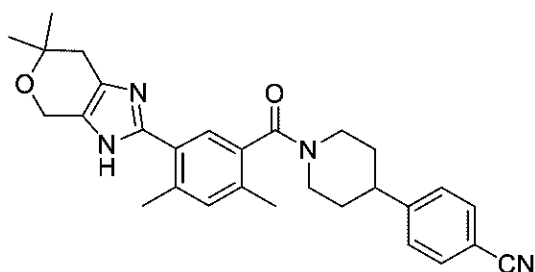
【化2024】



化合物462. 1. 5-ブromo-2, 2-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン。丸底フラスコにエーテル(20mL)中の2, 2-ジメチルオキサラン-4-オン(1.00g、7.80mmol、1.00当量)の溶液を入れた。N-ブロモスクシンイミド(1.50g、25.5mmol、3.26当量)を少しずつ添加し、続いて酢酸アンモニウム(60.0mg、0.78mmol、0.10当量)を添加した。得られた混合物を一晩、25℃で攪拌し、その後、酢酸エチル(20mL)で希釈した。得られた混合物をブライン(2×40mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル(1:30)を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を黄色油状物として得た(508mg、31%)。

【1599】

【化2025】



化合物462. 4-(1-(5-(6, 6-ジメチル-3, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2-イル)-2, 4-ジメチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。2-ブromo-4-メトキシシクロペンタノン(化合物461. 4)の代わりに5-ブromo-2, 2-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物462. 1)を使用したことを除き、化合物461の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 469 (M+H)⁺.

【1600】

10

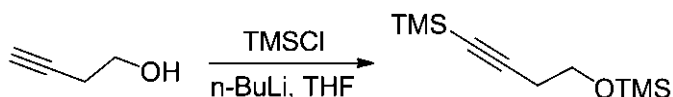
20

30

40

50

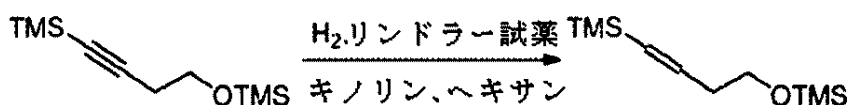
【化 2 0 2 6】



化合物 463.1. トリメチル（（４－（トリメチルシリル）ブター３－イン－１－イル）オキシ）シラン。１Ｌの三つ口丸底フラスコにテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）中のブター３－イン－１－オール（２０．０ｇ、２８５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れ、混合物を窒素でパージした。混合物を－７８℃に冷却し、その後、ｎ－ブチルリチウム（ＴＨＦ中２．５Ｍ）（２７０ｍＬ、２．４０当量）を一滴ずつ添加し、続いてクロロトリメチルシラン（６７．９ｇ、６２５ｍｍｏｌ、２．２０当量）を添加した。その後、得られた混合物を１時間、２５℃で攪拌し、その後、炭酸水素ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）で注意深く失活させた。水性部分をエーテル（３×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機部分を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、真空下で濃縮した。エーテル／石油エーテル（１：１０～１：１）を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を無色油状物として得た（１０．０ｇ、１６％）。

【１６０１】

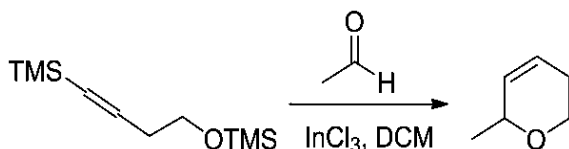
【化 2 0 2 7】



化合物 463.2. トリメチル（（４－（トリメチルシリル）ブター３－エン－１－イル）オキシ）シラン。丸底フラスコにヘキサン（３０ｍＬ）中の化合物 463.1、２．００ｇ、７．４６ｍｍｏｌ、１．００当量、８０％）の溶液を入れた。系を窒素でパージした。キノリン（０．１ｍＬ、０．１０当量）及びリンドラー試薬（ Pb により被毒したもの）（０．２ｇ、０．１０当量、５％）を混合物に添加した。得られた混合物を一晩、室温で、大気圧の水素下で水素化した。反応完了後、系を窒素でパージし、固体を濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮して、ヘキサン／エーテル（２０：１）を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を無色油状物として得た（１．５０ｇ、７４％）。

【１６０２】

【化 2 0 2 8】



化合物 463.3. ６－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン。丸底フラスコにジクロロメタン（１５ｍＬ）中のトリメチル（（４－（トリメチルシリル）ブター３－エン－１－イル）オキシ）シラン（化合物 463.2、１．５０ｇ、６．９３ｍｍｏｌ、１．００当量）、アセトアルデヒド（９００ｍｇ、２０．４ｍｍｏｌ、３．００当量）及び塩化インジウム（ III ）（１．５０ｇ、１．００当量）の混合物を入れた。得られた混合物を一晩、２５℃で攪拌し、その後、 DCM （５０ｍＬ）で希釈した。有機部分をブライン（３×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を褐色油状物として得た（０．６００ｇ、８８％）。

【１６０３】

10

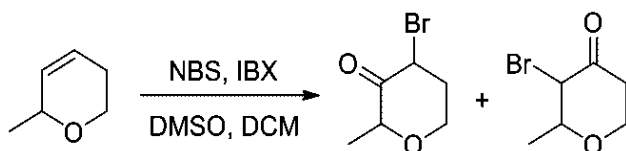
20

30

40

50

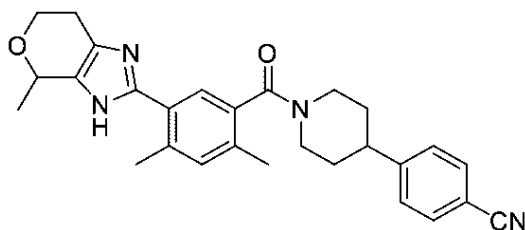
【化 2 0 2 9】



化合物 4 6 3 . 4 及び化合物 4 6 3 . 5 . 4-ブロモ-2-メチルジヒドロ-2 H-ピラン-3 (4 H)-オン (化合物 4 6 3 . 4) 及び 3-ブロモ-2-メチルジヒドロ-2 H-ピラン-4 (3 H)-オン (化合物 4 6 3 . 5)。丸底フラスコに DMSO (12 mL) 中の o-ヨードキシ安息香酸 (IBX) (3.42 g、6.11 mmol、2.00 当量) の溶液を入れた。混合物を 30 分間、25℃で攪拌し、その後、ジクロロメタン (30 mL) 中の 6-メチル-3,6-ジヒドロ-2 H-ピラン (化合物 4 6 3 . 3、600 mg、4.28 mmol、1.00 当量、70%) の溶液を一滴ずつ添加した。混合物を 0~5℃に冷却し、その後、N-ブロモスクシンイミド (1.20 g、6.74 mmol、1.10 当量) を少しずつ添加した。得られた混合物を一晩、25℃で攪拌し、その後、固体を濾過によって除去した。濾液をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、ブライン (3×20 mL) で洗浄した。混合物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:20) を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物の混合物を褐色油状物を得た (600 mg、73%)。

【1604】

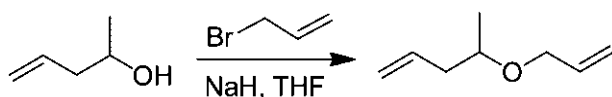
【化 2 0 3 0】



化合物 4 6 3 . 4-(1-(2,4-ジメチル-5-(4-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ [3,4-d] イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。2-ブロモ-4-メトキシシクロペンタノン (化合物 4 6 1 . 4) の代わりに 4-ブロモ-2-メチルジヒドロ-2 H-ピラン-3 (4 H)-オン (化合物 4 6 3 . 4) と 3-ブロモ-2-メチルジヒドロ-2 H-ピラン-4 (3 H)-オン (化合物 4 6 3 . 5) の混合物を使用したことを除き、化合物 4 6 1 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES⁺) 455 (M+H)⁺。

【1605】

【化 2 0 3 1】

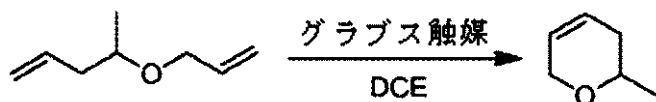


化合物 4 6 4 . 1 . 4-(アリルオキシ)ペンター-1-エン。500 mL の四つ口丸底フラスコをパージし、窒素の不活性雰囲気で維持し、その後、N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の水素化ナトリウム (14.0 g、350 mmol、2.01 当量、60%) の懸濁液を添加した。混合物を 0℃に冷却し、その後、N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中のペンター-4-エン-2-オール (15.0 g、174 mmol、1.00 当量) の溶液を一滴ずつ添加し、混合物を 20 分間、0℃で攪拌した。混合物を -20℃に冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の 3-ブロモプロ

パー１－エン（２０．９ｇ、１７２ｍｍｏｌ、０．９９当量）の溶液を添加した。得られた混合物を放置して室温に温め、一晚攪拌し、その後、 H_2O （５００ｍＬ）で注意深く失活させた。水性部分を酢酸エチル（４×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機部分をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を黄色油状物として得た（１３．３ｇ、６１％）。

【１６０６】

【化２０３２】

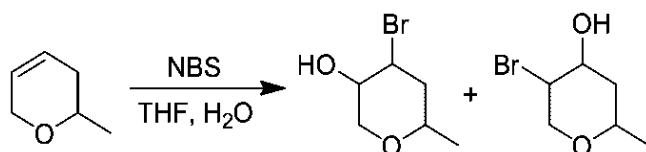


10

化合物４６４．２．２－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン。５００ｍＬの三口丸底フラスコをパージし、窒素の不活性雰囲気で維持し、その後、 DCE （２００ｍＬ）中の４－（アリルオキシ）ペンター１－エン（化合物４６４．１、３．００ｇ、２３．８ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を添加した。グラブス触媒（８１０ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ、０．０４当量）を添加し、混合物を６０℃で４時間攪拌した。その後、混合物を２０℃で真空下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た（２．００ｇ、８６％）。

【１６０７】

【化２０３３】



20

化合物４６４．３及び４６４．４．４－ブロモ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール及び５－ブロモ－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール。丸底フラスコにテトラヒドロフランと H_2O （２０／２０ｍＬ）の混合物中のメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（化合物４６４．２、２．００ｇ、２０．４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を入れた。Ｎ－ブロモスクシンイミド（３．６０ｇ、２０．３ｍｍｏｌ、１．００当量）を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をジクロロメタン（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機部分をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物の混合物を黄色油状物として得た（１．１０ｇ、粗製）。

【１６０８】

【化２０３４】



40

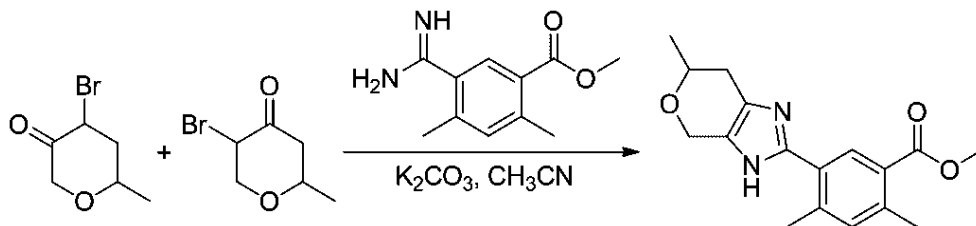
化合物４６４．５及び４６４．６．４－ブロモ－６－メチルジヒドロ－２Ｈ－ピラン－３（４Ｈ）－オン及び５－ブロモ－２－メチルジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン。丸底フラスコにジクロロメタン（３０ｍＬ）中の溶液として４－ブロモ－６－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（化合物４６４．３）及び５－ブロモ－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（化合物４６４．４）の混合物（１．１０ｇ、５．６４ｍｍｏｌ、１．００当量）を入れた。デス・マーチン・ペルヨージナン（２．９０ｇ、６．８４ｍｍｏｌ、１．２１当量）を添加し、得られた溶液を一晩、室温で攪拌し、その後、水（２０ｍＬ）で失活させた。水性部分をジクロロメタン（２×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機部分をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ Na_2S

50

04)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物の混合物を黄色油状物として得た(0.7g)。

【1609】

【化2035】



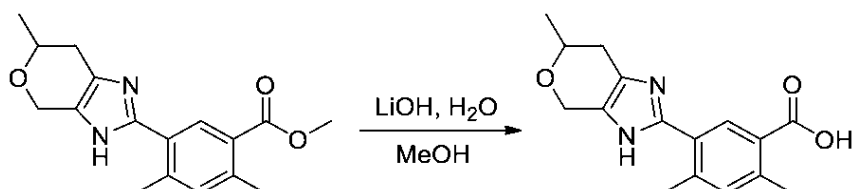
10

化合物464.7.2, 4-ジメチル-5-(6-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル。丸底フラスコにアセトニトリル(20mL)中の溶液として4-ブロモ-6-メチルジヒドロ-2H-ピラン-3(4H)-オン(化合物464.5)及び5-ブロモ-2-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物464.6)の混合物(700mg、3.63mmol)を入れた。5-カルバミドイル-2,4-ジメチル安息香酸メチル塩酸塩(化合物2.5、750mg)及び炭酸カリウム(1.00g、7.25mmol)を添加し、混合物を一晩、75℃で、窒素下で撹拌した。混合物を冷却し、固体を濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮して、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を黄色固体として得た(100mg、9%)。

20

【1610】

【化2036】



30

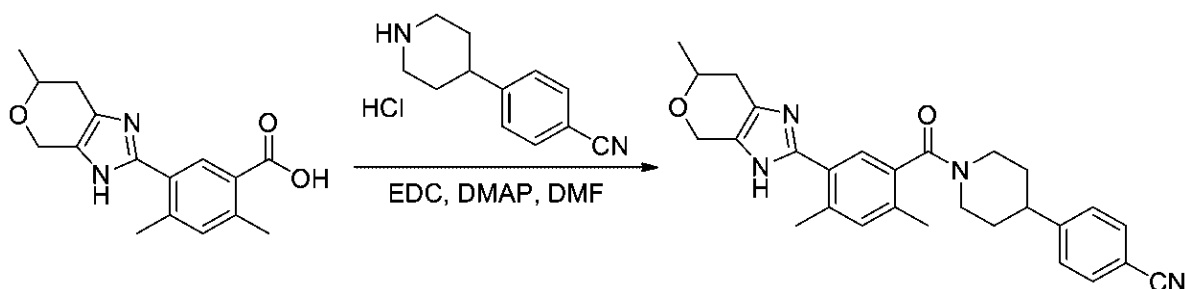
化合物464.8.2, 4-ジメチル-5-(6-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸。丸底フラスコにメタノール(10mL)中の2,4-ジメチル-5-(6-メチル-3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル(化合物464.7、100mg、0.330mmol、1.00当量)の溶液を入れた。水(10mL)中の水酸化リチウム(76mg、3.17mmol、10.0当量)の溶液を添加し、得られた溶液を4時間、室温で撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、その後、pHが5~6になるまでHCl水溶液を添加した。混合物をHCl水溶液でpH5~6に調整し、その後、得られた混合物を真空下で濃縮した。MeOH(5mL)を残留物に添加し、固体を濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た(60mg、63%)。

40

【1611】

50

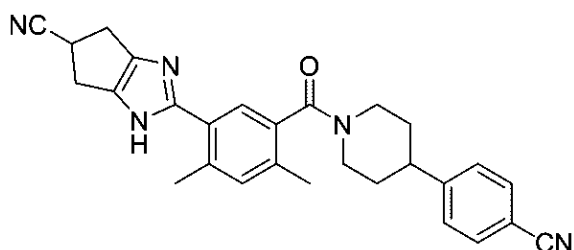
【化 2 0 3 7】



化合物 464. 4- (1- (2, 4-ジメチル-5- (6-メチル-3, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル) ベンゾイル) ピペリジン-4-イル) ベンズニトリル。丸底フラスコに N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 2, 4-ジメチル-5- [6-メチル-3H, 4H, 6H, 7H-ピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル] 安息香酸 (50 mg、0.17 mmol、1.00 当量) の溶液を入れた。EDC・HCl (67 mg、0.35 mmol、2.00 当量)、4-ジメチルアミノピリジン (64 mg、0.52 mmol、3.00 当量) 及び 4- (ピペリジン-4-イル) ベンズニトリル塩酸塩 (化合物 1.5、39 mg、0.18 mmol、1.00 当量) を添加し、溶液を 2 時間、室温で撹拌した。水 (20 mL) で反応を失活させ、水性部分を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機部分を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製した。粗生成物 (20 mg) を次の条件での分取 HPLC によって精製した (1#-Pre-HPLC-001 (SHIMADZU)): カラム、Xbridge Prep Phenyl、5 µm、19 × 150 mm; 移動相、0.03% NH₃H₂O を含む水と CH₃CN (9 分間で 30% CH₃CN から 60% に上昇、1 分間で 100% に上昇、1 分間で 30% に降下); 検出器、Waters 2489 254 nm & 220 nm。純粋な生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た (8.0 mg、10%)。m/z (ES+) 455 (M+H)⁺。

【1612】

【化 2 0 3 8】



化合物 465. 2- (5- (4- (4-シアノフェニル) ピペリジン-1-カルボニル) -2, 4-ジメチルフェニル) -1, 4, 5, 6-テトラヒドロシクロペンタ [d] イミダゾール-5-カルボニトリル。4-メトキシシクロペンタ-1-エン (化合物 461.2) の代わりにシクロペンタ-3-エンカルボニトリル (Johnson, C. R. et al. J. Org. Chem, 1969, 34, 860-864) を使用したことを除き、化合物 461 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 450 (M+H)⁺。

【1613】

10

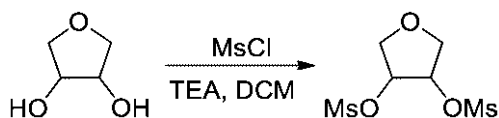
20

30

40

50

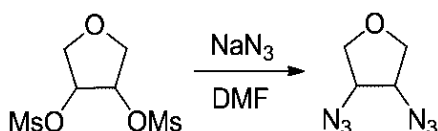
【化 2 0 3 9】



化合物 466.1. テトラヒドロフラン-3,4-ジイル=ジメタンスルホナート。丸底フラスコにジクロロメタン (8 mL) 中のテトラヒドロフラン-3,4-ジオール (500 mg、4.80 mmol、1.00 当量) 及びトリエチルアミン (1.45 g、14.3 mmol、3.00 当量) の溶液を入れた。混合物を 0~5℃ に冷却し、ジクロロメタン (2 mL) 中の塩化メタンスルホン (1.40 g、12.2 mmol、2.50 当量) の溶液を一滴ずつ添加した。溶液を室温で 2 時間攪拌し、その後、ジクロロメタン (100 mL) で希釈した。溶液を NH₄Cl 水溶液 (2×30 mL) で洗浄し、その後、ブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を褐色固体として得た (1.00 g、72%)。

【1614】

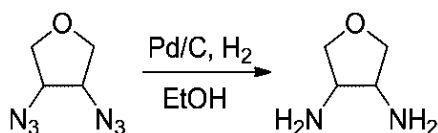
【化 2 0 4 0】



化合物 466.2.3, 4-ジアジドテトラヒドロフラン。丸底フラスコに N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中のテトラヒドロフラン-3,4-ジイル=ジメタンスルホナート (化合物 466.1、2.00 g、7.30 mmol、1.00 当量、95%) 及びアジ化ナトリウム (4.00 g、61.5 mmol、8.00 当量) の混合物を入れた。得られた混合物をブラストシールドの後ろで一晩、100℃ で攪拌し、その後、冷却し、エーテル (100 mL) で希釈した。混合物をブライン (5×20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (1.00 g、80%)。

【1615】

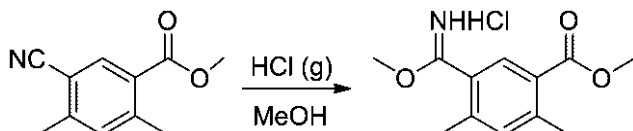
【化 2 0 4 1】



化合物 466.3. テトラヒドロフラン-3,4-ジアミン。丸底フラスコにエタノール (10 mL) 中の 3,4-ジアジドテトラヒドロフラン (化合物 466.2、900 mg、5.26 mmol、1.00 当量、90%) の溶液を入れた。系を窒素でパージし、パラジウム担持炭素 (10 重量% Pd) (900 mg) を添加した。系を窒素で更にパージした後、雰囲気水を水素に変え、結果として生じた懸濁液を一晩、室温で、水素雰囲気下で攪拌した。系を窒素でパージした後、固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た (600 mg、98%)。

【1616】

【化 2 0 4 2】



10

20

30

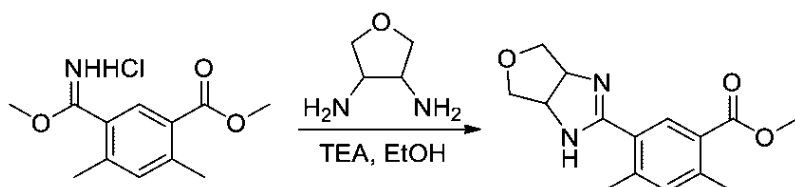
40

50

化合物 466. 4. 5-(イミノ(メトキシ)メチル)-2,4-ジメチル安息香酸塩酸メチル。50 mL の三口丸底フラスコにメタノール(20 mL)中の5-シアノ-2,4-ジメチル安息香酸メチル(化合物 2. 3、900 mg、4.28 mmol、1.00 当量、90%)の溶液を入れた。0.5 時間、バブリングにより、溶液に塩化水素ガスを導入した。その後、反応混合物を 30 mL の密封管に移し、一晚、室温で撹拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチル(30 mL)で希釈し、水(10 mL)で抽出した。水性部分を真空下で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た(200 mg、15%)。

【1617】

【化2043】

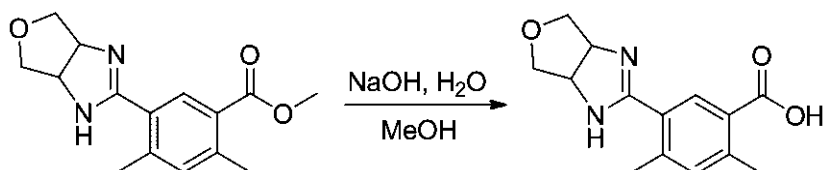


10

化合物 466. 5. 2,4-ジメチル-5-(3a,4,6,6a-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル。丸底フラスコにエタノール(6 mL)中のテトラヒドロフラン-3,4-ジアミン(化合物 466. 3、140 mg、1.17 mmol、1.00 当量、85%)の溶液を入れた。5-(イミノ(メトキシ)メチル)-2,4-ジメチル安息香酸メチル塩酸塩(化合物 466. 4、300 mg、0.930 mmol、1.00 当量)及びトリエチルアミン(140 mg、1.38 mmol、1.00 当量)を添加し、得られた溶液を一晚、80℃で撹拌し、その後、真空下で濃縮した。ジクロロメタン/メタノール(10:1)を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって残留物を精製して、表題化合物を褐色油状物として得た(120 mg、34%)。

【1618】

【化2044】



30

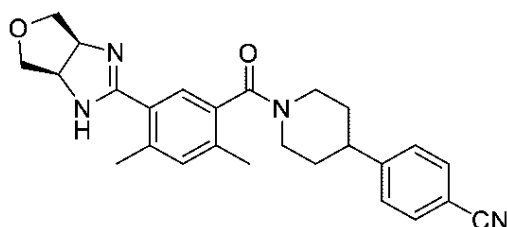
化合物 466. 5. 2,4-ジメチル-5-(3a,4,6,6a-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸。丸底フラスコにメタノール/H₂O(3/3 mL)中の2,4-ジメチル-5-(3a,4,6,6a-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル(化合物 466. 5、100 mg、0.330 mmol、1.00 当量、90%)及び水酸化ナトリウム(73 mg、1.82 mmol、5.00 当量)の溶液を入れた。得られた溶液を一晚、70℃で撹拌し、その後、真空下で濃縮した。残留物を H₂O(5 mL)で希釈し、溶液の pH を塩化水素(12 N)で 2~3 に調整し、その後、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機部分を真空下で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得た(80.0 mg、84%)。

【1619】

40

50

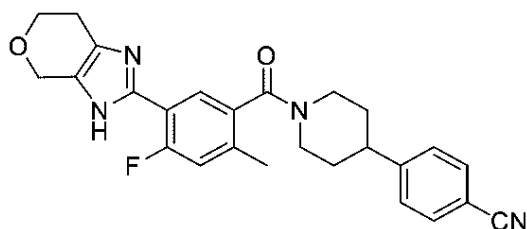
【化2045】



化合物466. 4-(1-(2,4ジメチル-5-(3a,4,6,6a-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。丸底フラスコにN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の2,4ジメチル-5-(3a,4,6,6a-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)安息香酸(化合物466.5、80.0mg、0.250mmol、1.00当量、80%)の溶液を入れた。4-(ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル塩酸塩(化合物1.5、82.0mg、0.350mmol、1.20当量)、4ジメチルアミノピリジン(76.0mg、0.620mmol、2.00当量)及びEDC・HCl(116mg、0.610mmol、2.00当量)を添加し、得られた溶液を一晩、室温で攪拌した。混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、ブライン(3×15mL)で洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物(50mg)を次の条件での分取HPLCによって精製した(1#-Pre-HPLC-001(SHIMADZU))：カラム、Xbridge Prep C18、5µm、19×150mm；移動相、0.05%TFAを含む水とCH₃CN(9分間で15%CH₃CNから50%に上昇、1分間で100%に上昇、1分間で15%に降下)；検出器、Waters 2489 254nm&220nm。純粋な生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、表題化合物を白色固体として得た(13mg、12%)。m/z(E⁺) 429(M+H)⁺。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD)：δ 7.70(d, 2H), 7.53-7.36(m, 4H), 5.09(s, 2H), 4.17(d, J=10.8Hz, 2H), 3.77(d, J=10.5Hz, 2H), 3.60-3.44(m, 1H), 約3.3(m, 水による部分的なオーバーラップ, 1H), 3.10-2.92(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.45及び2.35(2つの一重項, アミド回転異性体, Ar-CH₃, 3H), 2.10-1.97(m, 1H), 1.92-1.52(m, 3H)。

【1620】

【化2046】



化合物467. 4-(1-(4フルオロ-2-メチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンズニトリル。2,4ジメチル安息香酸の代わりに4フルオロ-2-メチル安息香酸を使用したことを除き、化合物1及び化合物2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z(E⁺) 445(M+H)⁺。

【1621】

10

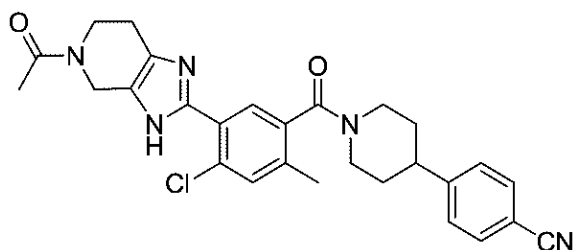
20

30

40

50

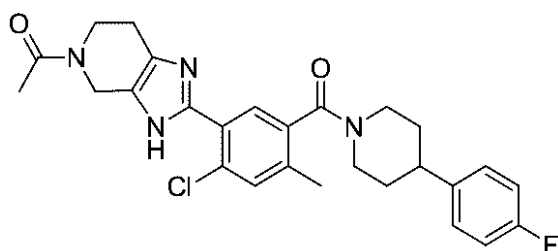
【化 2 0 4 7】



化合物 468. 4-(1-(5-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-クロロ-2-メチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。2,4ジメチル安息香酸の代わりに4-クロロ-2-メチル安息香酸を使用したことを除き、化合物 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 502 ($M+H$)⁺.

【1 6 2 2】

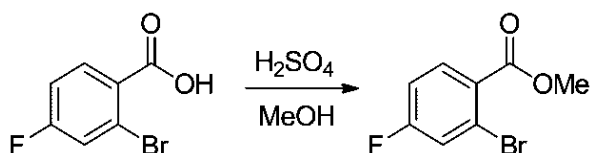
【化 2 0 4 8】



化合物 469. 1-(2-(2-クロロ-5-(4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-カルボニル)-4-メチルフェニル)-6,7-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)エタノン。化合物 2 及び化合物 468 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 495 ($M+H$)⁺.

【1 6 2 3】

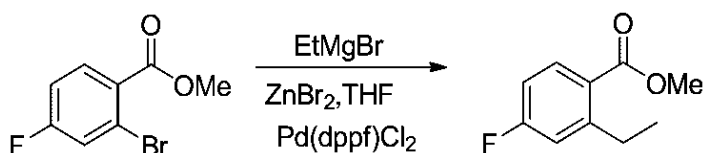
【化 2 0 4 9】



化合物 470. 1. 2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸塩メチル。丸底フラスコに硫酸 (20 mL) とメタノール (20 mL) の溶媒混合物中の 2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (21.8 g、99.5 mmol、1.00 当量) を入れた。得られた溶液を 5 時間、85℃で攪拌し、その後、冷却し、冷却し、真空下で濃縮した。残留物を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、ブライン (200 mL) で洗浄し、その後、NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) で洗浄し (注意: ガス発生)、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物を薄黄色油状物として得た (22.0 g、95%)。

【1 6 2 4】

【化 2 0 5 0】



10

20

30

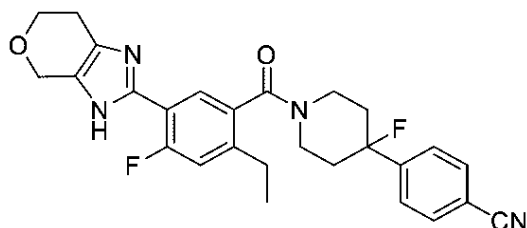
40

50

化合物 470. 1. 2-エチル-4-フルオロ安息香酸メチル。化合物 48. 1 の調製に用いたものと同様の手順を用い、かつ 2-ブロモ-4-メチル安息香酸メチルの代わりに 2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸メチル（化合物 470. 1、20. 0 g）を使用して、表題化合物を（無色油状物、14. 5 g、93 %）を調製した。

【1625】

【化2051】



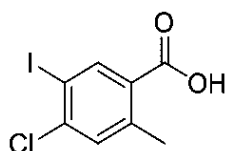
10

化合物 470. 4 - (1 - (2-エチル-4-フルオロ-5 - (3, 4, 6, 7-テトラヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル) ベンゾイル) - 4-フルオロピペリジン-4-イル) ベンズニトリル。2, 4-ジメチル安息香酸の代わりに 2-エチル-4-フルオロ安息香酸メチル（化合物 470. 1）を使用し、4 - (ピペリジン-4-イル) ベンズニトリル塩酸塩（化合物 1. 5）の代わりに 4 - (4-フルオロピペリジン-4-イル) ベンズニトリル塩酸塩（化合物 11. 2）を使用したことを除き、化合物 1 及び化合物 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。m/z (ES+) 477 (M+H)⁺。

20

【1626】

【化2052】

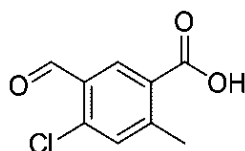


化合物 471. 1. 4-クロロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸。2, 4-ジメチル安息香酸の代わりに 4-クロロ-2-メチル安息香酸を使用したことを除き、化合物 2. 1 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。

30

【1627】

【化2053】



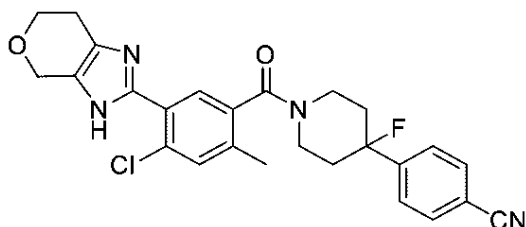
化合物 471. 2. 4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル安息香酸。4-シクロブチル-5-ヨード-2-メチル安息香酸（化合物 392. 1）の代わりに 4-クロロ-5-ヨード-2-メチル安息香酸（化合物 471. 1）を使用したことを除き、化合物 392. 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。

40

【1628】

50

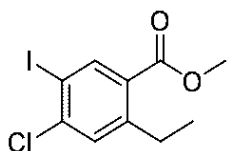
【化 2 0 5 4】



化合物 471. 4-(1-(4-クロロ-2-メチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。2-エチル-5-ホルミル-4-メチル安息香酸(化合物 211. 4)の代わりに4-クロロ-5-ホルミル-2-メチル安息香酸(化合物 471. 2)を使用し、3-ブロモ-5-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物 400. 2)の代わりに3-ブロモジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを使用し、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 1. 5)の代わりに4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物 11. 2)を使用したことを除き、化合物 400 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 479 (M+H)⁺。

【1629】

【化 2 0 5 5】

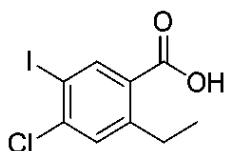


【1630】

化合物 472. 1. 4-クロロ-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチル。2-エチル-4-メチル安息香酸メチル(化合物 48. 1)の代わりに4-クロロ-2-エチル安息香酸メチル(化合物 178. 2)を使用したことを除き、化合物 211. 2 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。

【1631】

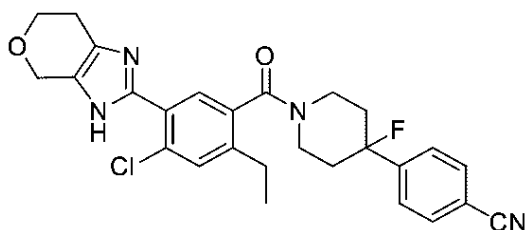
【化 2 0 5 6】



化合物 472. 2. 4-クロロ-2-エチル-5-ヨード安息香酸。2-エチル-5-ヨード-4-メチル安息香酸(化合物 211. 2)の代わりに4-クロロ-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチル(化合物 472. 1)を使用したことを除き、化合物 211. 3 の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。

【1632】

【化 2 0 5 7】



10

20

30

40

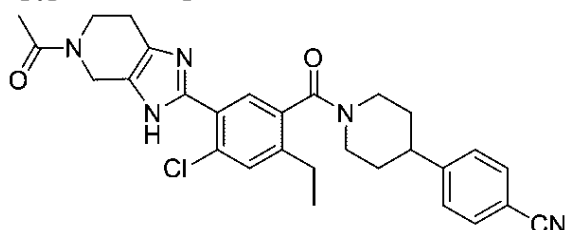
50

化合物 472. 4-(1-(4-クロロ-2-エチル-5-(3,4,6,7-テトラヒドロピラノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル)ベンゾイル)-4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。2-エチル-5-ホルミル-4-メチル安息香酸(211.4)の代わりに4-クロロ-2-エチル-5-ヨード安息香酸(化合物472.2)を、3-ブromo-5-メチルジヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オン(化合物400.2)の代わりに3-ブromोजヒドロ-2H-ピラン-4(3H)-オンを、4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物1.5)の代わりに4-(4-フルオロピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル塩酸塩(化合物11.2)を使用したことを除き、化合物400の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 493 (M+H)⁺.

10

【1633】

【化2058】



化合物 473. 4-(1-(5-(5-アセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)-4-クロロ-2-エチルベンゾイル)ピペリジン-4-イル)ベンゾニトリル。5-ヨード-2,4-ジメチル安息香酸メチル(化合物2.2)の代わりに4-クロロ-2-エチル-5-ヨード安息香酸メチル(化合物472.1)を使用したことを除き、化合物2の調製に用いたものと同様の標準的な化学的操作及び手順を用いて、表題化合物を調製した。 m/z (ES+) 516 (M+H)⁺. ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 7.73-7.54 (m, 4H), 7.53-7.42 (m, 2H), 4.75及び4.70 (2つの一重項, アセチルアミド回転異性体, CH₂, 2H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.68-3.52 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 3H), 2.88-2.58 (m, 3H), 2.25及び2.22 (2つの一重項, アセチルアミド回転異性体, アセチルCH₃, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.93-1.53 (m, 3H), 1.39-1.22 (m, 3H).

20

【1634】

追加の実施例化合物は、表1に見出される。

【1635】

実施例1: 本開示の化合物によるFASN阻害

FASN生化学的活性の決定: FASN酵素をSKBr3細胞から単離した。SKBr3は、高レベルのFASN発現を有するヒト乳癌細胞系統である。FASNは、この細胞系統におけるサイトゾルタンパク質の約25%を構成すると推定される。SKBr3細胞をダウンスホモジナイザーで均質化し、その後、15分間、4℃で遠心分離して、粒子状物質を除去した。その後、その上清をタンパク質含量について分析し、適切な濃度に希釈し、それを使用してFASN活性を測定した。FASNの存在をウエスタンブロット分析によって確認した。SKBr3細胞からのFASNの単離のための同様の方法がTeresa, P. et al. (Clin. Cancer Res. 2009; 15(24), 7608-7615)に記載されている。

40

【1636】

SKBr3細胞抽出物のFASN活性を、NADPH酸化、または脂肪酸シンターゼ反応中に放出されるチオール含有補酵素A(CoA)の量のいずれかを測定することによって決定した。色素CPM(7-ジエチルアミノ-3-(4'-マレイミジル-フェニル)-4-メチルクマリン)は、チオール反応性基を含有し、この基は、CoAのスルフヒドリ

50

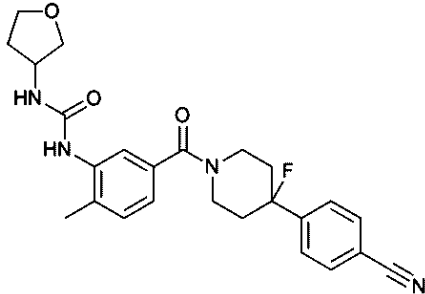
ル基との反応における蛍光放射を増大させる。表 1 に示す生化学的活性は、Chung C. C. et al. (Assay and Drug Development Technologies, 2008, 6 (3), 361-374) に記載された手順による CoA 放出の蛍光測定値を用いて決定した。

【1637】

実施例 2：抗ウイルス活性

HCV1b レプリコン系を使用して、構造 (I-Z) の抗ウイルス活性を評価した。

【化 2059】



(I-Z)

【1638】

このレプリコンは、ET (Luc-ubi-neo/ET) 細胞系統、すなわち、安定したルシフェラーゼ (Luc) レポーター及び3つの細胞培養適応変異を有する HCV レプリコンを持つ、Huh7 ヒトヘパトーマ細胞株を使用して構築した (Pietschmann, et al (2002) J. Virol. 76:4008-4021)。HCV レプリコン抗ウイルス評価アッセイにより、6つの半対数濃度で化合物の効果を検査した。ヒトインターフェロンアルファ-2b を陽性対照化合物として各ランに含めた。細胞数 (細胞傷害性) または抗ウイルス活性の分析専用である 96 ウェルプレートに ET 系統のサブコンフルエント培養物をプレーティングし、その翌日、適切なウェルに薬物を添加した。細胞がまだサブコンフルエントである 72 時間後に、細胞を処理した。EC₅₀ (レプリコンをそれぞれ 50% 及び 90% 阻害する濃度)、IC₅₀ (細胞生存率を 50% 減少させる濃度) 及び SI (選択的指数: IC₅₀/EC₅₀) 値を決定した。HCV RNA レプリコンレベルを TaqMan RT-PCR により HCV RNA レプリコン由来 Luc 活性としてまたは HCV RNA として評定した。2つの方法を用いて、細胞カウント (細胞傷害性) を推定した。Luc アッセイ系を利用したときには比色 Cytotox-1 細胞増殖アッセイ (Promega) を用いて細胞数を推定し、その一方で RNA ベースのアッセイでは TaqMan RT-PCR によって判定したリボソーム RNA (rRNA) レベルを細胞数の指標として用いた。結果の要約を下の表 2 に収載する。

【表 2】

表 2.

方法	レプリコン EC ₅₀ (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)	選択的指数
ルシフェラーゼ活性	0.017	>32	>1882
TaqMan RT-PCR	0.105	>100	>952

【1639】

実施例 3：FASN 阻害は HCV 阻害と関連する

HCV レプリコン系を使用して、本開示の 15 の化合物 (番号は表 1 中の化合物と関連する) の抗ウイルス活性を測定した。発表された方法 (Lohmann et al. (1999) Science 285 (5424): 110-113, Lohmann et

al. (2001) J. Virol. 75 (3) : 1437-1449 及び Qi et al. (2009) Antiviral Res. 81 (2) : 166-173) に従って、Huh7 を使用して G418 選択によりレプリコン細胞系統 1b (HCV 1b / Luc-Neoレプリコン (ホタル遺伝子が組み込まれた 1b Con1)) を樹立した。合成遺伝子断片を使用してレプリコンを組み立てた。GT1b 系統は、PV-EKT を有し、3つの適応変異 E1202G (NS3)、T1280I (NS3)、K1846T (NS4B) を持ち、その主鎖は Con1 である。培養培地は、次のものであった。

【1640】

10% FBS、G418 (250 µg/ml)、ストレプトマイシン (100 µg/ml) / ペニシリン (100 U/ml)、L-グルタミン (100×)、NEAA (100×) を添加した DMEM

【1641】

以下のとおりに調製された培地：

【1642】

500ml の DMEM 培地 (Gibco、Cat # 11960-077)

【1643】

57ml のウシ胎児血清 (Gibco、Cat # 16140-071)

【1644】

5.7ml のペニシリン-ストレプトマイシン (Gibco、Cat # 15140-122)

【1645】

5.7ml の MEM 非必須アミノ酸 (Gibco、Cat # 111140-050)

【1646】

5.7ml の L-グルタミン (Gibco、Cat # 125030-081)

【1647】

574.1ml の培地 + 2.87ml 50mg/ml G418 [最終 0.25mg/ml] (Gibco、Cat # 10131-027)

【1648】

化合物を DMSO に溶解させて 10mM ストックを生じさせるか、またはストック DMSO 溶液からの化合物を使用した。DMSO を加えた 384 ウェルプレート (Echo 検定 384 ウェル PP (Labcyte Cat # P-05525)) における二重反復でのアッセイのために化合物を希釈して 10 点の半対数 (3.16 倍) 系列希釈物を生成した。この実験を異なる 3 日の日々に (on three different days) 3 回繰り返した。

【1649】

培養密度が 90% ~ 100% に達したら細胞を回収した。細胞濃度を 8×10^4 細胞/ml に調整し、2,000 細胞/ウェルの最終細胞密度に達するように 384 ウェル白色アッセイマイクロプレート (組織培養用に処理されたもの: Greiner Cat # 781080) に添加した。プレートを 5% CO₂ 及び 37°C で 72 時間インキュベートした。

【1650】

72 時間のインキュベーション後、Bright-Glo ルシフェラーゼ試薬 (Promega、cat # E2650) 及び Cell Titer Flo (Promega、cat # G6080 / 1 / 2) を用意し、暗所に保管し、この間に室温に平衡化させた。処置した細胞も同じく室温に平衡化させた。化合物で処理した細胞の各ウェルに 10 µL の Cell Titer Flo を添加し、マイクロタイタープレートの中でおおよそ 0.5 時間インキュベートした。Envision リーダー (Perkin Elmer から入手可能) を使用して細胞生存率を測定して、細胞傷害性を推定した。30 µL のホタルルシフェラーゼ基質を各ウェルに添加し、HCV 複製度の指標として化学発光を測定した。

【1651】

10

20

30

40

50

次の方程式を用いて抗レプリコン活性（%阻害）を計算する：

【数 1】

$$\% \text{阻害} = \left(1 - \frac{\text{化合物} - \text{対照}}{\text{DMSO} - \text{対照}} \right) \times 100$$

【1 6 5 2】

次の方程式を用いて細胞傷害性を計算する：

【数 2】

$$\% \text{細胞傷害性} = \left(1 - \frac{\text{化合物} - \text{バックグラウンド}}{\text{DMSO} - \text{バックグラウンド}} \right) \times 100$$

【1 6 5 3】

下の表 3 及び図 1 において例証するように、F A S N 阻害の力価と抗ウイルス活性の間には相関関係があると判定した。化合物はいずれも有意な細胞傷害性を引き起こさなかったことに留意されたい。

【表 3 - 1】

表 3

分子	生化学的 IC50 (μM)	抗ウイルス EC50 (μM)
1	0.230	0.425
2	0.065	0.192
12	0.370	1.003
14	0.263	0.260
20	0.022	0.011

【表 3 - 2】

分子	生化学的 IC50 (μM)	抗ウイルス EC50 (μM)
27	0.107	0.153
43	0.110	0.154
55	0.035	0.034
58	0.025	0.078
67	0.090	0.270
68	0.100	0.301
70	0.037	0.099
73	0.040	0.117
152	0.052	0.072
343	0.600	0.624

【1 6 5 4】

実施例 4：F A S N 阻害剤は、直接作用型抗ウイルス剤に対する耐性を付与する H C V 変異体に対する活性を保持する

C 型肝炎の処置の際の主な難題の 1 つは、直接作用型抗ウイルス剤に応答して耐性が急速に発生することである。耐性は、ウイルスが、必須のウイルス機能は支持するが、抗ウイルス剤が結合しないようにする点変異体を生じさせる場合に、典型的に生ずる結果となる。3 つの F A S N 阻害剤（化合物 5 5、2 0 及び 7 0）を、代表的抗ウイルス剤に対す

る耐性を付与するHCVの変異体を阻害する能力について試験した。PVIREスーパフェラーゼUb i -Neo遺伝子を含有するとともに1つの適応変異(S2204I)を持つCon1主鎖に基づくGT1b構築物に、これらの各々の変異体を導入した。(Lohmann et al. (1999) Science 285 (5424): 110-113, Lohmann et al. (2001) J. Virol. 75 (3): 1437-1449 and Qi et al. (2009) Antiviral Res. 81 (2): 166-173)。実施例3に記載した方法によって抗ウイルス活性を測定した。【1655】

研究した変異を下の表4に示す。

【表4】

表4. 研究した変異

変異体	参考文献
NS3 A156T	Susser et al J. Clin. Virol. 52(4), 321-327 (2011) 及びその中の参考文献
NS3 R155K	Susser et al J. Clin. Virol. 52(4), 321-327 (2011) 及びその中の参考文献
NS4B H94R	Rai et al. Antiviral Res. 90, 93-101 (2011)
NS5AY393H	Fridell et al Antimicrob. Agents Chemother. 54(9), 3641-3650 (2010)
NS5B M423I	(非ヌクレオシド部位) Troke et al. Antimicrob. Agents Chemother. 56(3), 1331-1341 (2012)
NS5B S282T	(ヌクレオシド部位) Dutartre et al. Antimicrob. Agents Chemother. 50(12), 4161-4169 (2006)

【1656】

公知のNS4Bアロステリック阻害剤(化合物A)、公知のNS5A阻害剤(化合物B)、公知の非ヌクレオシドNS5B阻害剤(化合物C)、公知のNS3/NS4Aプロテアーゼ阻害剤(化合物D)及び公知のヌクレオシドNS5B阻害剤(化合物E)を本開示のFASN阻害剤と並行して試験して、耐性変異の性能を確認した。

【1657】

変異体のパネルに対する様々な化合物についての抗ウイルスEC₅₀を、GT1b野生型レプリコンと比較したEC₅₀の相対シフトとともに、下に示す。正常アッセイ変動は、±3〜4倍である。この範囲外のEC₅₀シフトは耐性を意味し、それを太字で示す。3つのFASN阻害剤は、変異体のパネル全体にわたって活性を保持し、これに対して直接作用型抗ウイルス剤は、それらのそれぞれの結合部位における変異に対して耐性を示す。

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5. 抗ウイルス EC₅₀

化合物	EC ₅₀ (nM)						
	1b 野生型	NS3 A156T	NS3 R155K	NS4B H94R	NS5A Y93H	NS5B M423I	NS5B S282T
55	49.63	143.00	156.10	67.31	109.40	19.22	73.30
20	16.71	44.06	25.46	17.02	32.00	19.70	25.60
70	39.18	49.97	43.91	36.00	108.90	58.69	56.90
化合物 A	261.00	232.20	209.60	2813.00	試験せず	126.60	試験せず
化合物 B	0.01	0.01	試験せず	試験せず	0.28	0.01	0.01
化合物 D	0.67	105.00	236.60	0.39	試験せず	1.54	試験せず
化合物 C	4.27	4.57	8.43	4.61	3.00	34.09	3.00
化合物 E	583.70	890.90	試験せず	試験せず	1069.0	159.30	15650.0

【表 6 - 1】

表 6. 野生型と比較した EC₅₀ のシフト倍数

化合物	HCV 結合部位	野生型と比較した EC ₅₀ のシフト倍数					
		NS3 A156T	NS3 R155K	NS4B H94R	NS5A Y93H	NS5B M423I	NS5B S282T
55		2.88	3.15	1.36	2.20	0.39	1.48
20		2.64	1.52	1.02	1.92	1.18	1.53
70		1.28	1.12	0.92	2.78	1.50	1.45
化合物 A	NS4B	0.89	0.80	10.78	試験せず	0.49	試験せず
化合物 B	NS5A	1.00	試験せず	試験せず	35.13	0.75	0.88

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

化合物	HCV 結合部位	野生型と比較した E C 5 0 のシフト倍数					
		NS3 A156T	NS3 R155K	NS4B H94R	NS5A Y93H	NS5B M423I	NS5B S282T
化合物 D	NS3/4A	156.46	352.56	0.58	試験せず	2.29	試験せず
化合物 C	NS5B (非ヌクレオシド)	1.07	1.98	1.08	0.70	7.99	0.70
化合物 E	NS5B (ヌクレオシド)	1.53	試験せず	試験せず	1.83	0.27	26.81

10

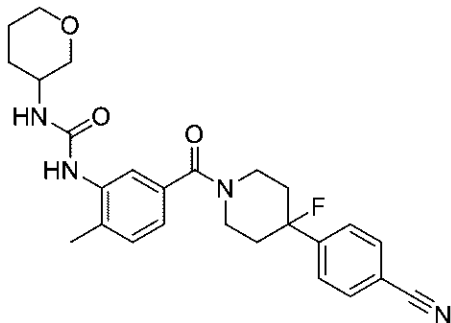
【1658】

実施例 5：併用療法に有用な F A S N 阻害剤

本実施例は、H C V G T 1 b レプリコン細胞系統に対する、I F N - α 、リバビリン、化合物 B、C、D 及び E との併用での、構造 (V - K) の化合物の *i n v i t r o* 抗ウイルス活性及び細胞傷害性を記載するものである。

20

【化 2060】



30

(V - K)

【1659】

材料：

ウイルス：合成遺伝子断片を使用して、G T 1 b レプリコンプラスミドを組み立てた。これらのレプリコンゲノムは、P V I R E S - ルシフェラーゼ U b i - N e o 遺伝子セグメントを含有し、1つの適応変異 (S 2 2 0 4 I) を持ち、その主鎖は C o n 1 である。レプリコン G T 1 b 細胞系統は、下記の発表された方法によって樹立した。

【1660】

40

培地及び試薬：下の表 7 は、本実施例で使用した培養培地試薬に関する詳細を提供するものである。

50

【表 7 - 1】

表 7. 培養培地試薬のリスト

試薬	供給業者	カタログ番号
ジメチルスルホキシド (DM SO)	Sigma	Cat #34869-100ML
DMEM	Invitrogen	Cat #11960-044
ウシ胎児血清 (FBS)	Gibco	Cat #16140
ペニシリンーストレプトマイ	Invitrogen	Cat #15140-122

10

【表 7 - 2】

試薬	供給業者	カタログ番号
シン		
MEM 非必須アミノ酸	Invitrogen	Cat #11140-050
L-グルタミン	Invitrogen	Cat #25030-081
G418 (ジェネティシン)	Gibco	Cat #10131-027
トリプシン/EDTA	Invitrogen	Cat #25200-072
DPBS/改変	Hyclone	SH30028.01B
96 ウェル細胞プレート	Greiner	Cat #655090
Cell titer fluoro	Promega	Cat #G6082
Bright-Glo	Promega	Cat #E264B

20

【1661】

分析機器：本実施例のアッセイを行うために、次の分析機器を使用した：

POD-810

Topcount (PE)

Envision (PE)

Multidrop (Thermo)

30

【1662】

方法：

単一化合物試験のための化合物プレートの調製：化合物を乾燥粉末として供給し、DM SO中で再構成して、ストック溶液を生成した。POD-810システムを使用して、96ウェルプレートでのアッセイ用の10点の半対数（3.16倍）系列希釈物を生成した。各化合物についての最高試験濃度を表8に列挙する。

【1663】

アッセイプロトコル（単一化合物）：各化合物を、3.16倍（半対数）系列希釈物を用いて、DMSOを加えた10の濃度について二重反復でアッセイした。HCVレプリコンGT1b細胞を回収し、 8×10^4 細胞/mlの細胞濃度に調整した。Multidropを使用して、 $100 \mu\text{L}$ /ウェルを96アッセイマイクロプレートに、8,000細胞/ウェルの最終細胞密度に達するようにプレーティングした。プレートを5%CO₂、37℃で72時間インキュベートした。

40

【1664】

72時間インキュベーションの終了の時点で、抗ウイルス活性及び細胞傷害性を測定した。Bright-Gloルシフェラーゼ試薬及びCell Titer Floを用意し、暗所で保管し、この間に室温に平衡化させた。細胞プレートもまた、室温に平衡化させた。Multidropを使用して、化合物で処理した細胞及び化合物で処理しない細胞の各々のウェルに $20 \mu\text{L}$ のCell Titer Floを添加した。それらのプレート

50

を1時間インキュベートし、細胞傷害性計算のためにEnvisionリーダーで細胞生存率を測定する。50マイクロリットルのホタルルシフェラーゼ基質を各ウェルに添加し、2分間インキュベートし、EC₅₀計算のために化学発光を測定する。

【1665】

次の方程式を用いて抗レプリコン活性（%阻害）を計算した：

$$\% \text{阻害} = [1 - ((\text{化合物} - \text{バックグラウンド}) / (\text{DMSO} - \text{バックグラウンド}))] \times 100$$

【1666】

2化合物組み合わせ研究のための試験化合物及びアッセイの構成：単一化合物試験に使用した化合物のDMSOストックをこの分析でも使用した。96ウェルアッセイマイクロプレートにおいてPOD-810により組み合わせ希釈マトリックスを生成した。POD-810系を使用して、マトリックス形式で7点2倍系列希釈物を生成した。各化合物について試験した最大濃度を下に列挙する。

【表8】

表8. 単一薬剤研究及び組み合わせ研究において試験した化合物の予想活性及び上位濃度

化合物	予想 GT1b EC50 (μM)	単一薬剤試験の最高濃度 (μM)	組み合わせ試験の最高濃度 (μM)
(V-K)	0.060	10.0	0.100
化合物 D	0.0014	0.032	0.0032
化合物 C	0.018	10.0	0.032
化合物 B	0.000009	0.001	0.000032
化合物 E	4.030	100.0	10.0
IFN	64.94 IU/ml	1000 IU/ml	10.0 IU/ml
リバビリン	26.830	320.0	100.0

【1667】

構造（V-K）の化合物を単独で、及び表9に列挙する化合物との組み合わせで試験した。各化合物を単独で単一薬剤としても試験した。

【表9】

表9. in vitro評価のための化合物の組み合わせ

レジメン	組み合わせ
1	(V-K) + 化合物 D
2	(V-K) + 化合物 C
3	(V-K) + 化合物 B
5	(V-K) + 化合物 E
6	(V-K) + IFN-α
7	(V-K) + RBV

【1668】

アッセイ準備（2薬物組み合わせ）：単独での各薬物に加えてマトリックス形式での7濃度について2倍系列希釈物を用いて各化合物をアッセイした。HCVレプリコンGT1b細胞を回収し、8E+04細胞/mlの細胞濃度に調整した。Multidropを使用して、8,000細胞/ウェルの最終細胞密度に達するように100μLを96アッセイマイクロプレートにプレーティングした。プレートを5%CO₂、37℃で72時間インキュベートした。

【1669】

72時間インキュベーションの終了の時点で、抗ウイルス活性及び細胞傷害性を測定した。Bright-Gloルシフェラーゼ試薬及びCell Titer Floを用意し、暗所で保管し、この間に室温に平衡化させた。細胞プレートもまた、室温に平衡化させた。Multidropを使用して、化合物で処理した細胞及び化合物で処理しない細胞の各々のウェルに20 μ LのCell Titer Floを添加した。それらのプレートを1時間インキュベートし、細胞傷害性計算のためにEnvisionリーダーで細胞生存率を測定した。次いでプレートから液体を除去し、その後、50 μ L PBS及び50 μ L ホタルルシフェラーゼ基質溶液を各ウェルに添加し、2分のインキュベーション期間の後、(HCV複製計算のために) 化学発光を測定した。MacSynergy (商標) IIを使用してデータを分析した。

10

【1670】

アッセイ結果：

化合物の活性及び細胞傷害性。EC₅₀及びCC₅₀の各値を表10に要約する。

【表10】

表10. 各試験化合物のEC₅₀及びCC₅₀

化合物	GT1b		
	EC ₅₀ (μ M)	予測 EC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
(V-K)	0.04	0.06	>10
化合物 D	0.0021	0.0014	>0.032
化合物 C	0.006	0.018	>10
化合物 B	0.000012	0.000009	>0.001
化合物 E	2.41	4.03	>100
IFN- α (IU/mL)	1.34	1	>1000
RBV	32.75	26.83	239

20

【1671】

組み合わせ効果。MacSynergy (商標) IIを使用して化合物ペアの組み合わせ効果を計算した。それらの結果を下の表11に要約する。

【表11】

表11. 化合物ペアの組み合わせ効果の要約

化合物 1 (最高濃度)	化合物 2 (最高濃度)	MacSynergy (商標) II			
		相乗作用プロット (95%)			
		相乗作用	対数体積	拮抗作用	対数体積
(V-K)	化合物 D	16.7	1.51	-13.03	-1.18
	化合物 C	2.93	0.27	-9.2	-0.83
	化合物 B	6.75	0.61	-7.11	-0.64
	化合物 E	1.08	0.1	-7.81	-0.73
	IFN- α	5.44	0.49	-24.88	-2.25
	RBV	1.64	0.15	-3.52	-0.32

40

*上記組み合わせのいずれも細胞傷害性を生じさせない。

【1672】

結論

50

表 1 2 に要約する化合物ペアの Z 因子は、このアッセイの質が Q C 標準より良いことを示す。

【表 1 2 - 1】

表 1 2 . 化合物ペアの Z 因子の要約

薬物ペア	Z 因子		
	プレート -1	プレート -2	プレート -3
(V-K) + 化合物 D	0.68	0.86	0.83

10

【表 1 2 - 2】

薬物ペア	Z 因子		
	プレート -1	プレート -2	プレート -3
(V-K) + 化合物 C	0.66	0.78	0.65
(V-K) + 化合物 B	0.70	0.83	0.84
(V-K) + 化合物 E	0.72	0.76	0.74
(V-K) + IFN- α	0.75	0.70	0.66
(V-K) + RBV	0.78	0.78	0.72

20

【1 6 7 3】

組み合わせマトリックスでの個々の化合物の E C₅₀ 値 (表 1 3 に要約したもの) は、表 1 0 における単一化合物阻害について得られた E C₅₀ データと一致する。

【表 1 3】

表 1 3 . 化合物組み合わせの際の単回用量の E C₅₀ の要約

化合物	GT1b	
	用量範囲アッセイでの E C ₅₀ (μ M)	薬物組み合わせの際の単回用量の E C ₅₀ (μ M)
(V-K)	0.04	0.07
化合物 D	0.0021	0.0017
化合物 C	0.006	0.009
化合物 B	0.000012	0.000009
化合物 E	2.41	1.79
IFN- α (IU/mL)	1.34	3.43
RBV	32.75	31.63

30

40

【1 6 7 4】

構造 (V-K) の化合物では、様々な機序を表す薬剤と組み合わせた際、細胞傷害性を増強することなく、相加的抗ウイルス活性を有することが実証された。これらの結果を下の表 1 4 に要約する。

50

【表 1 4】

表 1 4. 構造 (V-K) の化合物と相加的である抗ウイルス機序の要約。用語「直接作用型抗ウイルス性」(「DAA」) は、宿主タンパク質ではなくウイルスタンパク質に結合してそれを阻害する化合物を指す。

分子	機序	クラス
IFN- α	細胞防御	宿主
RBV	多重	宿主
化合物 D	HCV プロテアーゼ	DAA
化合物 B	NS5A 阻害剤	DAA
化合物 C	NS5B 阻害剤	DAA
化合物 E	NS5B 阻害剤	DAA

10

【1 6 7 5】

IFN- α 及び RBV は、C 型肝炎感染症を処置するための現行の標準治療の代表であり、HCV プロテアーゼ阻害剤テラプレビル及びボセプレビル (Bocoprevir) は、最近承認されている。IFN- α 及び RBV との組み合わせの際の相加的抗ウイルス活性、及び細胞傷害性の増強の欠如は、本発明の化合物が重要な宿主プロセス、例えば、細胞防御 (IFN- α) またはグアニジンヌクレオチド生合成 (RBV) に干渉しないことを更に示唆する。したがって、構造 (V-K) の化合物などの本発明の化合物は、現行の標準治療との組み合わせレジメンで投与すると治療上有用であるはずである。更に、化合物 B、化合物 C 及び化合物 E で観察される相加的抗ウイルス活性は、構造 (V-K) の化合物などの本発明の分子が、より新しい機序を標的にする現在開発中の薬剤 (例えば、NS5A 阻害剤及び NS5B 阻害剤) と利益を生じさせるように組み合わせることができることを示唆する。

20

【1 6 7 6】

実施例 6 - 抗腫瘍活性 - 多重化細胞傷害性アッセイ

RPMI 1640、10% FBS、2mM L-アラニル-L-グルタミン、1mM ビルビン酸 Na において、または特殊培地において、5% CO₂ の加湿雰囲気下、37℃ で細胞を成長させた。384 ウェルプレートに細胞を播種し、5% CO₂ の加湿雰囲気下、37℃ で細胞をインキュベートした。細胞播種の 24 時間後に化合物を添加した。同時に、時間ゼロ未処理細胞プレートを生成した。

30

【1 6 7 7】

72 時間のインキュベーション期間の後、細胞を固定し、蛍光標識抗体及び核色素で染色して、核、アポトーシス細胞及び有糸分裂細胞を可視化させた。抗活性カスパーゼ-3 抗体を使用してアポトーシス細胞を検出した。抗ホスホ-ヒストン-3 抗体を使用して有糸分裂細胞を検出した。

【1 6 7 8】

化合物を半対数 (3.16 倍) 増分で系列希釈し、試料情報の章に明記する最高試験濃度から 0.1% DMSO の最終アッセイ濃度で、10 濃度にわたってアッセイした。GE Healthcare IN Cell Analyzer 1000 を使用して自動蛍光顕微鏡検査を行い、4X 対物レンズで画像を収集した。

40

【1 6 7 9】

In Cell Analyzer 1000 3.2 を使用して 12 ビット tiff 画像を獲得し、Developer Toolbox 1.6 ソフトウェアで解析した。S 字型 4 点 4 パラメータ 1 サイト用量応答モデル (この場合、 $y(\text{フィット}) = A + [(B - A) / (1 + ((C/x)^D))]$) にデータをフィッティングする非線形回帰を用いて、EC₅₀ 及び IC₅₀ の値を計算した。特注データ整理エンジン Math IQ ベースソフ

50

トウェア (A I M) を使用して、曲線フィッティング、E C₅₀ / I C₅₀ 計算及びレポート生成を行う。

【1680】

多重細胞傷害性アッセイは、細胞を固定し、蛍光標識抗体及び核色素で染色し、核ならびにアポトーシス細胞及び有糸分裂細胞を可視化する、細胞画像ベース分析技術を用いる。抗活性カスパーゼ-3抗体を使用してアポトーシス細胞を検出する。抗ホスホ-ヒストン-3抗体を使用して有糸分裂細胞を検出する。

【1681】

組み込まれた核色素のシグナル強度によって細胞増殖を測定する。この細胞増殖アッセイのアウトプットを相対細胞カウントと呼ぶ。細胞増殖の終点を決定するために、次の式を用いて細胞増殖データのアウトプットを対照に対するパーセント (P O C) に変換する：

【1682】

$$P O C = \text{相対細胞カウント (化合物ウェル)} / \text{相対細胞カウント (ビヒクルウェル)} \times 100$$

【1683】

時間ゼロ未処理プレートを使用して、72時間アッセイ期間の間の倍加の数を決定する： $72 \text{ 時間の間の倍加の数} = \ln [\text{細胞数 (72 時間の終点)} * \text{細胞数 (時間ゼロ)}] / \ln (2)$ 。各バイオマーカーのアウトプットは、各ウェルにおける相対細胞カウントに正規化したビヒクルバックグラウンドに対する増加倍数である。

【1684】

活性化したカスパーゼ-3マーカーは、早期から後期のアポトーシス細胞を標識する。各ウェルにおける相対細胞カウントに正規化したビヒクルバックグラウンドに対するアポトーシス細胞の増加倍数としてアウトプットを示す。カスパーゼ-3シグナルの5倍誘導を生じさせる試験化合物の濃度は、有意なアポトーシス誘導を示す。相対細胞カウント I C₉₅ より高い濃度を有するウェルは、カスパーゼ3誘導分析から除く。

【1685】

ホスホ-ヒストン-3マーカーは、有糸分裂細胞を標識する。各ウェルにおける相対細胞カウントに正規化したビヒクルバックグラウンドに対する有糸分裂細胞の誘導倍数としてアウトプットを示す。バックグラウンドに対する有糸分裂細胞シグナルの誘導倍数が約1であるとき、細胞周期に対して「作用なし」である。ビヒクルバックグラウンドに対してホスホ-ヒストン-3シグナルの2倍以上の増加は、有糸分裂遮断の有意な試験化合物誘導を示す。

【1686】

ホスホ-ヒストン-3シグナルの2倍以上の減少は、細胞傷害性レベルが測定された相対細胞カウント I C₉₅ より下であるときのみ、G1 / S遮断を示し得る。ホスホ-ヒストン-3シグナルの2倍以上の減少が、相対細胞カウント I C₉₅ より高い濃度で観察されるときは、その有糸分裂細胞カウントの減少は、真のG1 / S相遮断ではなく、より一般的な細胞傷害作用に起因する可能性が最も高い。相対細胞カウント I C₉₅ より高い濃度を有するウェルは、ホスホ-ヒストン-3分析から除く。

【1687】

相対細胞カウントによって測定される細胞増殖は、陽性応答の判定基準であった。

【1688】

アポトーシス：

活性化カスパーゼ-3シグナルの>5倍増加は、アポトーシス応答を示す。

【1689】

有糸分裂：

ホスホ-ヒストン-3の>2倍増加は、有糸分裂遮断を示す。

【1690】

ホスホ-ヒストン-3の<2倍減少は、G1 / S遮断を示す。

10

20

30

40

50

【表 15】

表 15. 結果

化合物	生 化 学 的 IC ₅₀ (μM)	G1/S 細胞周 期遮断 (μ M)	最大 G2/M 細胞 周期遮断	最大アポト ーシス誘導 倍率
205	0.220	0.160	1.36	2.39
95	0.030	0.012	0.94	2.45
142	0.140	0.031	1.28	2.34
153	0.060	0.014	1.17	2.55
427	0.080	0.019	1.00	2.39
42	0.070	0.013	1.09	2.20
48	0.170	0.027	1.27	2.20
156	0.030	0.031	1.28	2.59
182	0.150	0.030	1.54	2.07
183	0.170	0.031	1.00	2.40

【1691】

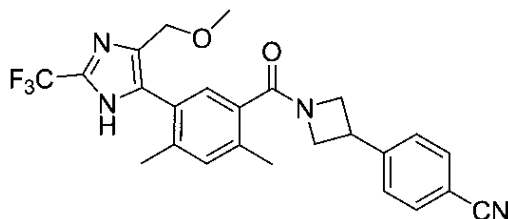
実施例 7：マウス脂肪性肝疾患に対する FASN 阻害剤の作用

脂肪症に対する本願の FASN 阻害剤の影響について、高脂肪食（HFD）を摂取する雄の C57BL/6 マウスで決定した。

【1692】

本実施例は、化合物 364A の作用を記載するものである。

【化 2061】



(化合物 364A)

【1693】

5 匹の雄の C57BL/6N CrSim マウス 2 群をビヒクル処置群と FASN 阻害剤処置群に使用した。マウスは、投与開始時に 4～5 週齢であった。マウスは、高脂肪食（Research Diets cat. No. D09100301：40% kcal 部分水素添加植物油ショートニング及び 20 重量%フルクトース及び 2 重量%コレステロール）を自由に摂取できるようにした。加えて、全動物に、1 日 1 回、経口用量のビヒクルまたはマウス体重 1 kg 当たり 10 mg の本願の FASN 阻害剤を 57 日間連続して投与した。殺時に、右肝葉を防腐剤（10% 中性緩衝ホルマリン）中に入れ、続いて、資格を有する病理学者による顕微鏡評価のための肝臓試料を調製した。肝臓試料の染色を、オイルレッド O 染色を使用して脂肪を染色するか、マッソントリクローム染色を用いてコラーゲンを染色して行った。

【1694】

スライドを右肝葉から調製し、オイルレッド O で脂肪を染色し、マッソントリクロームでコラーゲンを染色した。試験 1 について、オイルレッド O 染色及びトリクローム染色に関する組織病理学的所見を表 16 にまとめ、染色の代表的画像を図 2 に示す。HFD を摂

取しながらビヒクル投与を57日間受けた動物は、肝細胞内に著しい脂肪沈着を発現した。オイルレッドO染色によって示されるように、肝細胞は、肥大し、脂質小滴で満たされていた。著しい炎症またはコラーゲン蓄積はなかった。HFDを摂取しながら化合物364Aの投与を10mg/kgで57日間受けた動物は、肝細胞内の脂肪沈着に関する形跡はなく、正常にみえた。これらの結果は、図2の代表的な画像によって例証されており、ビヒクル対照に存在する脂質沈着及び肝細胞肥大は、化合物364Aを10mg/kgで処置した動物から得た正常にみえる肝臓には、全く存在していない。これらの結果は、10mg/kgの化合物364Aの1日1回の予防的投与が、本モデルにおいて、脂肪症の発現を阻害したことを示している。これらの結果は、NAFLD、NASH及びメタボリックシンドロームの処置におけるFASN阻害剤の有用性を支持する。

【表16】

表16：試験1の肝臓の染色切片の組織病理学的評価及び肝脂肪症の重症度ランク

試験物	動物	細胞内脂質に関する オイルレッドO	全般的な組織学及び線 維症に関するトリクロ ーム
ビヒクル	1	4	4
ビヒクル	2	4	4
ビヒクル	3	3	4
ビヒクル	4	3	4
ビヒクル	5	3	4
化合物 364A @ 10 mg/kg	6	0	0
化合物 364A @ 10 mg/kg	7	0	0
化合物 364A @ 10 mg/kg	8	0	0
化合物 364A @ 10 mg/kg	9	0	0
化合物 364A @ 10 mg/kg	10	0	0

【1695】

第2試験では、5匹の雄のC57BL/6Jマウス3群を使用した（ビヒクル28日間、ビヒクル57日間、及びビヒクル28日間に続いて本願のFASN阻害剤化合物による29日間の処置）。マウスは、投与開始時に4～5週齢であった。マウスは、高脂肪食（Research Diets cat. No. D09100301：40% kcal部分水素添加植物油ショートニング及び20重量%フルクトース及び2重量%コレステロール）を自由に摂取できるようにした。殺時に、右肝葉を防腐剤（10%中性緩衝ホルマリン）中に入れ、続いて、資格を有する病理学者による顕微鏡評価のための肝臓試料を調製した。肝臓試料の染色を、オイルレッドO染色を使用して脂肪を染色するか、マッソントリクローム染色を用いてコラーゲンを染色して行った。

【1696】

試験2に関する組織染色の組織病理学的所見を表17にまとめ、代表的なH&E染色画像を図3に示す。HFDを摂取しながらビヒクル投与を57日間受けた動物は、肝細胞内に著しい脂肪沈着を発現した。28日間のビヒクル投与に続けて化合物364Aを29日間投与した動物は、HFDを合計57日間摂取したにもかかわらず、これらの動物から得た肝臓では、脂肪沈着がより少なく、より小さいことが観察された。これらの結果は、10mg/kgの化合物364Aの1日1回の治療的投与が、本モデルにおいて、肝脂肪症の進行を阻害したことを示している。

【表 17-1】

表 17：試験 2 の肝臓の染色切片の組織病理学的評価及び肝脂肪症の重症度ランク

群	動物	全体的な 肝臓変化	組織病理学的所見
1 ビヒクル 28 日	1	中等度[3]	切片全体にわたる様々な大きさの空胞
	2	中等度[3]	切片全体にわたる様々な大きさの空胞
	3	顕著[4]	肝細胞のいくつかの肥大化／風船化 多数の様々な大きさの空胞
	4	中等度[3]	いくらかの大きな空胞を伴う、切片全体に わたる様々な大きさの空胞
	5	中等度[3]	切片全体にわたる様々な大きさの空胞
	6	最小[1]	少数の小さな空胞を特定
	7	中等度[3]	いくらかの大きな／風船化肝細胞を伴う、 切片全体にわたる様々な大きさの空胞
	8	軽度[2]	肝細胞内の小さな単一及び複数の空胞
	9	顕著[4]	細胞変化の病巣（脂肪変化） 肝細胞の肥大化／風船化 多数の大きな空胞
	10	顕著[4]	多数の大きな空胞 肝細胞の壊死病巣の肥大化／風船化
2 ビヒクル 57 日	11	重度[5]	肝細胞のびまん性肥大化／風船化 細胞質の淡明化、散在した大きな空胞
	12	重度[5]	肝細胞のびまん性肥大化／風船化 細胞質の淡明化、被膜下領域の大きな空胞
	13	顕著[4]	切片全体にわたる多数の様々な大きさの 空胞
	14	顕著[4]	肝細胞のいくつかの肥大化 切片全体にわたる多数の様々な大きさの 空胞
	15	重度[5]	肝細胞のびまん性肥大化／風船化 細胞質の淡明化、被膜下領域の大きな空胞
	16	重度[5]	肝細胞のびまん性肥大化／風船化 細胞質の淡明化、被膜下領域の大きな空胞
	17	重度[5]	肝細胞のびまん性肥大化／風船化 細胞質の淡明化、被膜下領域のいくらかの 空胞

10

20

30

40

50

【表 17-2】

群	動物	全体的な 肝臓変化	組織病理学的所見
	18	中等度[3]	様々な大きさの空胞 肝細胞のいくつかの肥大化
	19	重度[5]	肝細胞のびまん性肥大化／風船化 細胞質の淡明化、大きな散在した空胞
	20	顕著[4]	肝細胞のいくつかの肥大化 いくらかの空胞
3 ビヒクル 28 日； C 化合物 364A 29 日	21	顕著[4]	肝細胞の多巣性肥大化／風船化、散発的な 大きな空胞
	22	顕著[4]	肝細胞の多巣性肥大化／風船化；切片全体 にわたる多数の様々な大きさの空胞
	23	中等度[3]	多数の小さな空胞；肝細胞のいくつかの肥 大化／風船化
	24	顕著[4]	肝細胞の多巣性肥大化； 全体にわたる多数の様々な大きさの空胞
	25	顕著[4]	切片全体にわたる多数の様々な大きさの 空胞
	26	重度[5]	肝細胞のびまん性肥大化／風船化 細胞質の淡明化；多数の大小の空胞
	27	顕著[4]	肝細胞の多巣性肥大化／風船化；切片全体 にわたる多数の様々な大きさの空胞
	28	中等度[3]	散在した様々な大きさの空胞
	29	中等度[3]	散在した様々な大きさの空胞
	30	中等度[3]	散在した様々な大きさの空胞

【1697】

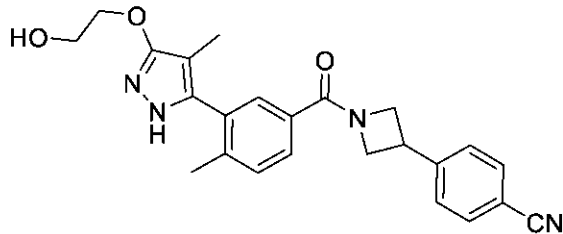
上記の表 1 及び 2 に記載する肝脂肪症スコアリングシステム：0＝正常：本研究の条件下で、関係する動物の年齢、性別及び系統を考慮して正常とみなされる組織。他の状況下では正常からのずれとみなされる変化が存在する場合もある。1＝最小：変化量が、正常値内にあるとみなされる量をわずかに上回る。2＝軽度：全体的に、病変が容易に特定できるが、重症度は限られる。病変は、いかなる機能不全ももたらさないと思われる。3＝中等度：病変は顕著であるが、重症度が増大する可能性が極めてある。わずかな組織または器官機能障害が考えられる。4＝重度：著しい組織または器官の機能障害が予想される強度または程度と見込まれるほど完全であるか、それを満たすほど強い程度。

【1698】

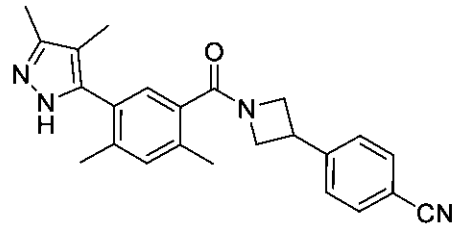
実施例8: *in vivo*及び*in vitro*でのIL-1 β レベルに対するFASN阻害剤の効果

IL-1 β レベルに対する本願のFASN阻害剤の影響を*in vivo*及び*in vitro*で評価した。本実施例は、化合物364A、化合物6B及び化合物242Aの作用を記載するものである。

【化2062】



化合物6B



化合物242A

10

【1699】

ラットにおける絶食摂食試験

雌のスプラグ・ドーリーラットを12時間絶食させた後、2群に本願のFASN阻害剤を60mg/kg体重または100mg/kg体重で経口投与した。別の対照群には製剤ビヒクル材料を投与した。1時間後、動物を6時間摂食させ、続いて5時間絶食させ、その後、更に10時間摂食させた。血液試料を複数の時点で採取し、IL-1 β レベルを決定した。

20

【1700】

マウスにおける高脂肪試験

雄のC57BL/6Jマウスの2群に本願のFASN阻害剤を3mg/kgまたは10mg/kgで1日1回経口投与した。別の対照群には製剤ビヒクル材料を投与した。血液試料を複数の時点で採取し、IL-1 β レベルを決定した。

30

【1701】

ヒトIL-1 β 試験

健康なドナーから得た血液を抗凝血剤で処置し、末梢血単核細胞(PBMC)を単離した。細胞を組織培養皿に付着させることによって、PBMC中の接着性単球細胞を選択した。

【1702】

本願のFASN阻害剤は、血清中のIL-1 β ベータレベルを低下させ、これは、絶食状態のラットの食餌摂取後に生じ、または高脂肪食を与えたマウスで生じた。新たに単離したヒト血液細胞からのIL-1 β 放出もまた、FASN阻害剤による処置によって減少した。これらの結果は、NAFLD、NASH、メタボリックシンドローム及び他の炎症性疾患において生じる炎症性状態の処置におけるFASN阻害剤の有用性を支持する。

40

【1703】

無処置のラットまたはビヒクルを投与したラットのいずれにおいても、血清中IL-1 β レベルは、絶食後2時間~22時間の間の摂食に対する応答として、次第に増加した(図4)。化合物6Bによる摂食前の処置は、全時間経過にわたってIL-1 β ベータ応答を減少させ、この減少は22時間までに5倍を超えた(図5)。

【1704】

高脂肪食の14日後及び37日後、マウス血清中のIL-1 β レベルを決定した。化合物364Aで処置したマウスは、ビヒクル投与を受けたマウスと比較して(図6A及び6B)、14日と37日の両方で、食餌の再導入前(図6A及び6B)と摂食後(図6A及

50

び6B中の1時間のデータ)の両方で、IL-1 β ベータレベルが低下した。

【1705】

細胞培養物中のヒトPBMC及び単球を、リポ多糖体(LPS)のToll4受容体作動薬、またはリポタイコ酸(LTA)のToll2受容体作動薬で刺激した。図7A及び7Bに示すように、刺激がない場合、細胞培養は、細胞培養上清にIL-1ベータを分泌しなかった。LPSまたはLTA+化合物242Aの溶媒であるDMSOのいずれかによる刺激は、IL-1ベータの分泌をもたらした。リンパ球と単球の両方を含む単核細胞の混合集団であるPBMCの化合物242A処置は、LPSまたはLTAのいずれかの刺激に起因するIL-1ベータのレベルを低下させた。単球では、化合物242A処置は、LTA刺激に起因するIL-1ベータレベルを低下させたが、LPS刺激後の低下はわずかしかなかった。

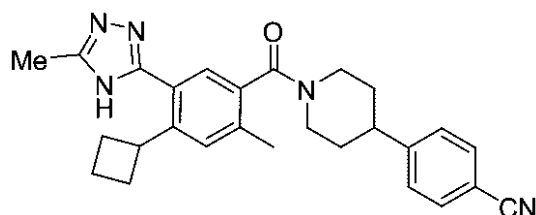
10

【1706】

実施例9：T細胞分化に対するFASN阻害剤の効果

マウスまたはヒト血液から単離したナイーブCD4+T細胞の炎症促進性Th17細胞及び抗炎症性Treg細胞への分化に対するFASN阻害剤の影響を調査した。本実施例は、化合物364A及び化合物152の作用を記載するものである。

【化2063】



20

化合物152

【1707】

ナイーブT細胞の単離手順

クエン酸ナトリウム採血管中に採取した全血からナイーブCD4+T細胞をex vivoで単離し、Dynabeads (商標) Untouchedマウス (Cat # 11415D) またはヒト (Cat # 11346D) CD4+T細胞単離キット (ThermoFisher) を用いて濃縮した。ナイーブマウスCD4+T細胞を48ウェル組織培養プレート (Costar) に1 μ g/mLの抗CD3抗体及び抗CD28抗体がコーティングされたビーズとともに播種した。次の添加剤を含有する培地を4日間使用してナイーブマウスCD4+T細胞を分化させてマウスTh17細胞培養物を生成した：抗IL-2 (30 ng/mL) (R&D Systems)；組み換えマウスIL-6 (Pepro tech) (10 ng/mL)；組み換えヒトTGF β (1 ng/mL) (Pepro tech)；組み換えマウスIL-1 β (10 ng/mL) (Pepro tech)；組み換えマウスIL-23 (10 ng/mL) (R&D Systems)；抗IL-4抗体 (20 ng/mL) (Bio cell)；及び抗IFN γ 抗体 (50 ng/mL) (Bio cell)。Th17細胞を、加熱不活性化した10% FCS (Biochrom)、500 Uペニシリンーストレプトマイシン (Life Technologies) を添加したIMDM GlutaMAX培地 (Life Technologies) 中で培養した。

30

40

【1708】

分化手順：ヒトT細胞

ナイーブヒトCD4+T細胞を48ウェル組織培養プレート (Costar) に1 μ g/mLの抗CD3抗体及び抗CD28抗体がコーティングされたビーズとともに播種した。Endo et al., 2015, Cell Reports 12:1042-1055を参照されたし。次の添加剤を含有する培地を4日間使用してナイーブヒトCD4+T細胞を分化させてヒトTh17培養物を生成した：抗IL-2 (30 ng/mL) (R

50

& D Systems) ; 組み換えヒトIL-6 (10 ng/mL) (BD Biosciences) ; 組み換えヒトTGFβ (1 ng/mL) (BD Biosciences) ; 組み換えヒトIL-1β (10 ng/mL) (BD Biosciences) ; 組み換えヒトIL-23 (10 ng/mL) (BD Biosciences) ; 抗IL-4抗体 (20 ng/mL) (R&D Systems) ; 及び抗IFNγ抗体 (50 ng/mL) (R&D Systems) 。 Th17細胞を、加熱不活性化した10% FCS (Biochrom) 、500 Uペニシリン-ストربتマイシン (Life Technologies) を添加したIMDM GlutaMAX培地 (Life Technologies) 中で培養した。

【1709】

フローサイトメトリー

マウス細胞については、次の抗原に特異的なモノクローナル抗体 (指定の蛍光マーカーで標識されたもの) を使用した: CD4 PerCP (GK1.5 ; 1:800) 、 (Affymetrix/eBioscience) ; Foxp3 Alexa488 (FJK-16s ; 1:400) 、 (Affymetrix/eBioscience) ; ならびにIL-17A PE及びIL-17A PE (eBio17B7 ; 1:400及び1:200) (Affymetrix/eBioscience) 。

【1710】

ヒト細胞については、次の抗原に特異的なモノクローナル抗体 (指定の蛍光マーカーで標識されたもの) を使用した: Foxp3 FITC (236A/E7 ; 1:100) (Affymetrix/eBioscience) ; IL-17A PE-Cy7 (eBio64DEC17 ; 1:100) (Affymetrix/eBioscience) ; 及びCD4 PerCP (SK3 ; 1:200) (BDBiosciences) 。

【1711】

表面マーカー分析のために、0.25% BSA及び0.02% アジドを含有するPBSで細胞を染色した。LIVE/DEAD Fixable Dead Cell Stain Kit (Life Technologies) によって死細胞を排除した。

【1712】

細胞内サイトカインを染色するために、細胞をブレフェルジンA (5 mg/mL) で2時間処理し、Fixation/Permeabilization Kit (BD Biosciences) を製造元の説明書に従って使用して染色した。

【1713】

蛍光細胞の定量及びその強度をFACS Calibur (BD Bioscience) で取得し、データをCELL Questソフトウェアで解析した。

【1714】

4日間のTh17分化条件によるマウスCD4+ナイーブT細胞のFASN阻害 (50 nMの化合物364A) は、Th17細胞分化を阻害し、Treg分化を刺激する。化合物364A処置により、IL-17+Th17細胞は、CD4+集団のうち41.2%から3.9%に低下し、一方、FoxP3+Treg細胞は、CD4+集団のうち0.04%から23.8%に上昇した (図8A及び8B) 。

【1715】

4日間のTh17分化条件による2人の異なるドナーから得たヒトCD4+ナイーブT細胞のFASN阻害 (50 nMの化合物364A) は、TH17細胞分化を阻害し、Treg分化を刺激する。化合物364A処置により、IL-17+TH17細胞は、CD4+集団のうち31%から1.7% (ドナー1) 及び37.2%から1.6% (ドナー2) に低下し、一方、FoxP3+Treg細胞は、CD4+集団のうち0.05%から24.2% (ドナー1) 及び1.1%から30.2% (ドナー2) に上昇した (図9A~9D) 。

【1716】

4日間のTh17分化条件による2人の異なるドナーから得たヒトCD4+ナイーブT細胞のFASN阻害 (100 nMの化合物152) は、TH17細胞分化を阻害し、Tr

10

20

30

40

50

e g 分化を刺激する。化合物 364A 処置により、IL-17+TH17 細胞は、CD4+集団のうち 30% から 10.3% (ドナー 1) 及び 30.2% から 6.4% (ドナー 2) に低下し、一方、FoxP3+Treg 細胞は、CD4+集団のうち 0.06% から 26.1% (ドナー 1) 及び 0.04% から 20.4% (ドナー 2) に上昇した (図 10A ~ 10D)。

【1717】

データは、ナイーブ CD4+T 細胞が炎症促進性条件下で刺激され、分化して Th17 炎症性細胞を産生する場合、このプロセスには FASN が必要であり、化合物 364A または化合物 152 などの小分子阻害剤による FASN の阻害は、この炎症促進性分化を妨げ、その代わりに抗炎症性 Treg 細胞の産生への分化を誘導することを明確に示している。これらの結果は、NAFLD、NASH、メタボリックシンドローム及び他の炎症性疾患において生じる炎症性状態の処置における FASN 阻害剤の有用性を支持する。

【1718】

本発明の好ましい態様を本明細書に示し、記載したが、かかる態様を単なる例として提供していることは、当業者には明らかである。本発明を逸脱することなく、非常に多くの変形、変更及び置換が、今や当業者に想起される。本明細書に記載する本発明の態様に対する様々な代替を本発明の実施の際に利用できることは理解されるはずである。後続の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、当該特許請求の範囲の範囲内の方法及び構造ならびにそれらの等価物は本発明の範囲に包含されると解釈される。

【1719】

実施例 10：化合物 364A は、マウスにおける NASH の複数の要素を逆転させるマウスにおいて確立された食餌誘発性非アルコール性脂肪性肝炎の症状を逆転させる化合物 364A の能力を調べた。

【1720】

C57BL/6J マウスに高脂肪／フルクトース／コレステロール食 (HFFCD) を 44 週間与えた。更に 8 週間、動物は、高脂肪／フルクトース／コレステロール食を続け、化合物 364A、抗線維症ピルフェニドン、化合物 364A とピルフェニドンの両方、またはビヒクル対照のいずれかの経口処置を 1 日 1 回受けた。試験終了時の分析には、組織学的評価 (NAFLD 活動性スコア (NAS) 及び線維症ステージ)、遺伝子発現 (肝臓) 総トリグリセリド及びコレステロール含量 (肝臓及び血漿)、アラニンアミノ基転移酵素 (ALT) 及びアスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) の血漿中レベルならびに血清中サイトカインレベルが含まれた。

【1721】

方法

食餌誘発性動物モデル (DIO-NASH マウスモデル)：DIO-NASH マウスは、実験前の 44 週間にわたり、フルクトース及びコレステロールを含む 60% 高トランス脂肪食餌を与えた雄の C57BL/6J マウスに基づく。図 11 は、試験デザイン及び FASN 阻害剤 364A とピルフェニドンの投与群に関する概略図である。

【1722】

肝臓生検：マウスに大気中イソフルラン (2~3%) で麻酔をかけた。正中線に小さな腹部切開を行い、肝臓の左側葉を露出させた。肝臓組織の円錐形楔状切片 (約 50mg) を葉の遠位部から切除し、組織学用に 10% 中性緩衝ホルマリン (4% ホルムアルデヒド) 中に固定した。バイポーラ凝固器 (ERBE VIO 100 電気メス) を使用して、肝臓の切断表面を即座に電気凝固させた。肝臓を腹腔に戻し、腹壁を縫合し、皮膚をステープラーで閉じた。術後回復のために、手術当日と、術後 1 日目及び 2 日目にマウスにカルプロフェン (5mg/kg) を皮下投与した。

【1723】

採血：イソフルランによる麻酔中に腹腔を開き、通常の注射器を用いて EDTA チューブ中に、またはコーティング済み (ヘパリン/EDTA) バキュティナを用いて心血を採取した。血液を 4℃ に置いた。

10

20

30

40

50

【1724】

血漿調製：血液を2000gで10分間、遠心分離にかけた。血漿の上清を新しいチューブに移し、液体窒素中で即座に凍結させ、-80℃で保存した。

【1725】

血液及び血漿アッセイ（トリグリセリド（TG）、総コレステロール（TC）、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST））：血液試料をヘパリン添加チューブに回収し、血漿を分離し、分析まで-80℃で保存した。市販キット（Roche Diagnostics（Germany））をCobas（商標）C-501自動分析装置で、製造元の説明書に従って使用して、TG、TC、ALT、ASTを測定した。

10

【1726】

NAFLD活動性スコア（NAS）及び線維化ステージ：肝臓試料をホルマリン中に固定し、パラフィンで包埋し、切片をヘマトキシリン及びエオシン（H&E）ならびにSirius Redで染色した。Kleiner et al. 2005の概説による臨床基準を使用して、試料のNAS及び線維症ステージを評価した（以下に概説）。総NASスコアは、脂肪化、炎症性細胞浸潤及び風船化の各スコアの総計を示し、0～8の範囲である。

【表18】

表18：NAS及び線維症ステージ評価ガイドライン

脂肪化	<5%	0
	5～33%	1
	>33～66%	2
	>66%	3
小葉内炎症	病巣なし	0
	2ヶ所未満の病巣／200倍	1
	2～4ヶ所の病巣／200倍	2
	4ヶ所を超える病巣／200倍	3
風船様変性	なし	0
	少数	1
	多数の細胞／顕著な風船化	2
線維化	なし	0
	類洞周囲または門脈周囲	1
	類洞周囲及び	2
	門脈／門脈周囲	3
	架橋性線維化	4
	肝硬変	

20

30

40

【1727】

肝臓組織アッセイ：ヒドロキシプロリンは、コラーゲンの主成分である。肝臓中のコラーゲン総含量を、QZBhypro、Quickzymeヒドロキシプロリンアッセイを使用したヒドロキシプロリンの比色検出によって決定した。ホモジナイズした肝臓組織を塩酸で加水分解し、上清を96ウェルプレートに移した。酸化したヒドロキシプロリンを4-（ジメチルアミノ）ベンズアルデヒド（DMAB）と反応させ、これにより、存在するヒドロキシプロリンに比例する比色生成物を得た。吸光度は、560nmで測定した。

【1728】

肝臓中のトリグリセリド含量は、トリグリセリド試薬（Cat. no. 22-045-

50

795, Roche Diagnostics (Germany)) を使用して、Cobas (商標) C-111 自動分析装置で決定した。ホモジナイズした肝臓組織を 80~100℃ に 2 回加熱し、マイクロ遠心機で遠心分離し、上清中のトリグリセリド含量を測定した。

【1729】

肝臓中のコレステロール含量は、コレステロール試薬 (Cat. no. 22-045-780, Roche Diagnostics (Germany)) を使用して、Cobas (商標) C-111 自動分析装置で決定した。ホモジナイズした肝臓組織を 80~100℃ に 2 回加熱し、マイクロ遠心機で遠心分離し、上清中のコレステロール含量を測定した。

【1730】

組織学染色手順：簡単に述べると、パラフィン包埋した切片を有するスライドをキシレン中で脱パラフィンし、一連の段階的エタノール中で再水和した。

【1731】

ヘマトキシリン&エオシン (H&E) 染色：スライドをマイヤーヘマトキシリン (Dako) 中でインキュベートし、水道水で洗浄し、エオシン Y 溶液 (Sigma-Aldrich) で染色し、水和し、Pertex で封入し、次いで乾燥させ、スキャンした。

【1732】

シリウスレッド染色：スライドをワイゲルト鉄ヘマトキシリン (Sigma-Aldrich) 中でインキュベートし、水道水で洗浄し、ピクロシリウスレッド (Sigma-Aldrich) で染色し、酸性水で 2 回洗浄した。スライドを振盪させることによって過剰の水を除去し、次いで、スライドを 100% エタノールを 3 回交換して水和し、キシレンで透徹し、Pertex で封止し、乾燥させ、スキャンした。

【1733】

I 型コラーゲン IHC 染色：I 型コラーゲン (Southern Biotech, Cat. 1310-01) IHC を標準的な手順を使用して実施した。簡潔に述べれば、抗原の賦活化及び内因性ペルオキシダーゼ活性のブロッキング後、スライドを一次抗体とともにインキュベートした。ポリマーHRPリンカー抗体コンジュゲートを使用して、一次抗体を検出した。次に、色素原にDABを用いて、一次抗体を可視化した。最後に、切片をヘマトキシリンで対比染色し、カバーガラスをかけた。

【1734】

ガレクチン-3 IHC 染色：ガレクチン-3 (Biolegend, Cat. #125402) IHC を標準的な手順を使用して実施した。簡潔に述べれば、抗原の賦活化及び内因性ペルオキシダーゼ活性のブロッキング後、スライドを一次抗体とともにインキュベートした。リンカー二次抗体を使用して一次抗体を検出し、続いて、ポリマーHRPリンカー抗体コンジュゲートを使用して増幅した。次に、色素原にDABを用いて、一次抗体を可視化した。最後に、切片をヘマトキシリンで対比染色し、カバーガラスをかけた。

【1735】

IHC 及び脂肪症の定量化：Visiomorph ソフトウェア (Visiopharm (Denmark)) を使用する画像解析によって、IHC 陽性染色を定量化した。Visiomorph プロトコルは、バーチャルスライドを 2 ステップで解析するように設計されている。最初のステップは、低倍率 (1x 対物レンズ) での組織のそのままの検出である。肝被膜が除去される。2 番目のステップは、高倍率 (10x 対物レンズ) での IHC 陽性染色の検出である。等式 1 に従って、IHC 陽性染色の定量的推定値を面積比 (AF) として算出する。

【数 3】

$$AF_{IHC-陽性} = \frac{\text{面積}_{IHC-陽性}}{\text{面積}_{脂肪} + \text{面積}_{組織} + \text{面積}_{IHC-陽性}}$$

10

20

30

40

50

【1736】

脂肪化の定量的評価：Visiomorphソフトウェア（Visiopharm（Denmark））を使用する画像解析によって、H&E染色スライドの脂肪変性を定量した。Visiomorphプロトコルは、バーチャルスライドを2ステップで解析する。最初のステップは、低倍率（1×対物レンズ）でのそのままの組織検出である。2番目のステップは、高倍率（20×対物レンズ）での脂肪化の検出である。等式2に従って、脂肪化の定量的推定値を面積比として算出する。

【数4】

$$AF_{\text{脂肪化}} = \frac{\text{面積}_{\text{脂肪化}}}{\text{面積}_{\text{組織}} + \text{面積}_{\text{脂肪化}}}$$

10

【1737】

結果

この生検確認された食餌誘発性NASHマウスモデルにおいて、化合物364AによるFASN阻害は、肝細胞の風船化、肝臓の炎症及び脂肪化を軽減させ、血漿中ALT及びASTレベルを低下させ、肝臓中トリグリセリド及びコレステロールを減少させ、コラーゲン、アルファ-SMA及びTIMP1の発現低下及びMMP9の発現上昇を含む線維化の収束と一致する特徴を確立した。ピルフェニドンの共投与は、FASN阻害に特異的な有益な効果を維持しながら、肝線維化を更に低減させた。

20

【1738】

図12～13に示すように、単独または抗線維症ピルフェニドンと組み合わせた化合物364AによるFASN阻害は、肝機能を改善した。図12は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、血漿中肝臓バイオマーカーのアラニンアミノ基転移酵素（ALT）及びアスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）ならびに総コレステロール（TC）による肝機能評価を示す。図13は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、肝臓試料バイオマーカーの肝臓トリグリセリド及び肝臓コレステロールによる肝機能評価を示す。

【1739】

図14～18に示すように、単独または抗線維症剤と組み合わせた化合物364AによるFASN阻害は、有害な肝臓症状を逆転させた。図14～18の変化を、重症度の増大（I）、変化なし（N）または重症度の減少（D）として評価した。図14は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、肝臓生検の組織学分析による肝脂肪化の変化を示す。図15は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、肝臓生検の組織学分析による肝炎症の変化を示す。図16は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、肝臓生検の組織学分析による肝臓風船化の変化を示す。図17は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、肝臓生検の組織学分析による肝線維化の変化を示す。図18は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、肝臓生検の組織学分析による肝臓全体の健康状態及びNAFLD重症度の変化（NAFLD活動性スコア（NAS）によりまとめたもの）を示す。

30

【1740】

図19及び20に示すように、単独または抗線維症剤と組み合わせたFASN阻害は、線維症を引き起こす原因となる遺伝子の発現を減少させた。図19は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、肝臓生検の遺伝子解析による肝臓コラーゲン遺伝子発現の変化を示す。図20は、化合物364A及びピルフェニドンを用いたDIO-NASHマウス処置における、肝臓生検の遺伝子解析によるコラーゲン遺伝子発現の変化の2-Dプロットを示す。

40

50

【1741】

これらの結果は、生検確認された食餌誘発性NASHマウスモデルにおいて、FASN阻害が、単独または抗線維症薬剤との組み合わせのいずれでも、脂肪性肝炎を逆転させ得るという証拠を提供する。

【1742】

実施例11-化合物364Aは、ブレオマイシン誘発性マウス皮膚線維症においてコラーゲン蓄積を減少させる

ブレオマイシン誘発性皮膚線維症のマウスにおいてコラーゲン炎症を軽減する化合物364Aの能力を調査した。C57/BL6マウスにおいて、ブレオマイシンを4週間、毎日、皮下注射することにより、ブレオマイシン誘発性皮膚線維症を確立した。化合物364Aによる1日1回の経口処置は、ブレオマイシン注射と同時に、ブレオマイシン注射の2週間後に開始した。本試験の最後に、ブレオマイシン注射部位のコラーゲン含量を生化学的に決定した。FASN阻害は、処置がブレオマイシン注射と同時にあったか、またはブレオマイシン注射の2週間後の開始であったかどうかにかかわらず、皮膚コラーゲン含量を減少させた。

【1743】

方法

皮膚線維症プロトコル：特定の病原体を含まない6週齢の雌のC57BL/6Jマウスを得た。0日目に、生理食塩水中のブレオマイシン硫酸塩(BLM)を50µg/マウスの用量で皮下投与し、隔日50µLの体積(0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24及び26日目)を用いることによって、マウス50匹に皮膚線維症を発症させた。0日目に、生理食塩水中のBLMを50µg/マウスの用量で皮下投与し、隔日50µLの体積(0、2、4、6、8、10及び12日目)を用いることによって、マウス10匹に皮膚線維症を発症させた。対照群マウスには、BLMの代わりに生理食塩水を皮下投与した。

【1744】

図21は、本試験の試験デザイン及び投与群に関する概略図である。

【1745】

処置開始前日の体重に基づいて、BLM誘発性皮膚線維症モデルマウスをマウス10匹からなる6群に無作為化した。実験期間中、個々の体重を毎日測定した。マウスの生存臨床徴候及び挙動を毎日観察した。動物が、0日目と比較して30%を超える体重減少を示す場合、及び/または動物が、腹臥位などの瀕死の徴候を示す場合には、試験終了前に動物を安楽死させ、プロトコルに従って、血液試料及び皮膚試料を採取した。

【1746】

群：群1(対照)：10匹の正常マウスを28日目まで何の処置もせずに飼育した。群2(ビヒクル)：10匹のBLM誘発性皮膚線維症モデルマウスに、0~28日目まで、ビヒクル[水中30%PEG400]を5mL/kgの体積で1日1回、経口投与した。群3(化合物364A低)：10匹のBLM誘発性皮膚線維症モデルマウスに、0~28日目まで、化合物364Aを1mg/kgの用量で添加したビヒクルを1日1回、経口投与した。群4(化合物364A中)：10匹のBLM誘発性皮膚線維症モデルマウスに、0~28日目まで、化合物364Aを3mg/kgの用量で添加したビヒクルを1日1回、経口投与した。群5(化合物364A高)：10匹のBLM誘発性皮膚線維症モデルマウスに、0~28日目まで、化合物364Aを10mg/kgの用量で添加したビヒクルを1日1回、経口投与した。群6(化合物364A治療)：10匹のBLM誘発性皮膚線維症モデルマウスに、0~13日目まで、ビヒクルを5mL/kgの体積で1日1回、経口投与し、更に14~28日目まで、化合物364Aを10mg/kgの用量で添加したビヒクルを1日1回、経口投与した。群7(ベースライン)：10匹のBLM誘発性皮膚線維症モデルマウスに、0~14日目まで、ビヒクルを5mL/kgの体積で1日1回、経口投与した。後続のアッセイのために、群1~6のマウスを28日目の最終投与から1時間後に殺し、群7のマウスを14日目の最終投与から1時間後に殺した。

【1747】

生化学分析：皮膚コラーゲンをSircolコラーゲンアッセイキットによって定量した。

【1748】

皮膚切片の組織学的分析：HE染色のために、10%中性緩衝ホルマリン中に予め固定した皮膚組織のパラフィンブロックから切片を切り出し、リリーマイヤーヘマトキシリン・エオシン溶液で染色した。真皮厚の定量分析のために、HE染色した切片の明視野画像をデジタルカメラを100倍の倍率で使用して取得し、1切片当たり5つの視野の真皮厚をImageJソフトウェア(National Institute of Health (USA))を使用して測定した。

10

【1749】

試料採取：血清試料については、直接心臓穿刺により、抗凝固剤を含まない血清分離用チューブに血液を採取し、次いで、15,000×g、4℃で2分間遠心分離した。上清を回収し、-80℃で保存した。皮膚試料を液体窒素中で急速凍結させ、-80℃に保存した。

【1750】

統計的検定：統計的検定は、ボンフェローニ多重比較検定を使用して実施した。P値<0.05を統計的に有意であるとみなした。片側t検定でP値<0.1が返された場合、トレンドまたは傾向があると仮定した。結果は、平均±SDで示した。

【1751】

結果

ブレオマイシン誘発性皮膚線維症モデルにおいて、化合物364AによるFASN阻害は、処置がブレオマイシン注射と同時であったか、またはブレオマイシン注射の2週間後の開始であったかどうかにかかわらず、皮膚コラーゲン含量を用量依存的に減少させた。図22は、マウスの皮膚切片の組織学的分析による、化合物364Aの用量に応じた皮膚コラーゲン含量の変化のプロットを示す。

20

【1752】

実施例12：化合物364Aは、肝星細胞における遺伝子発現に影響を与える。化合物364Aまたはソラフェニブ(sorfenib)で処理した不死化ヒト肝星細胞(LX-2細胞)における線維症遺伝子の相対的mRNA発現を調べた。

30

【1753】

方法

細胞系統：初代ヒト肝星細胞(phHSC)及び不死化ヒト肝星細胞(LX-2)を使用した。

【1754】

化合物364A及びソラフェニブ小分子：化合物364Aを1、3、10及び30µMの濃度のストック溶液でDMSOに溶解し、続いて、抗生物質を含まない0.1%BSA添加DMEM細胞培地中で5、15、50及び150nMの一連の作業濃度にした。陽性対照として、細胞を、DMSOに溶解した7.5µM濃度のキナーゼ阻害剤ソラフェニブで並行処理した。

40

【1755】

実験プロトコル：各実験の最初に、星細胞を0.1%BSA添加(抗生物質なし)ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中で一晚血清飢餓状態にして、細胞の代謝活性を同期させた。次いで、細胞を、異なる作業濃度の化合物364Aまたはソラフェニブのいずれかに、24、48及び72時間曝露した。

【1756】

細胞及び遺伝子解析：細胞増殖及び細胞アポトーシスを染色によって評価した。線維形成性遺伝子の発現について、(i)アルファ平滑筋アクチン、(ii)コラーゲンI、(iii)ベータPDGF受容体、(iv)MMP2、(v)TIMP1及び(vi)TIMP2のリアルタイムPCRによって評価した。

50

【1757】

細胞細胞傷害性アッセイ：1ウェル当たり5,000個のLX-2細胞または10,000個のpHSCを96ウェルプレートに播種した。細胞を0.1%BSA添加（抗生物質なし）DMEM中で一晚飢餓状態にして、細胞の代謝活性を同期させた。次いで、細胞を異なる濃度の化合物364Aとともに指定時間インキュベートし、Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assayキットを製造元のプロトコルに従って使用して、MTSアッセイを実施した。

【1758】

細胞増殖アッセイ：1ウェル当たり5,000個のLX-2細胞または10,000個のpHSCを96ウェルプレートに播種した。0.1%BSA添加（抗生物質なし）DMEM中で一晚血清飢餓状態にした後、細胞を化合物364Aに指定濃度で曝露した。薬物曝露から24時間及び48時間後に、細胞を2時間（LX-2細胞の場合）または16時間（pHSCの場合）のいずれかで、37℃でBrdUで標識した。細胞増殖ELISA、BrdU発色キットを製造元の説明書に従って使用した。

【1759】

細胞生存率アッセイ：1ウェル当たり150,000個のLX-2細胞または200,000個のpHSCを6ウェルプレートに播種した。細胞を0.1%BSA添加（抗生物質なし）DMEM中で一晚飢餓状態にして、細胞の代謝活性を同期させた。次いで、細胞を、指定された濃度及び期間で化合物364Aとともにインキュベートした。細胞を回収し、0.4%トリパンブルー染色と混合した（1:1）。細胞の生存率をCountess自動細胞計数器で直ちに計数した。

【1760】

RT-qPCRによる肝星細胞における線維形成性遺伝子の発現：次の線維形成性遺伝子発現をRT-qPCRによって定量した：（1）コラーゲン1 α 1（Col1 α 1）、（2）アルファ平滑筋アクチン（ α SMA）、（3）ベータPDGF受容体（ β -PDGFR）、（4）トランスフォーミング増殖因子 β 受容体1（TGF β -R1）、（5）メタロプロテアーゼ-1組織阻害剤（TIMP1）、（6）メタロプロテアーゼ-2組織阻害剤（TIMP2）、及び（7）マトリックスメタロプロテアーゼ2（MMP2）。

【1761】

キナーゼ阻害剤ソラフェニブ（濃度7.5 μ M）小分子を陽性対照として使用し、並行して実験した。1ウェル当たり150,000個のLX-2細胞または200,000個のpHSCを6ウェルプレートに播種した。細胞を0.1%BSA添加（抗生物質なし）DMEM中で一晚飢餓状態にして、細胞の代謝活性を同期させた。次いで、細胞を、指定された濃度及び期間で化合物364Aまたはソラフェニブのいずれかとともにインキュベートした。細胞を回収し、RNeasy Mini Kitを使用してトータルRNAを抽出した。0.5 μ gのトータルRNAをRNA to cDNA EcoDry Premix（Double Primed）Kitを用いた逆転写に使用した。線維形成性遺伝子の発現を、カスタム設計のプライマー及びiQ SYBR Green Supermixを使用するqPCRにより、LightCycler 480 II機器で測定した。グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）をハウスキーピング遺伝子として使用したところ、その発現（Ct値）は、異なる用量の化合物364A及びソラフェニブにわたって一定していた。線維形成性遺伝子をGAPDHに対して正規化した。

【1762】

実験データ分析：各実験は、少なくとも3回繰り返した。データ分析は、適切な科学的統計学的ソフトウェアを使用して実施した。標準誤差（ $\pm$ SE）は、スチューデントのt検定に従って算出した。特に別の指定がない限り、0.05より小さいP値を統計的に有意であるとみなした。

【1763】

結果

*in vitro*において、化合物364AによるFASN阻害は、リアルタイムPCR L X - 2 肝細胞による線維形成性遺伝子の発現を用量依存的に減少させた。図23は、化合物364Aまたはソラフェニブで48時間処理し、続いて48時間の薬物除去及び回復を行った不死化ヒト肝星細胞（L X - 2 細胞）における線維症遺伝子C o l 1 a 1、 α SMA、 β PDGFR、TGF β R 1、TIMP 1、TIMP 2 及びMMP 2 の相対的mRNA発現を示す。

【1764】

化合物の中止から48時間後の線維形成性遺伝子発現の回復は、遺伝子のダウンレギュレーションが化合物の毒性作用ではないことを示唆している。

【1765】

本明細書に引用した全ての出版物及び特許出願は、個々の出版物または特許出願の各々が参照により援用されることが具体的かつ個別に示されているかのごとく、参照により本明細書に援用される。

【1766】

表1を以下に示す。

10

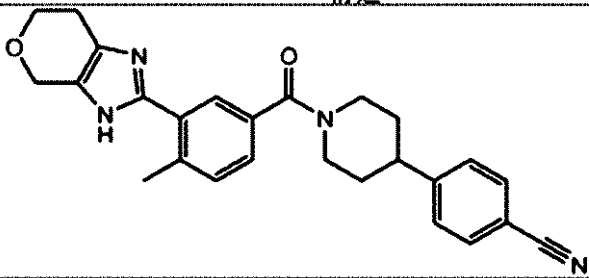
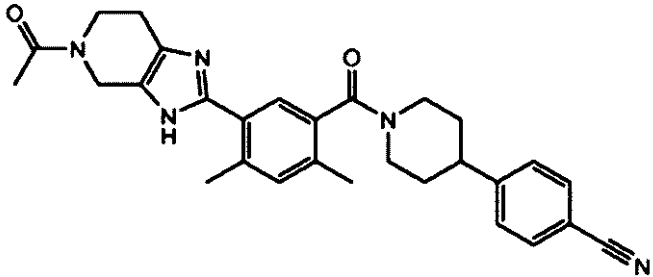
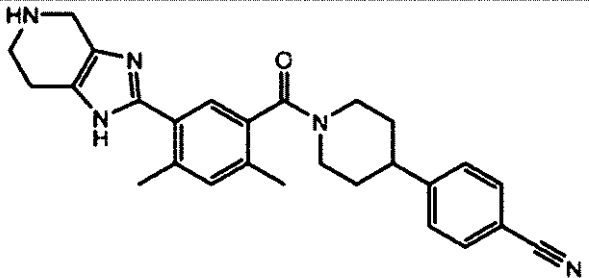
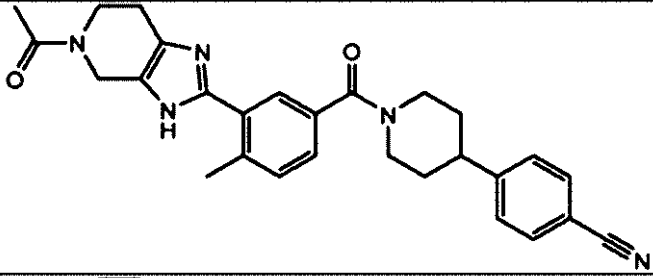
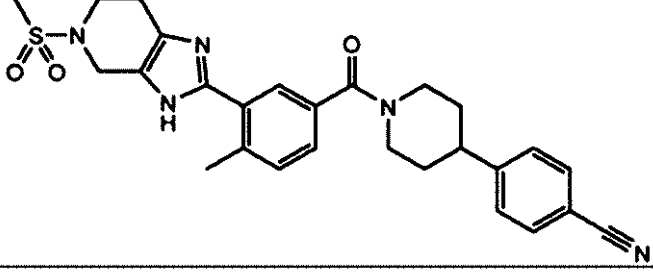
20

30

40

50

【表 1 - 1】

ID	構造	FASN IC ₅₀ (μM)
1		0.230
2		0.065
2.9		0.060
3		0.146
4		0.200

10

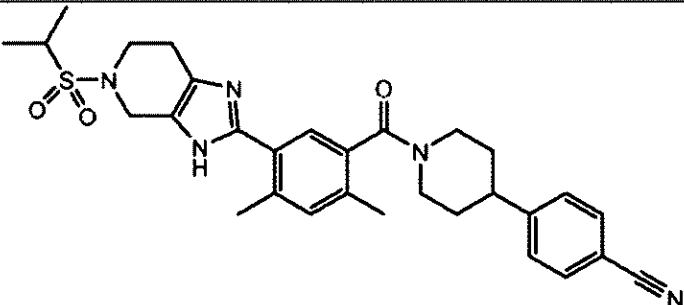
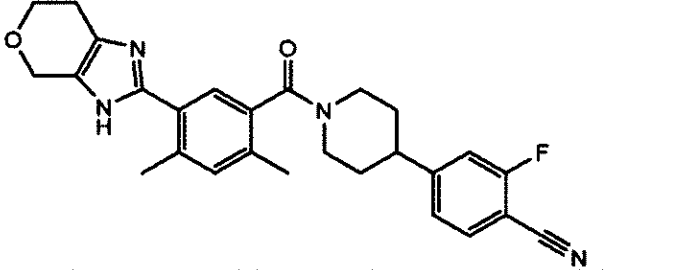
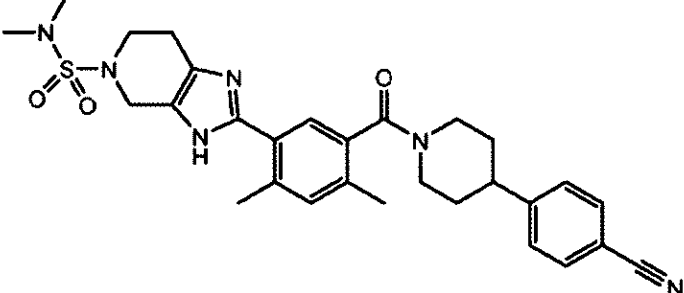
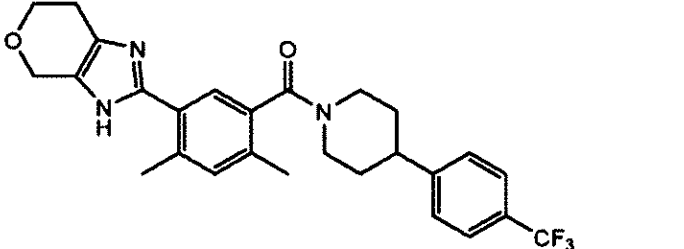
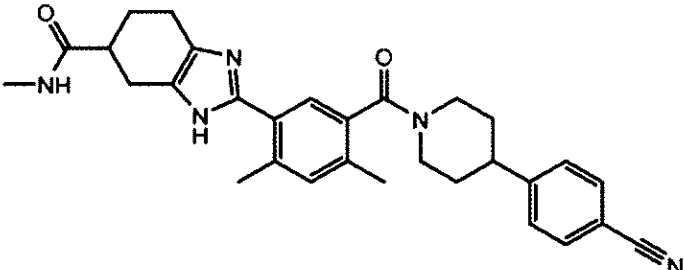
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5		0.055
6		0.360
7		0.050
8		0.125
9		0.040

10

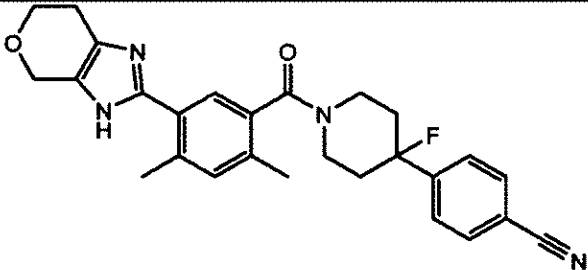
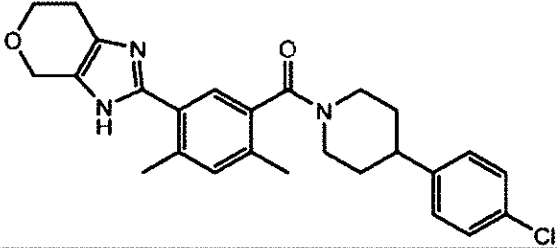
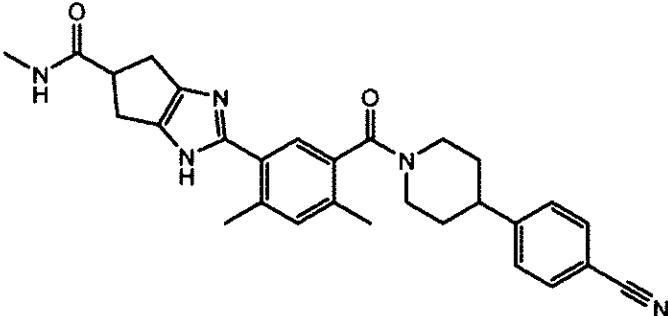
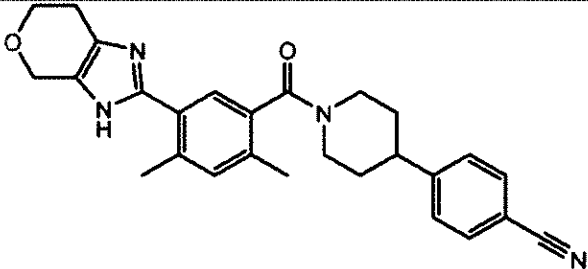
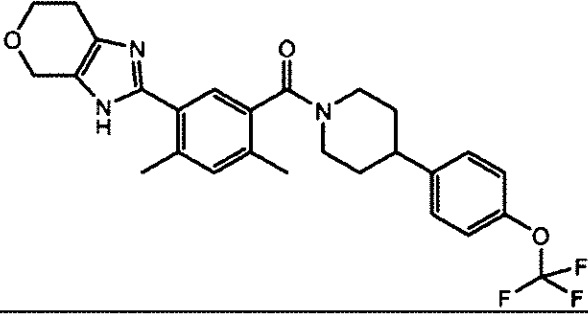
20

30

40

50

【表 1 - 3】

11		0.170
12		0.370
13		0.260
14		0.263
15		0.180

10

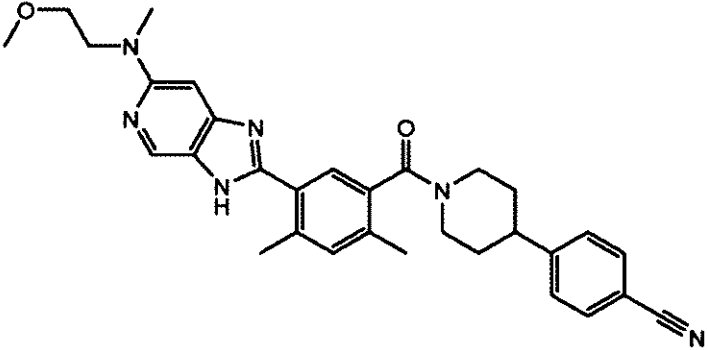
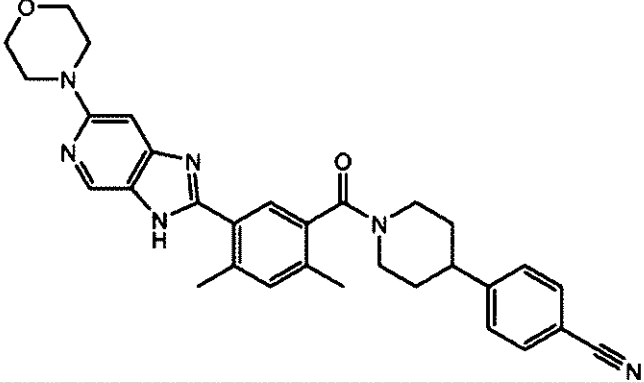
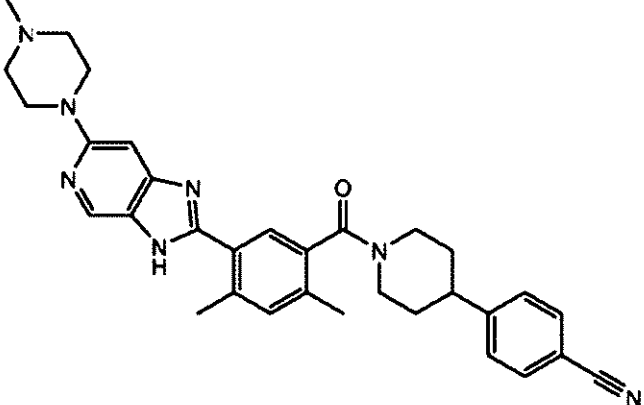
20

30

40

50

【表 1 - 4】

16		0.058
17		0.073
18		0.990

10

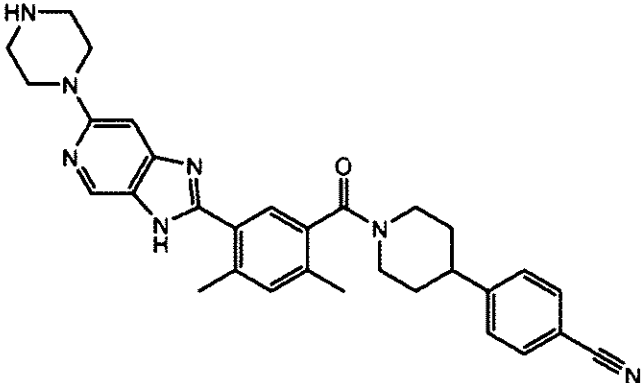
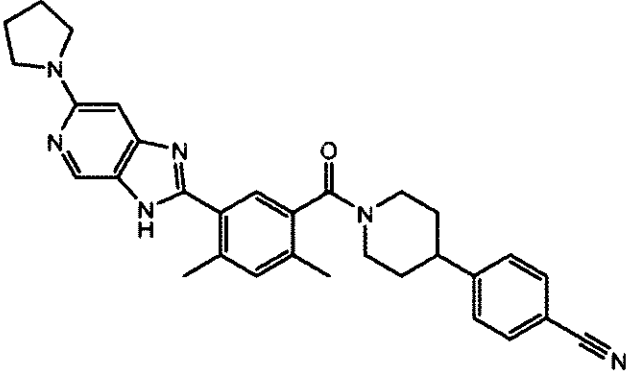
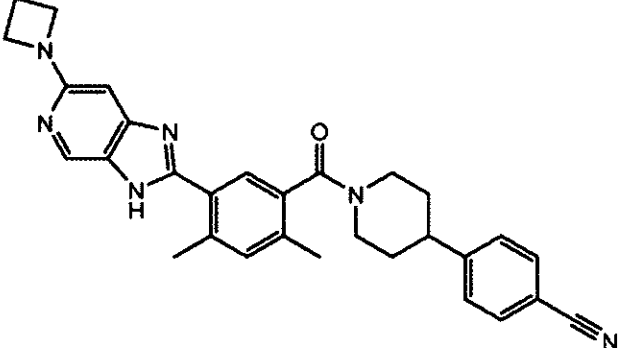
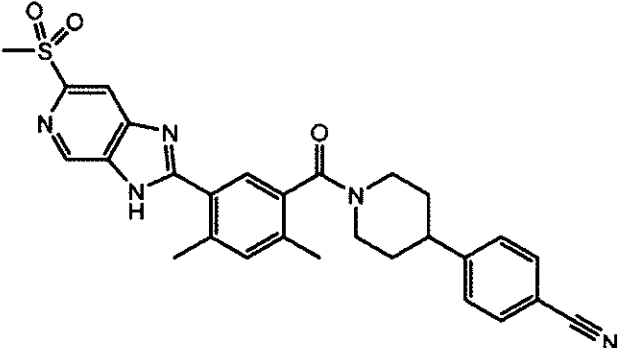
20

30

40

50

【表 1 - 5】

19		0.870
20		0.022
21		0.045
22		0.085

10

20

30

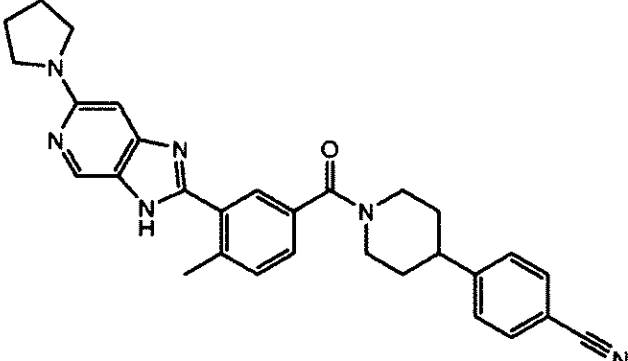
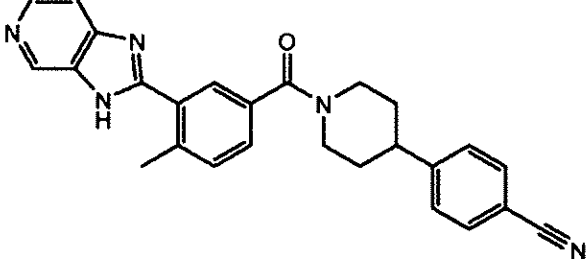
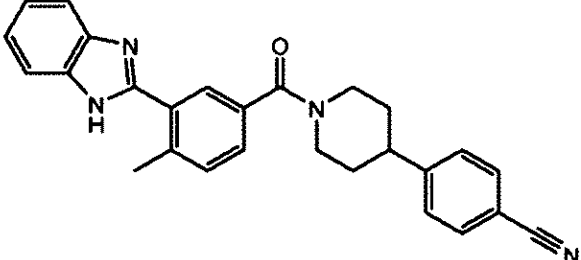
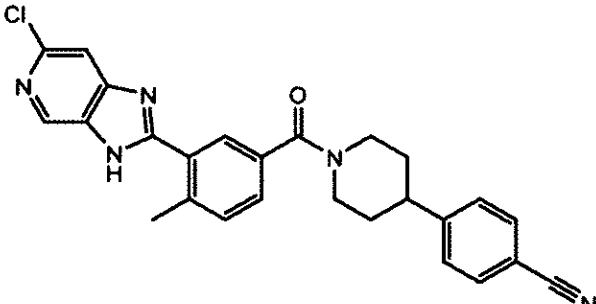
40

50

【表 1-6】

23		0.070
24		0.070
25		0.150
26		7.195

【表 1 - 7】

27		0.107
28		0.490
29		0.980
30		0.320

10

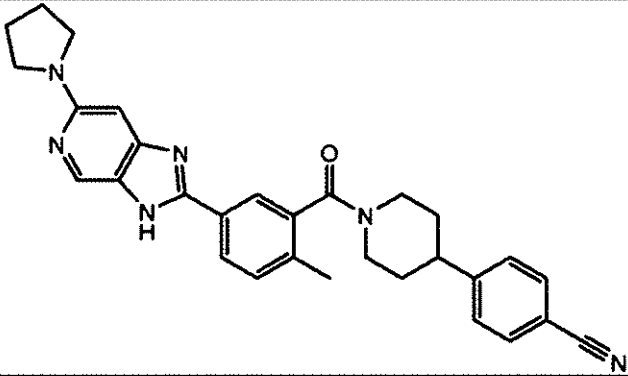
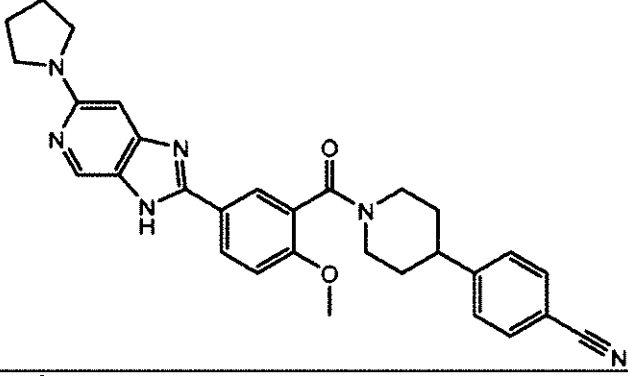
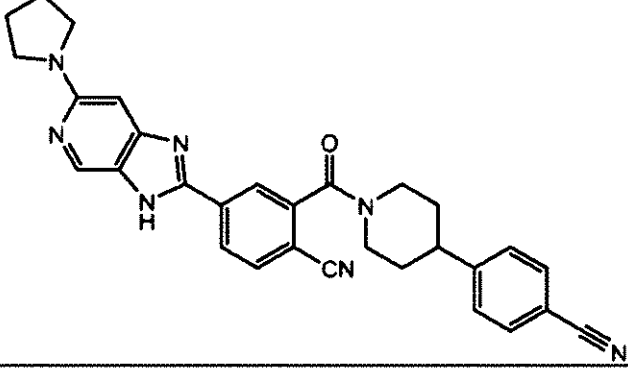
20

30

40

50

【表 1 - 8】

31		0.060
32		0.215
33		7.500

10

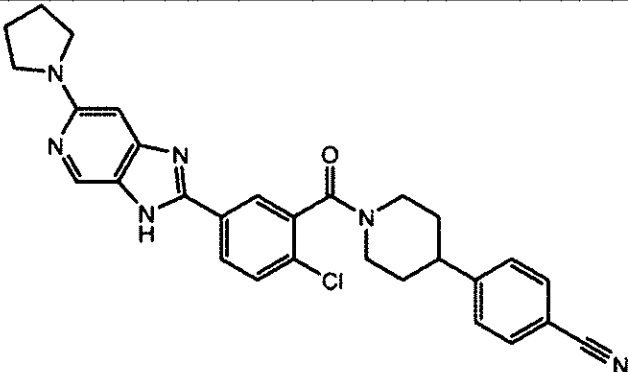
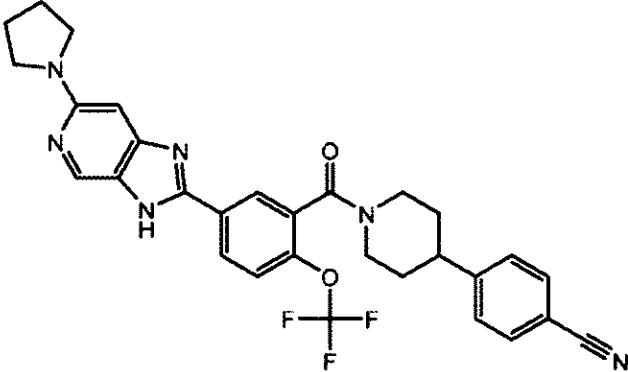
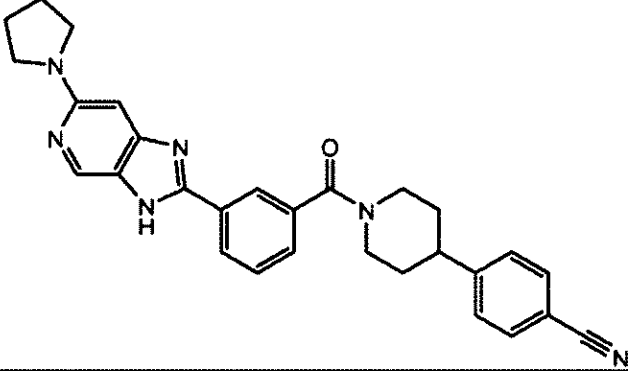
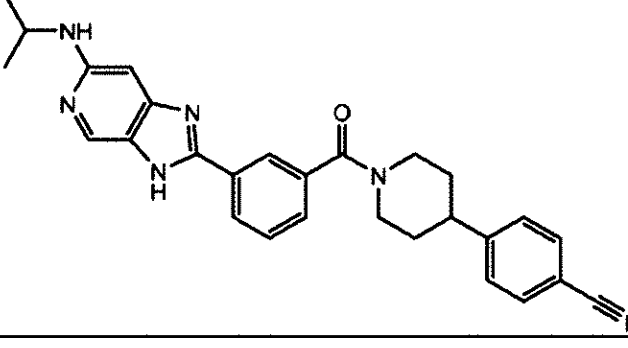
20

30

40

50

【表 1 - 9】

34		0.080
35		25.083
36		0.130
37		0.675

10

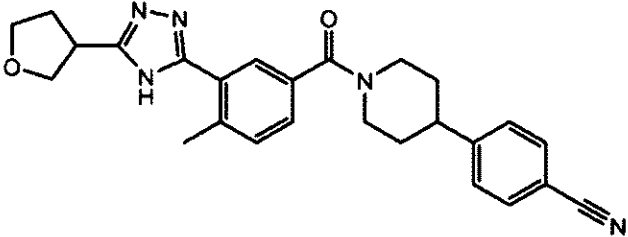
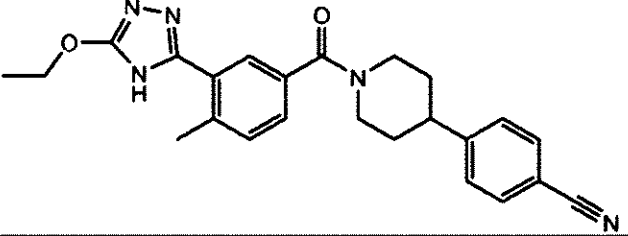
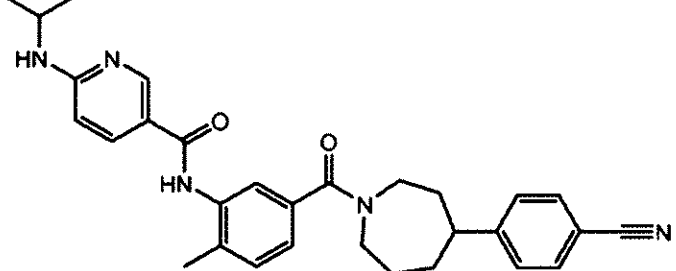
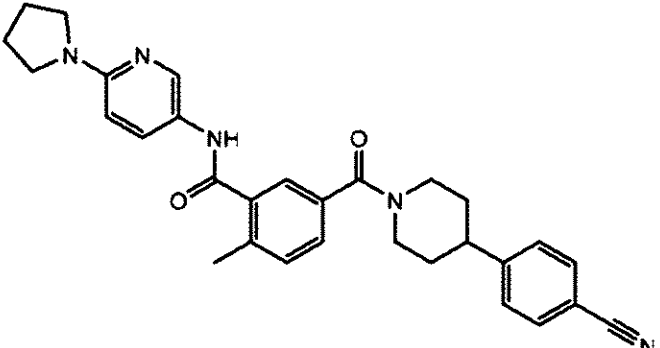
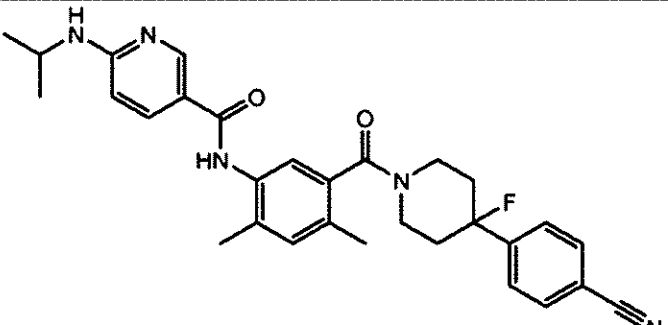
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

38		2.345
39		1.710
40		0.050
41		0.035
42		0.067

10

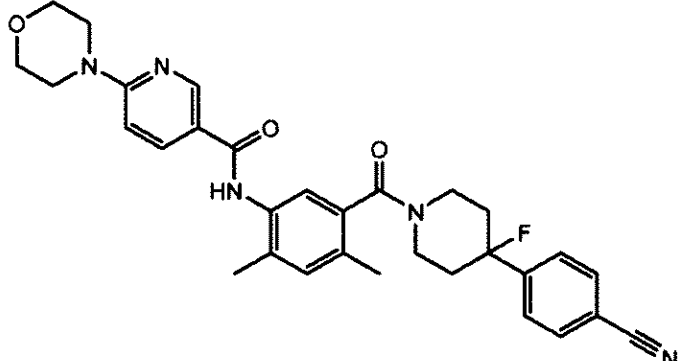
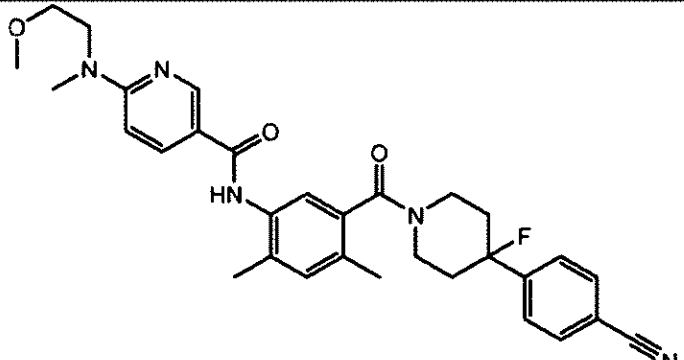
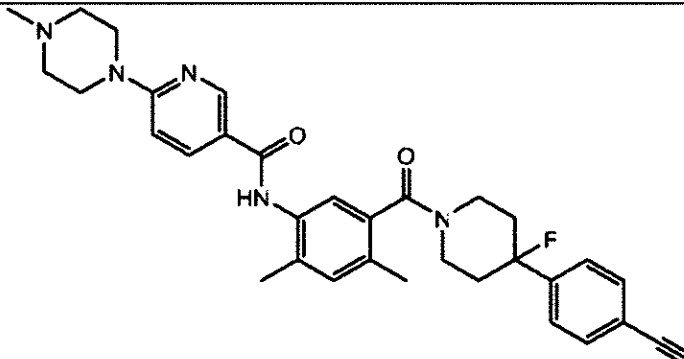
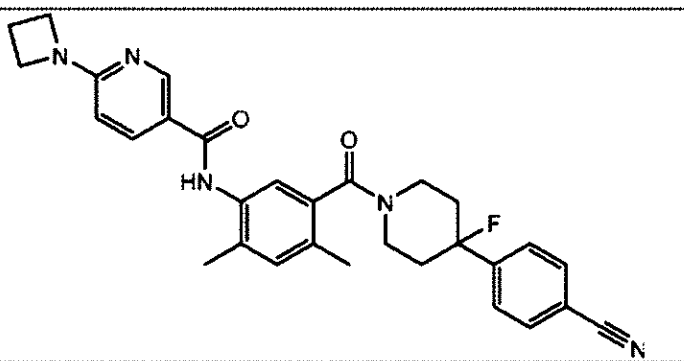
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

43		0.110
44		0.180
45		0.147
46		0.050

10

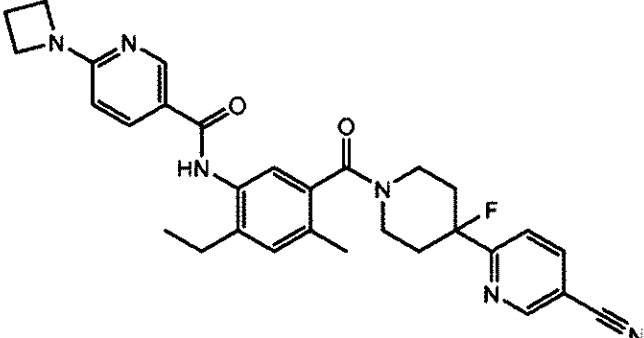
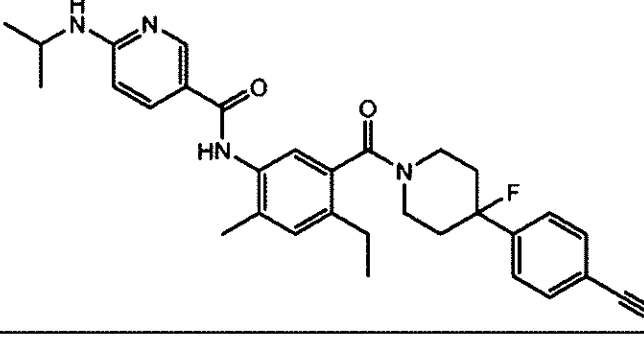
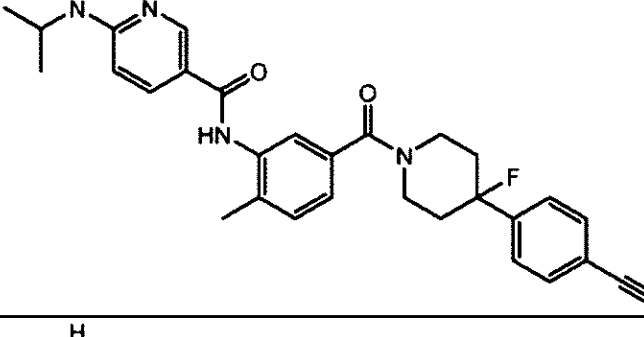
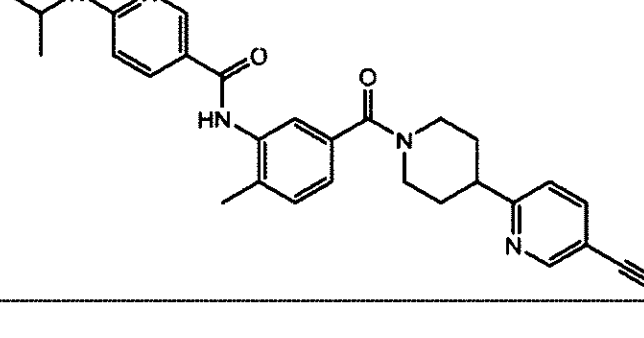
20

30

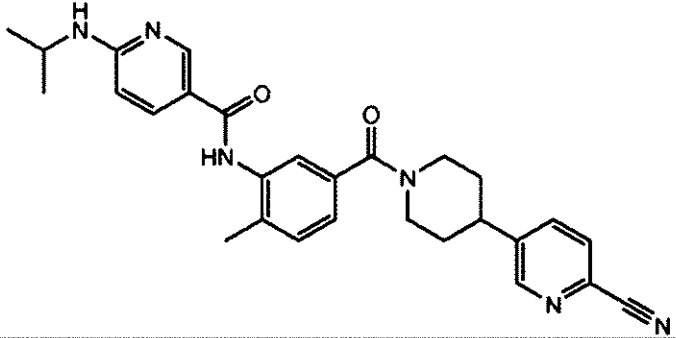
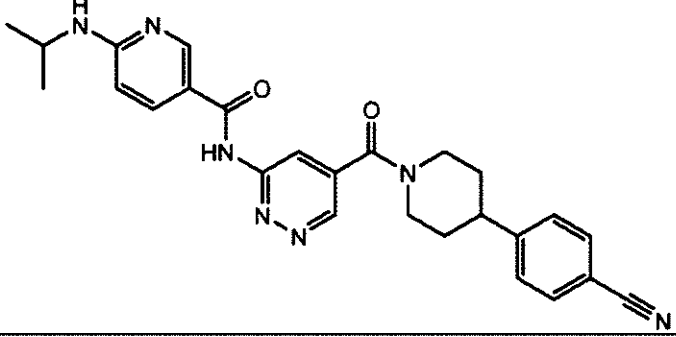
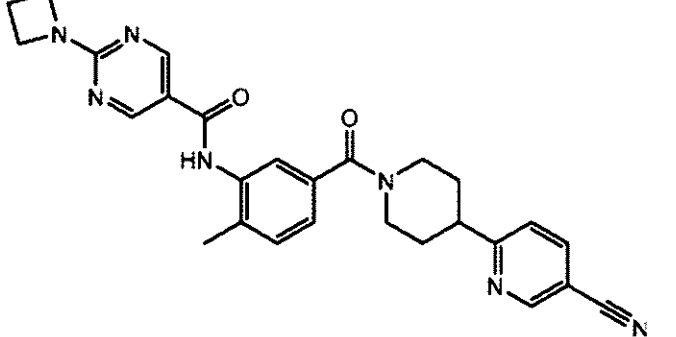
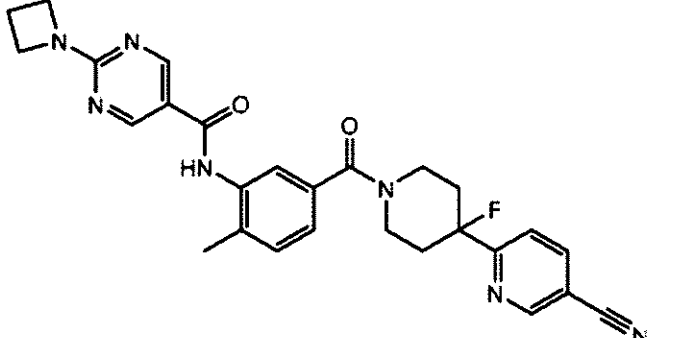
40

50

【表 1 - 1 2】

47		0.230
48		0.170
49		0.040
50		0.520

【表 1 - 1 3】

51		1.700
52		31.650
53		1.970
54		0.310

10

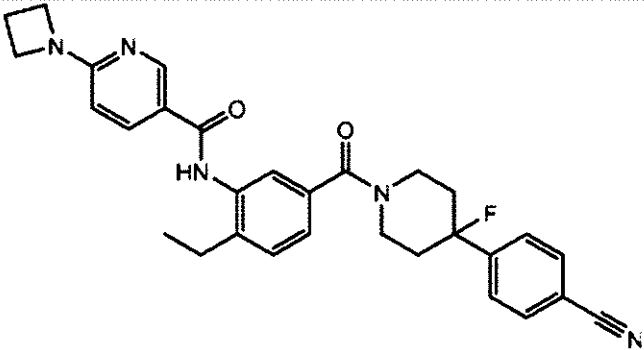
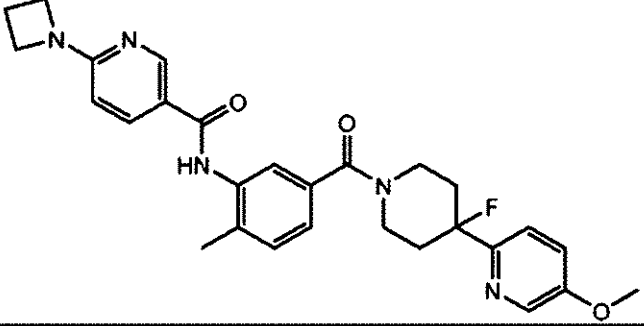
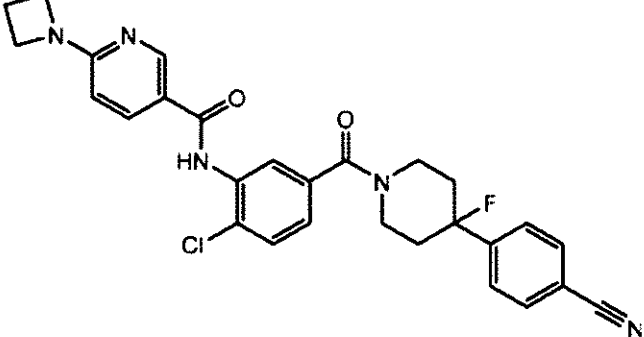
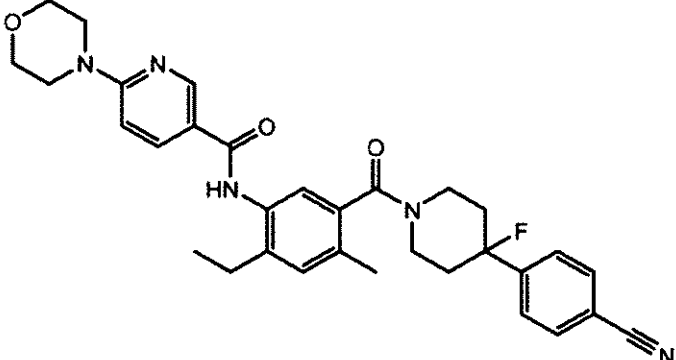
20

30

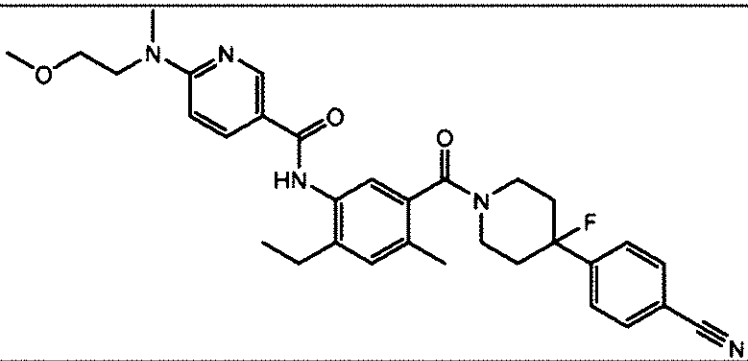
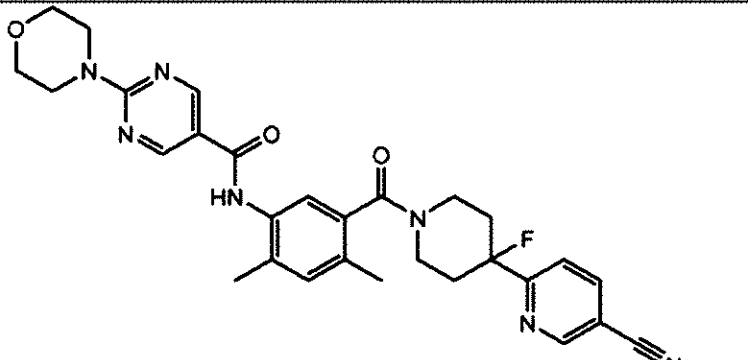
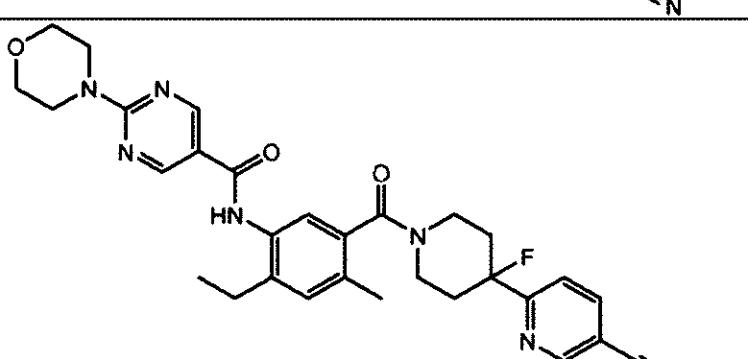
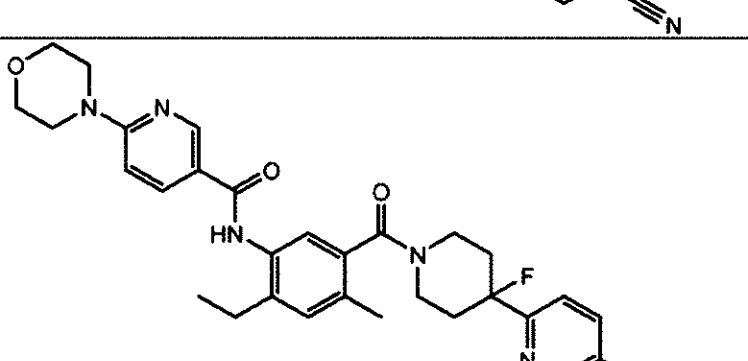
40

50

【表 1 - 1 4】

55		0.035
56		2.800
57		0.030
58		0.025

【表 1 - 1 5】

60		0.045
61		0.230
62		0.093
63		0.510

10

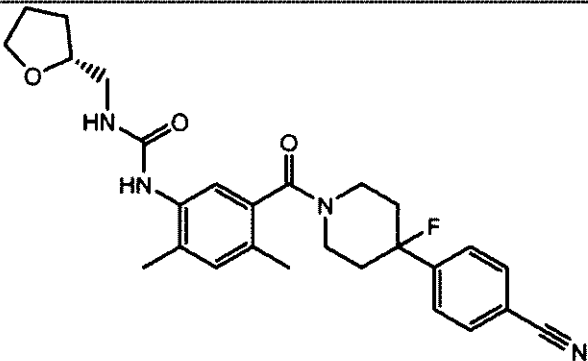
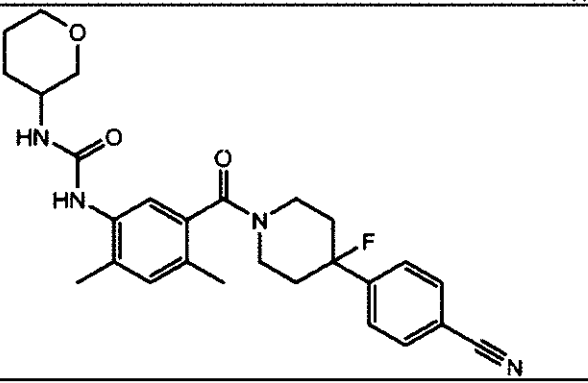
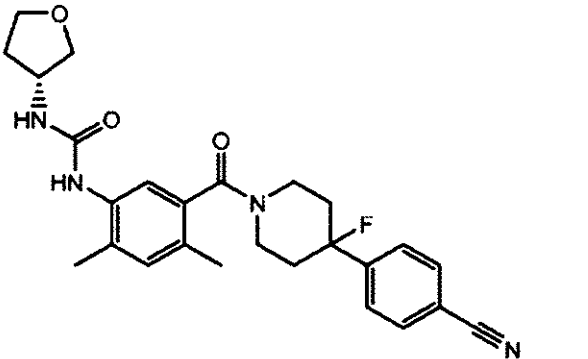
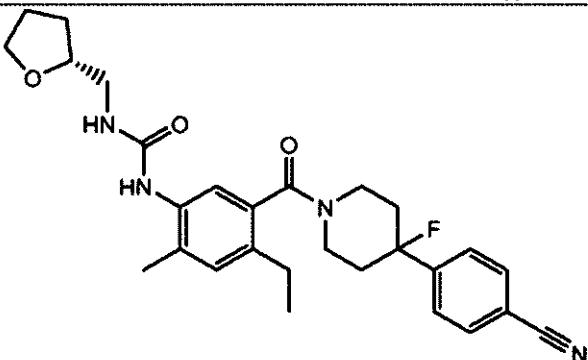
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

64		0.170
65		0.090
66		0.230
67		0.090

10

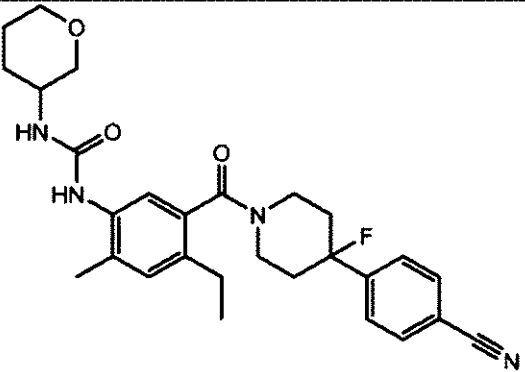
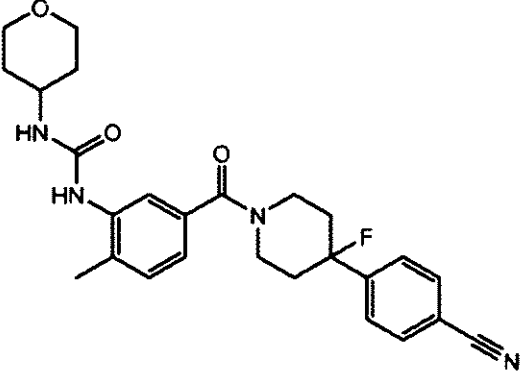
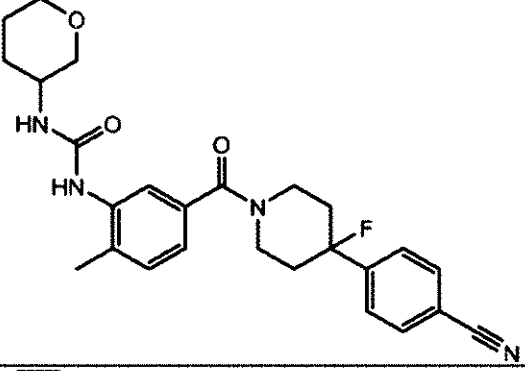
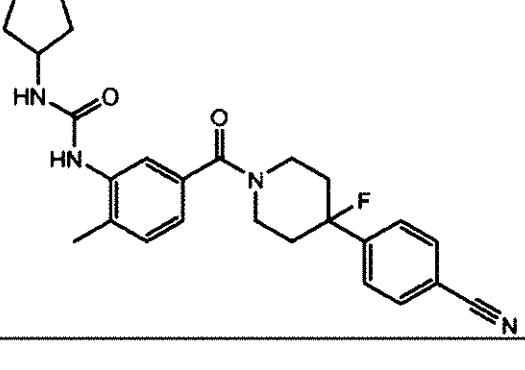
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

68		0.100
69		0.065
70		0.037
71		0.030

10

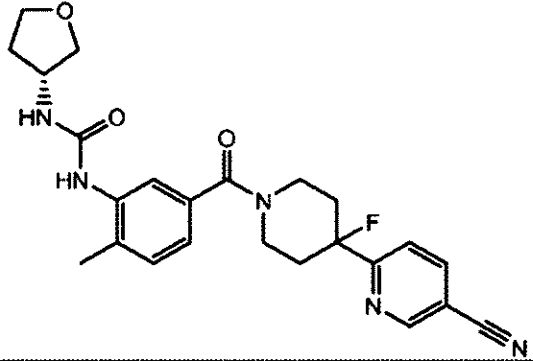
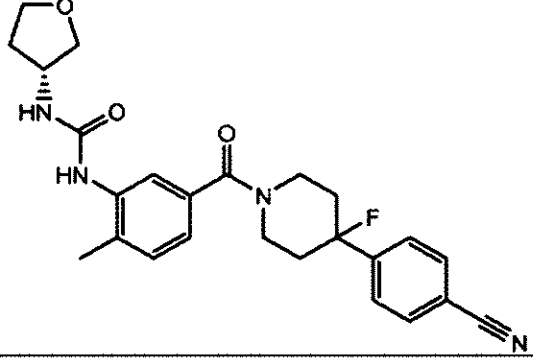
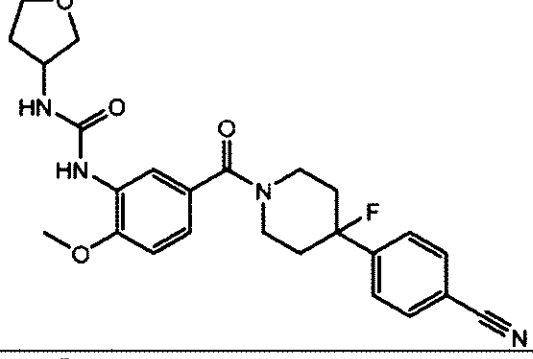
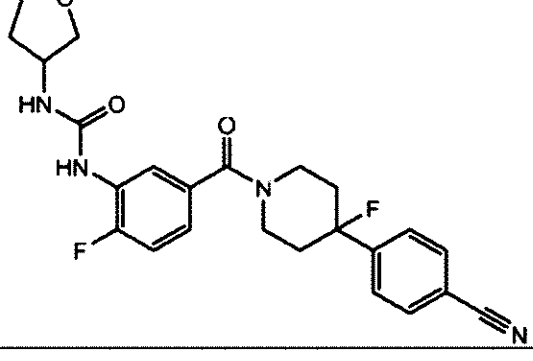
20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

72		0.200
73		0.040
74		0.120
75		0.130

10

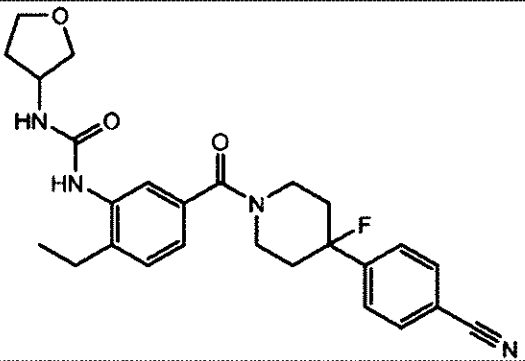
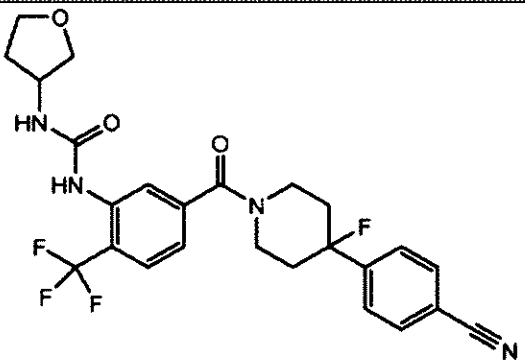
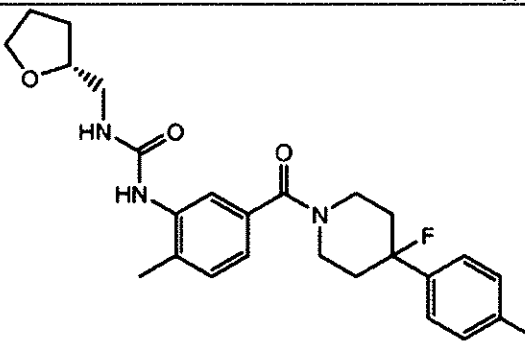
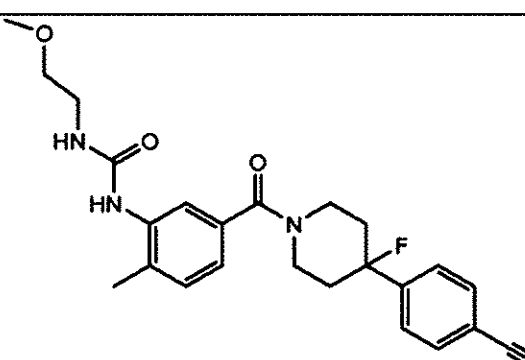
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

76		0.035
77		0.080
78		0.035
79		0.045

10

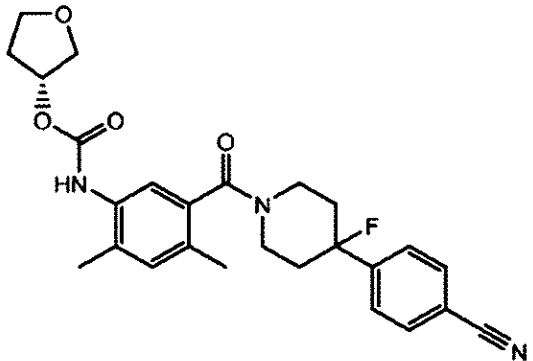
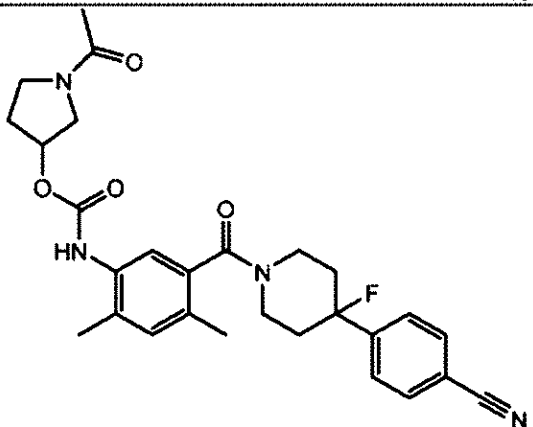
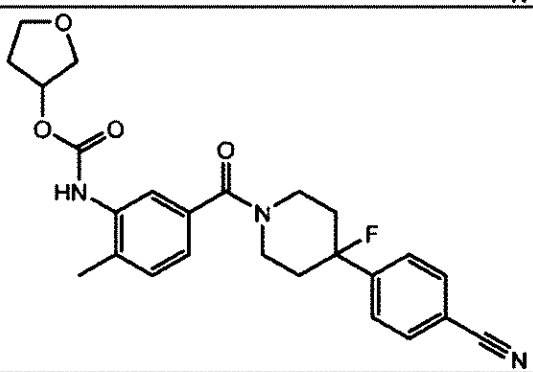
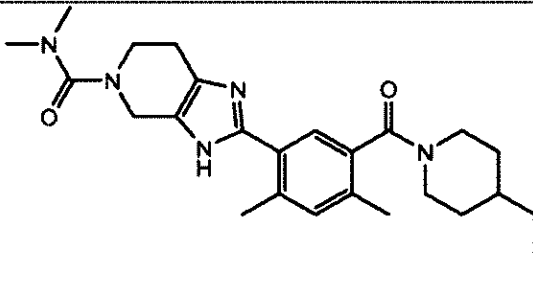
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

80		0.400
81		0.200
82		0.077
83		0.090

10

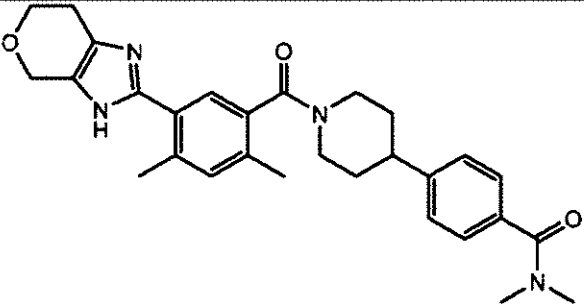
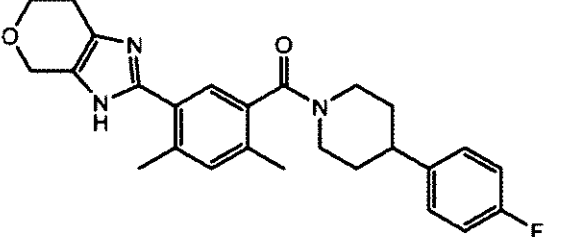
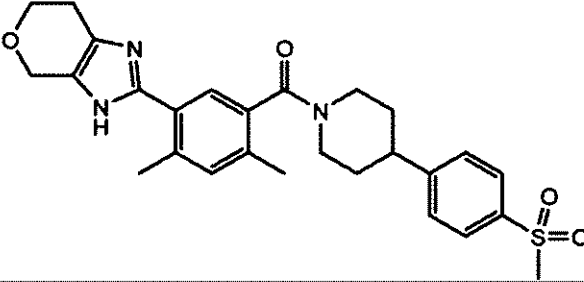
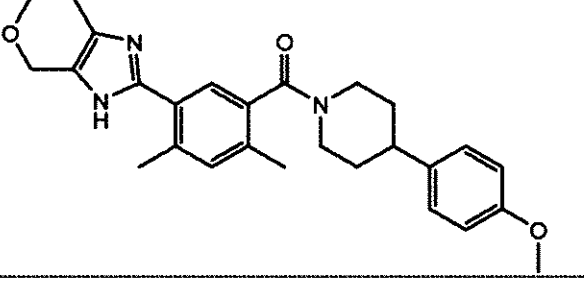
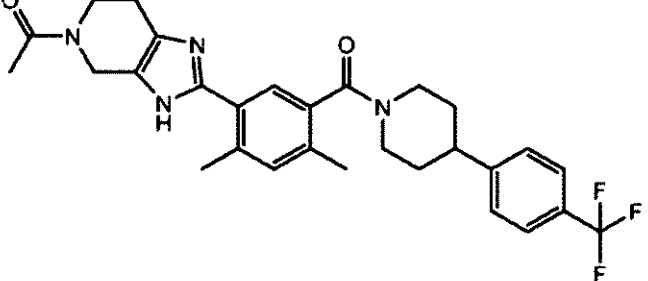
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

84		5.320
85		1.450
86		5.420
87		0.310
88		0.040

10

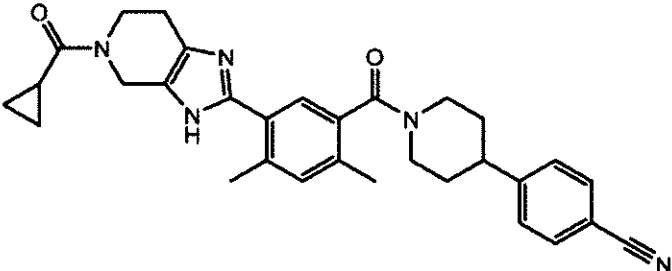
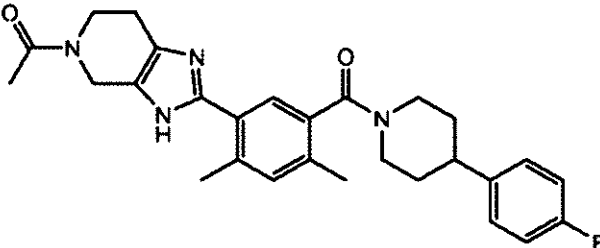
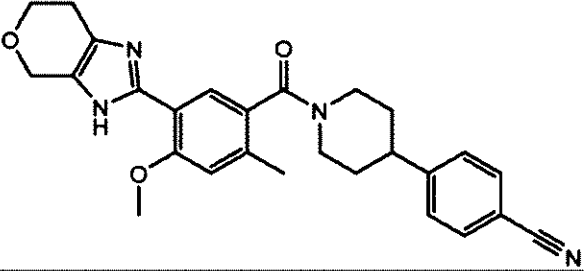
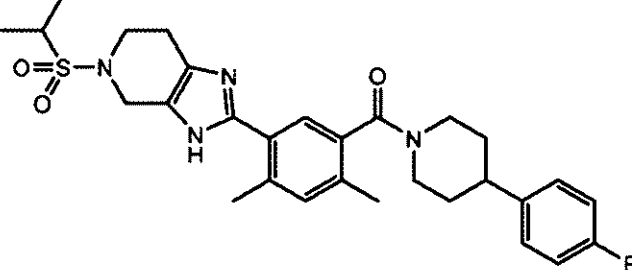
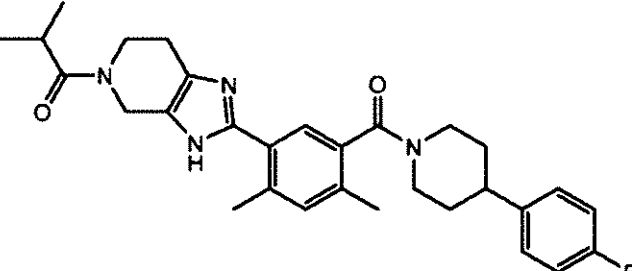
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

89		0.030
90		0.380
91		2.210
92		0.940
93		0.550

10

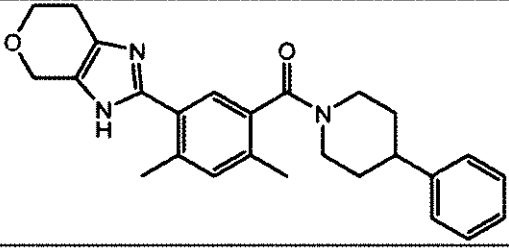
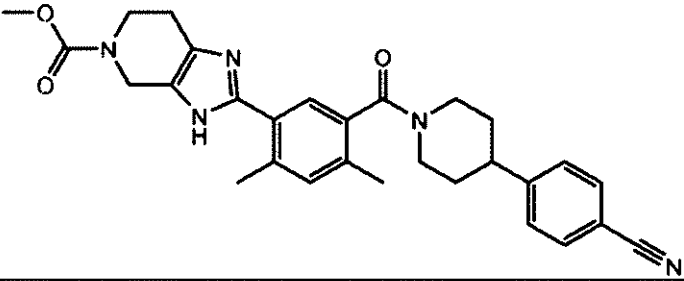
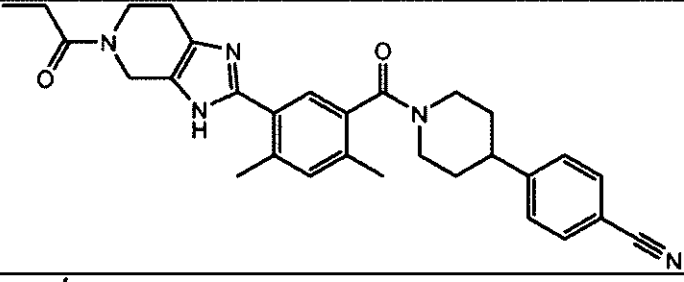
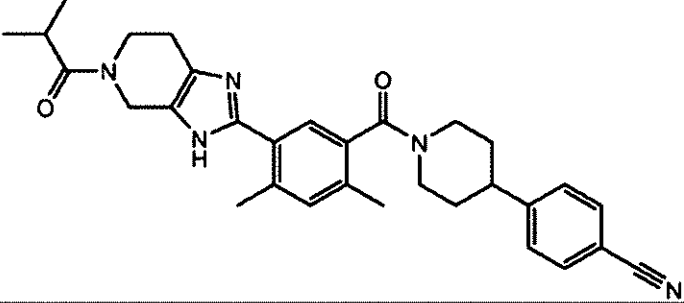
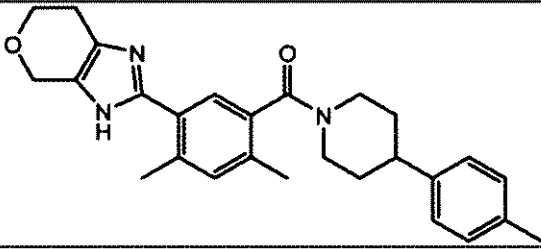
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

94		5.260
95		0.030
96		0.030
97		0.025
98		0.900

10

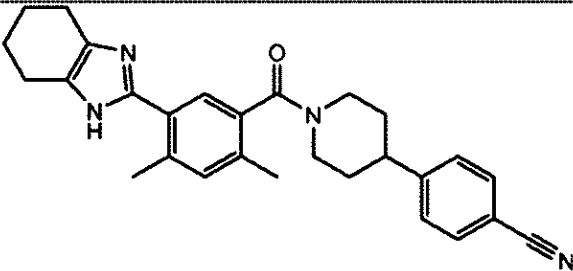
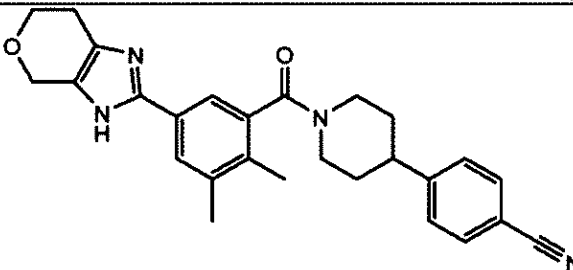
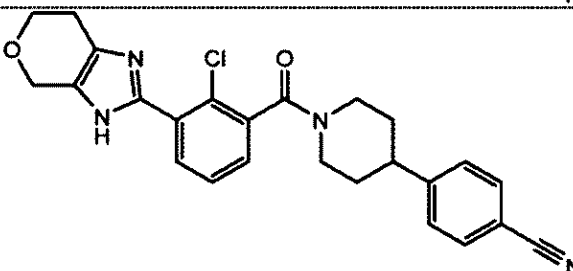
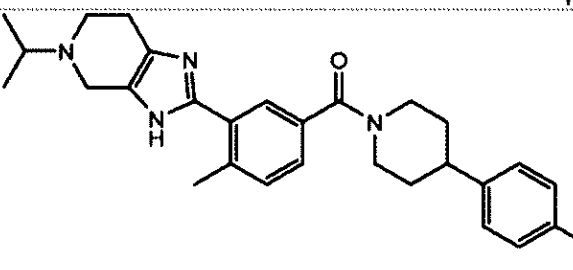
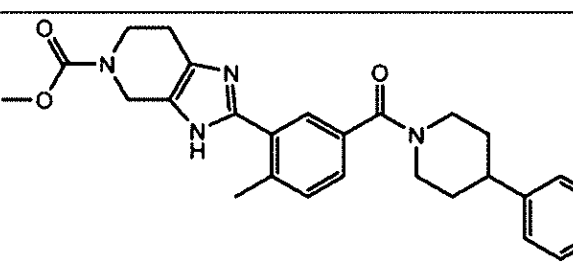
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

99		0.220
100		>50
101		>50
102		0.085
103		0.035

10

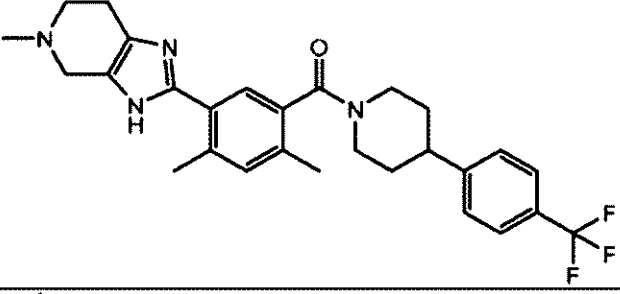
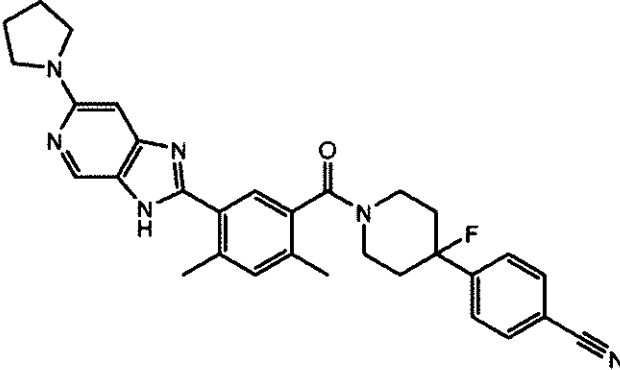
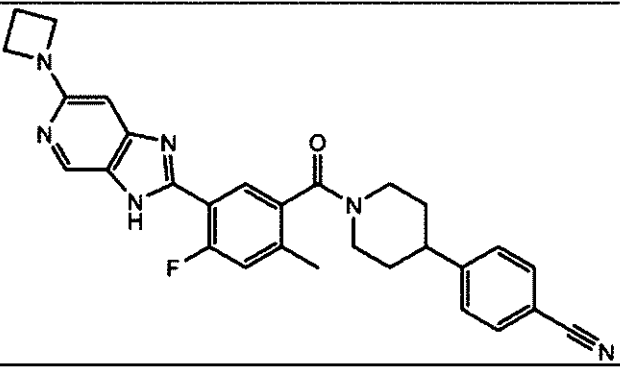
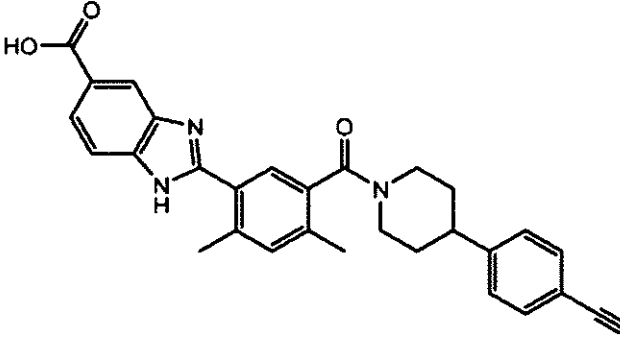
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

104		0.130
105		0.015
106		0.900
107		1.490

10

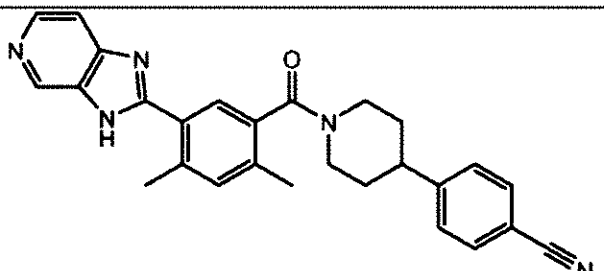
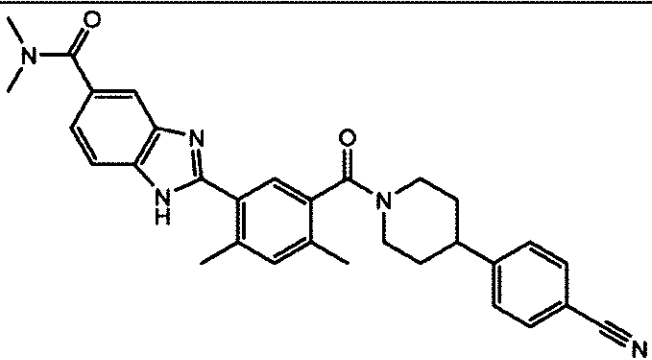
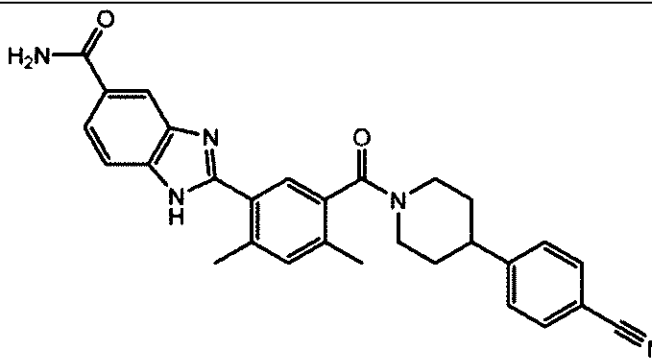
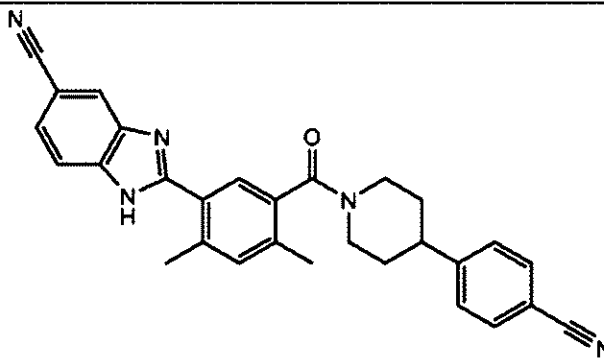
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

108		1.050
109		0.250
110		0.280
111		0.135

10

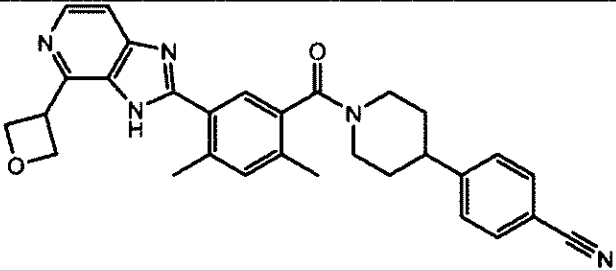
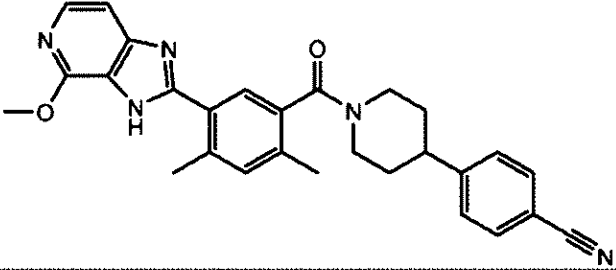
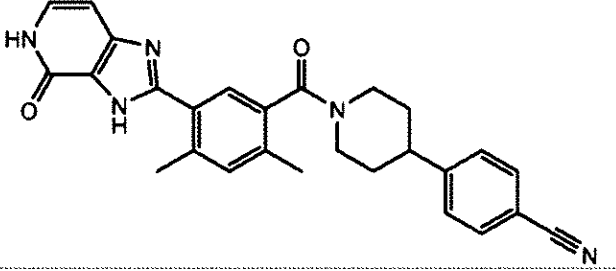
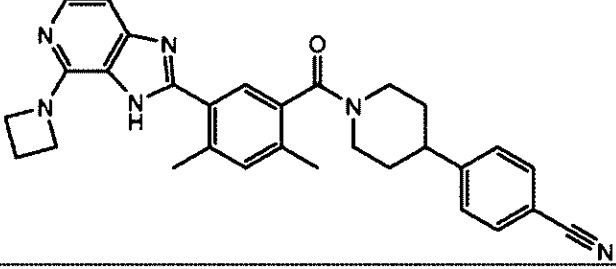
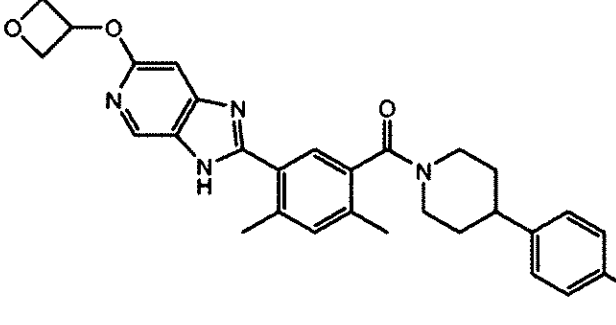
20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

112		1.295
113		0.130
114		0.245
115		0.480
116		0.090

10

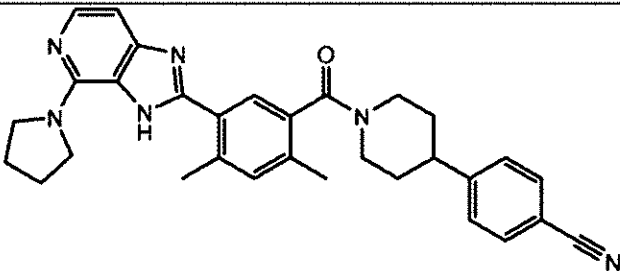
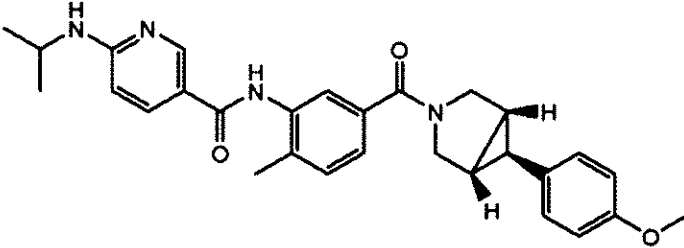
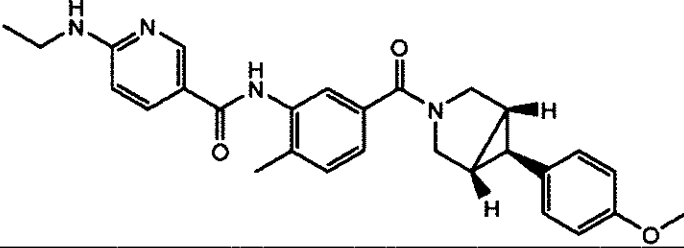
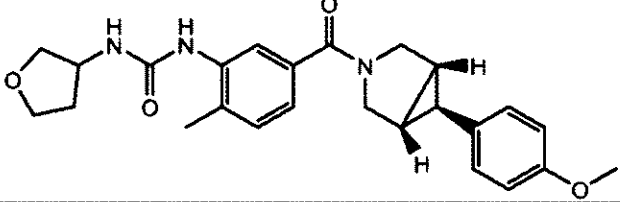
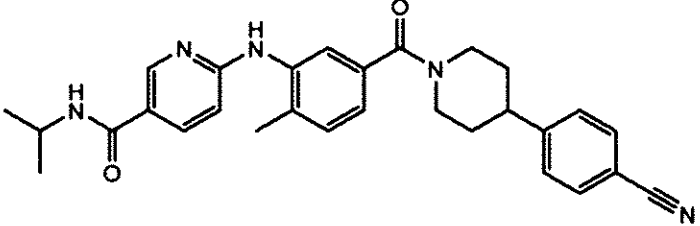
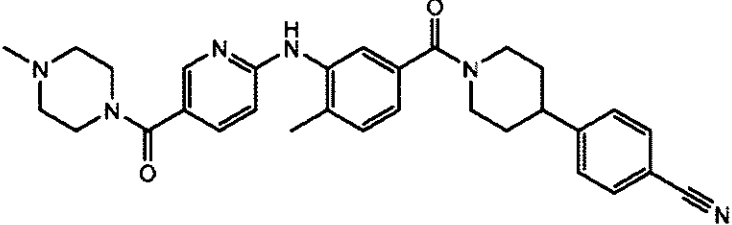
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

117		0.090
118		0.350
119		
120		0.460
121		2.300
122		0.890

10

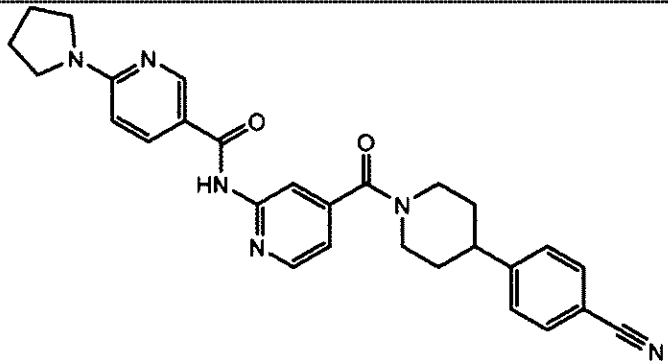
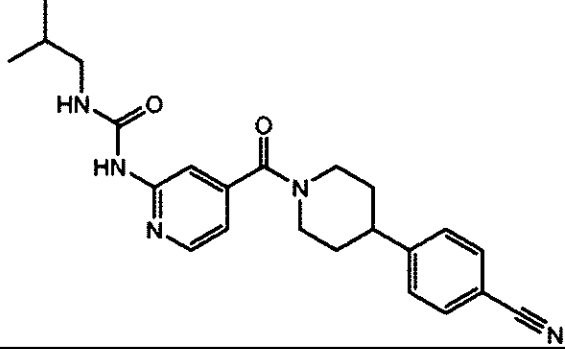
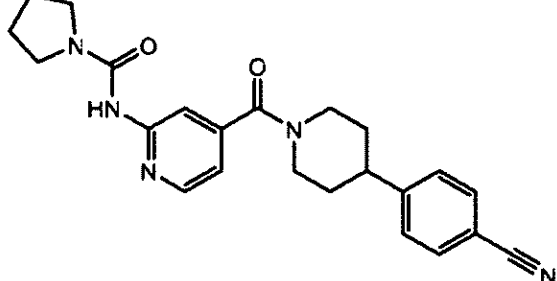
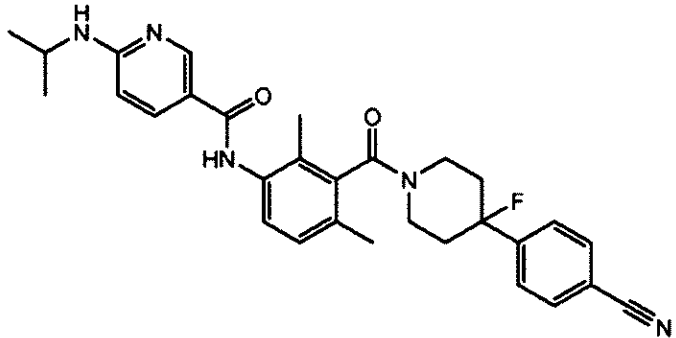
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

123		0.690
124		32.880
125		>50
126		>50

10

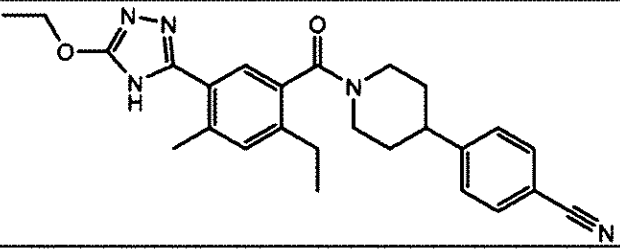
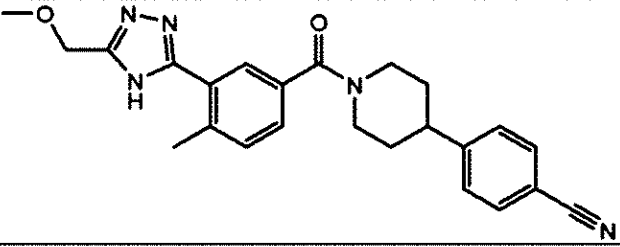
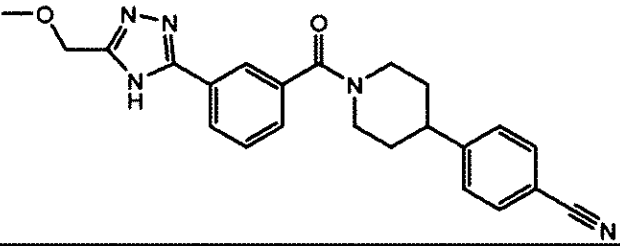
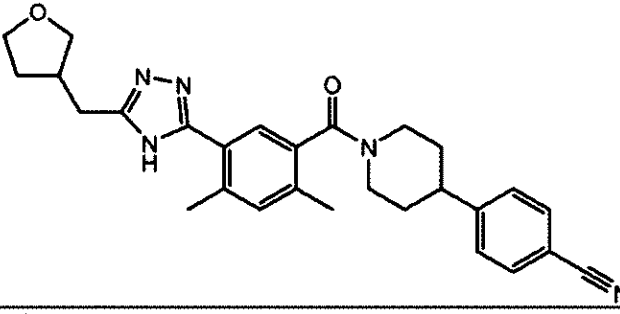
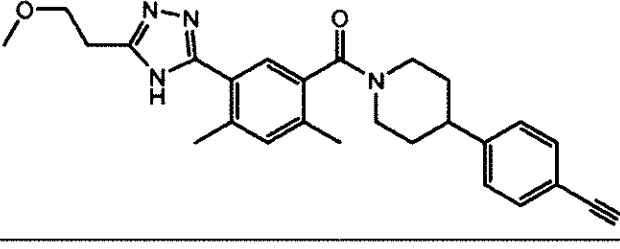
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

127		0.730
128		2.260
129		>50
130		0.300
131		0.220

10

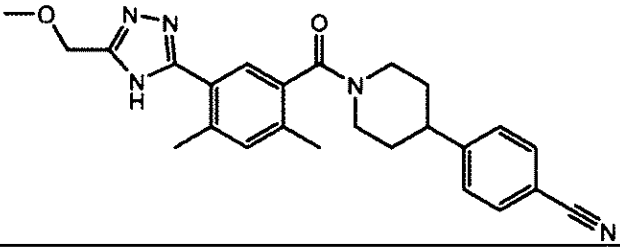
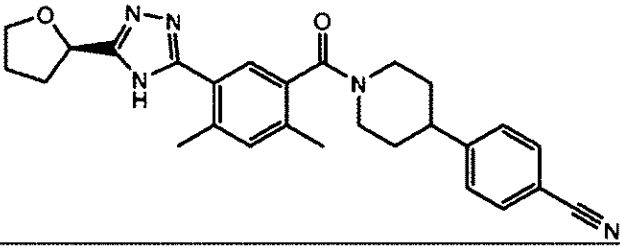
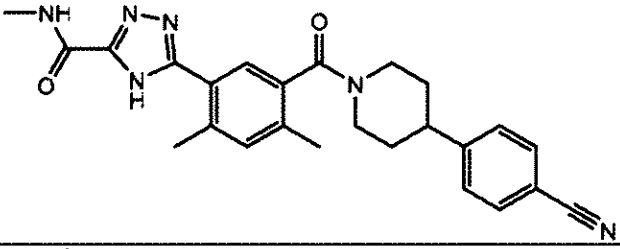
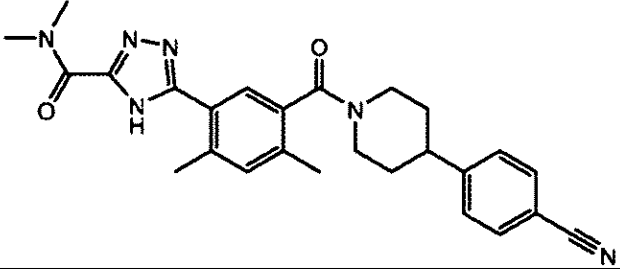
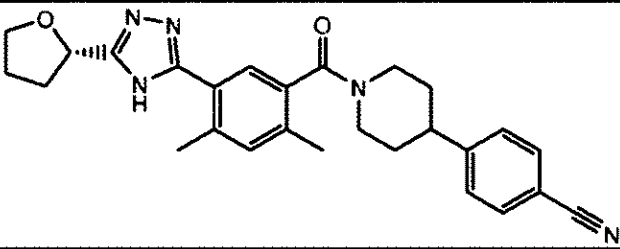
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

132		0.450
133		0.790
134		1.330
135		2.040
136		0.240

10

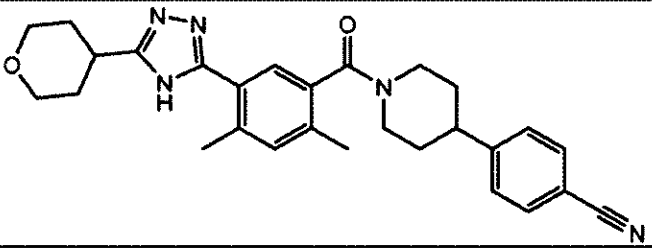
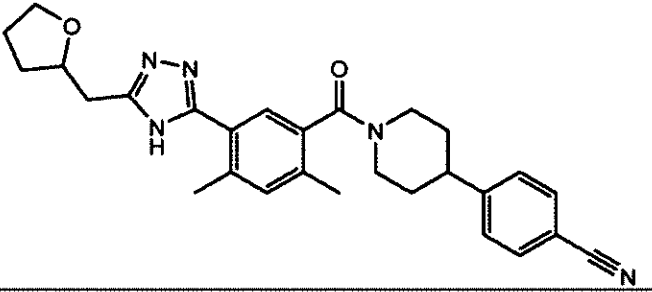
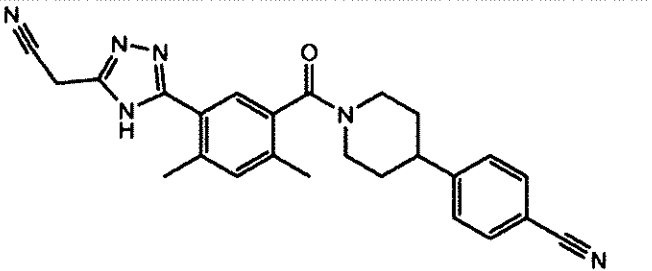
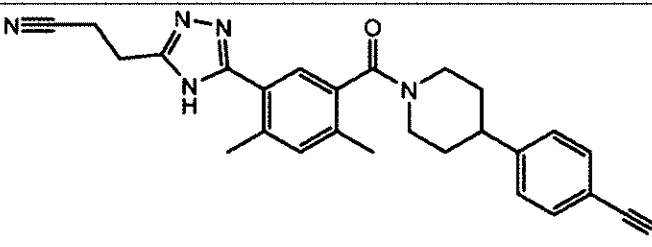
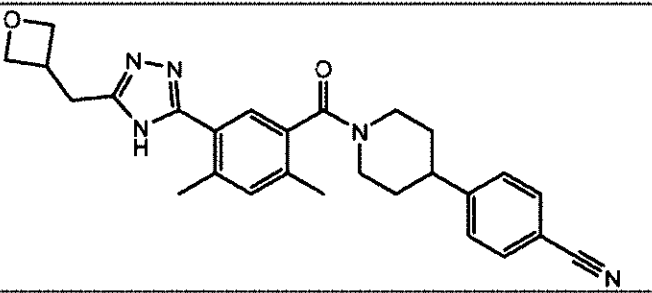
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

137		0.500
138		0.640
139		1.210
140		0.380
141		>50

10

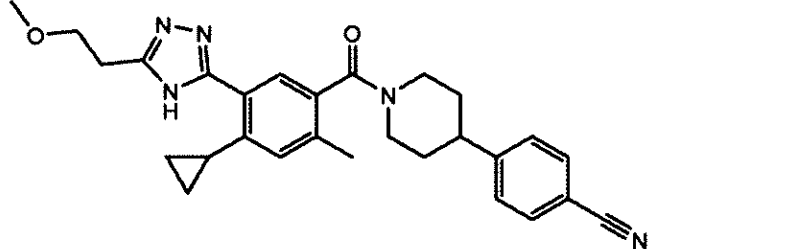
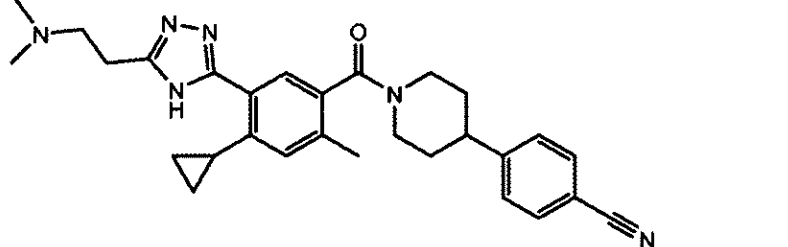
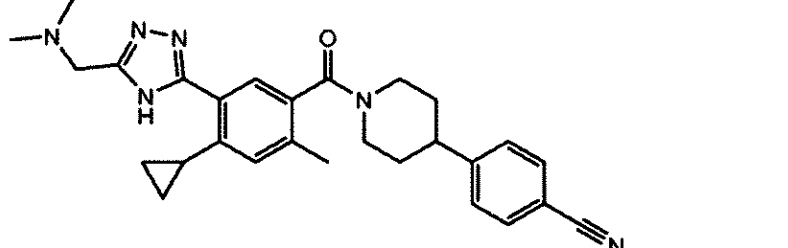
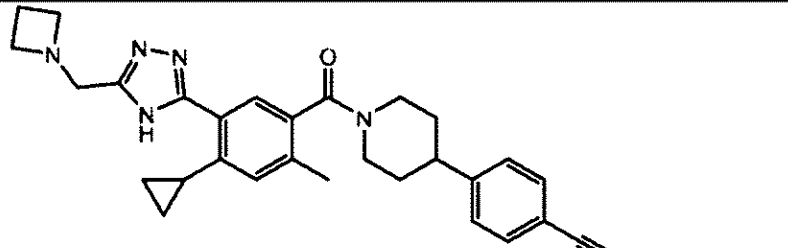
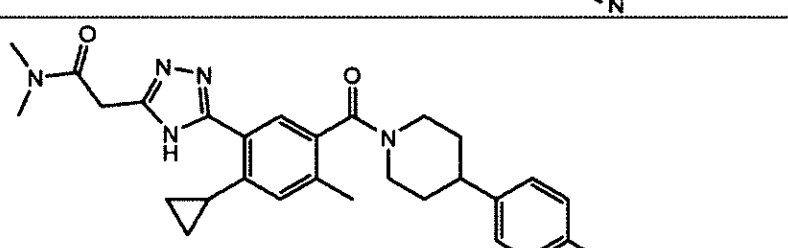
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

142		0.140
143		0.175
144		0.320
145		0.820
146		0.260

10

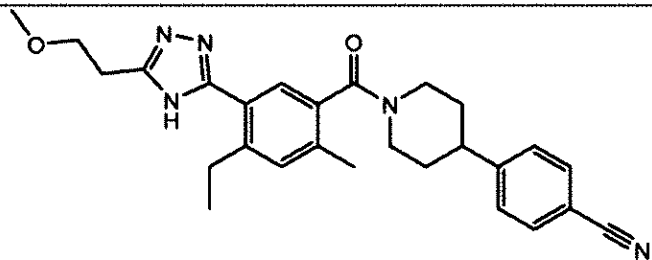
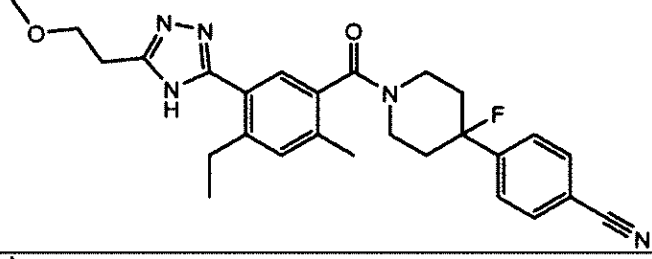
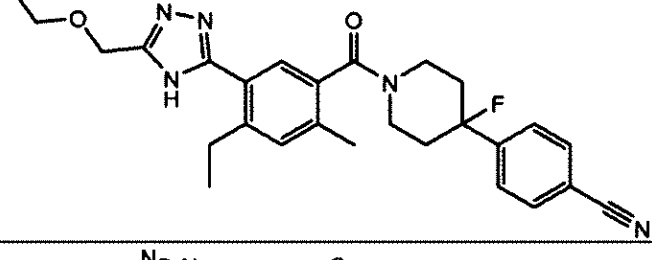
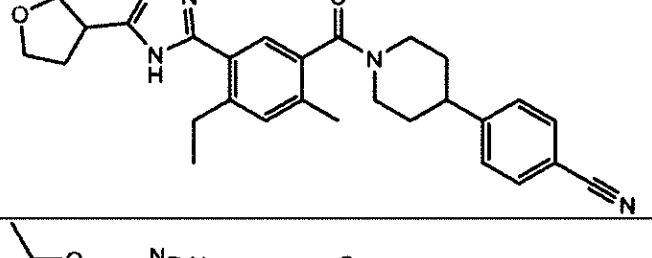
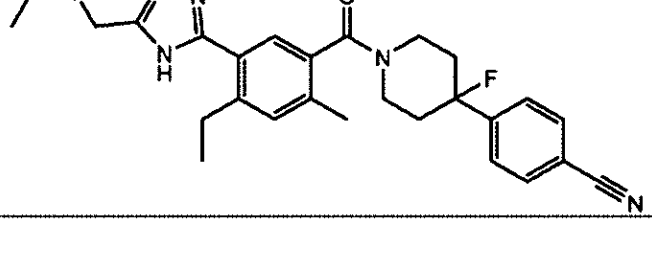
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

147		0.250
148		0.180
149		0.240
150		0.300
151		0.420

10

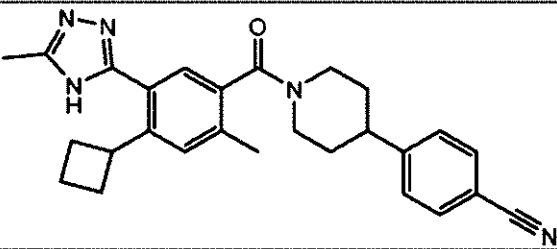
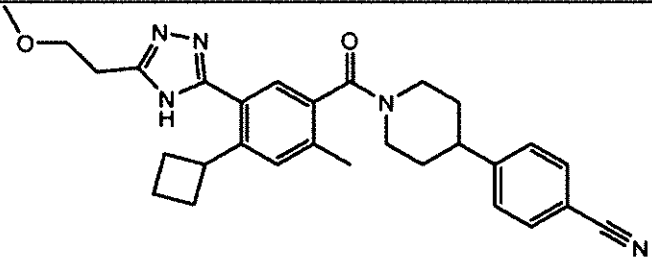
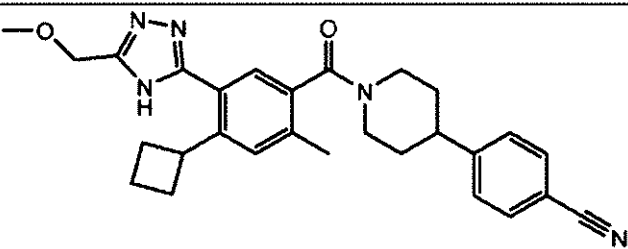
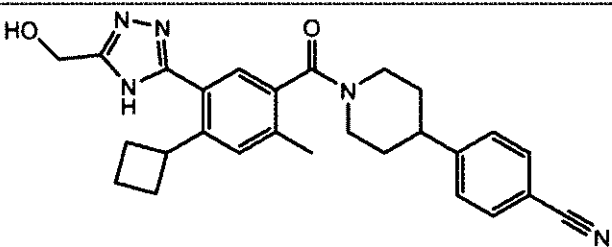
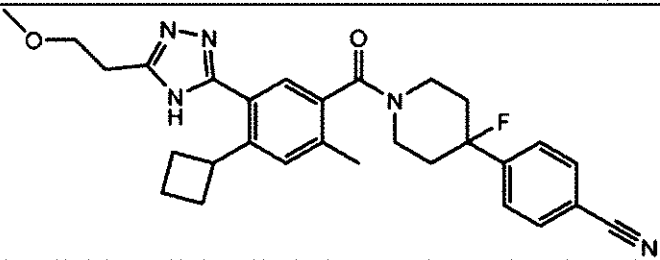
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

152		0.052
153		0.055
154		0.105
155		0.20
156		0.030

10

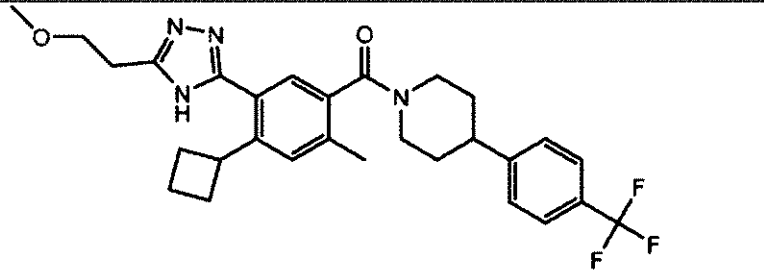
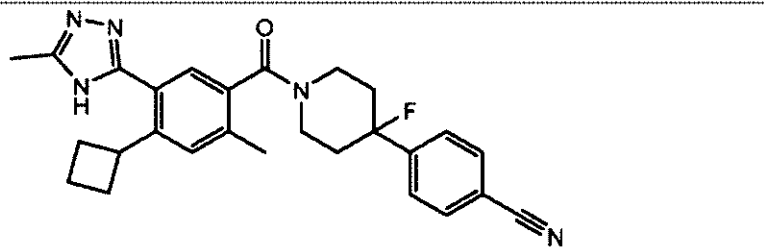
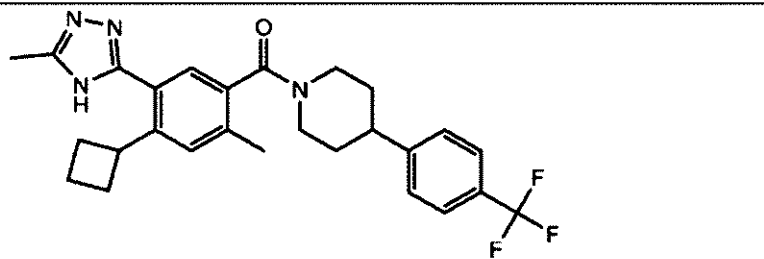
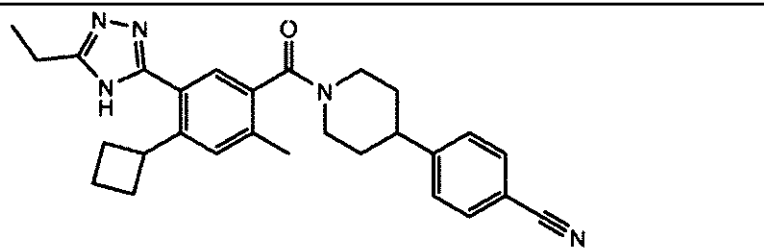
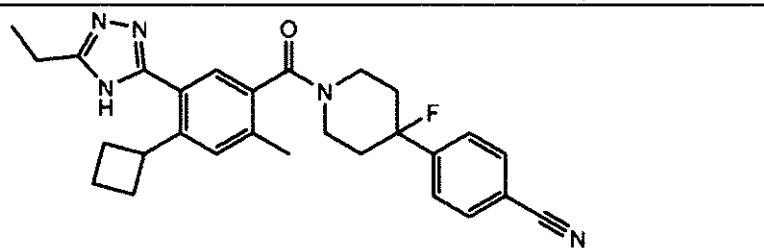
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

157		0.090
158		0.057
159		0.070
160		0.055
161		0.040

10

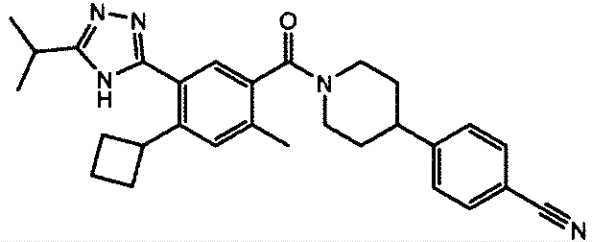
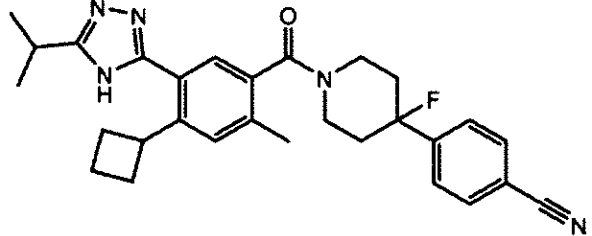
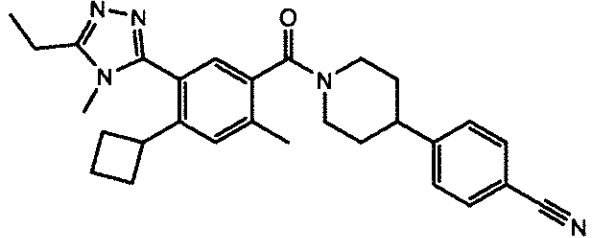
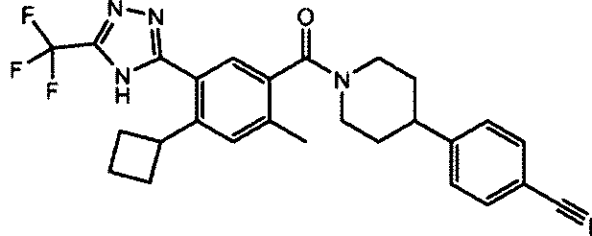
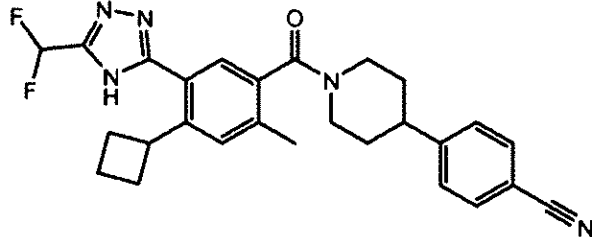
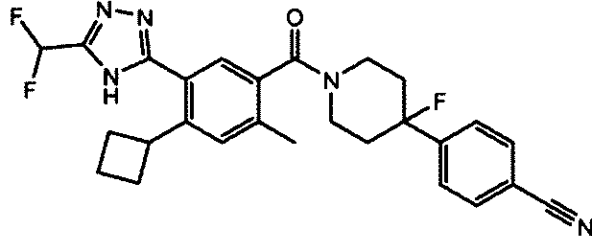
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

162		0.115
163		0.135
164		>50
165		1.000
166		0.160
167		0.125

10

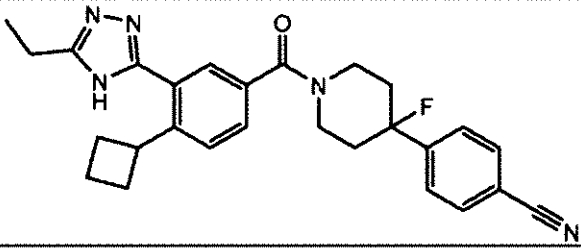
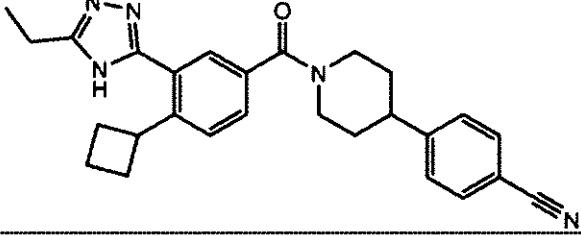
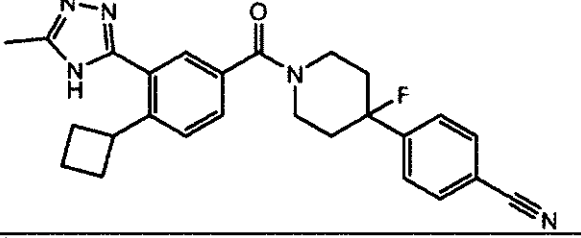
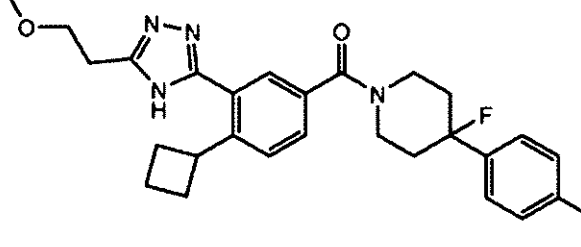
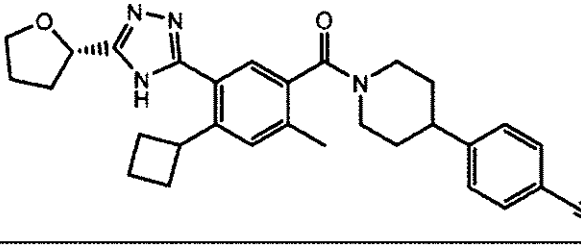
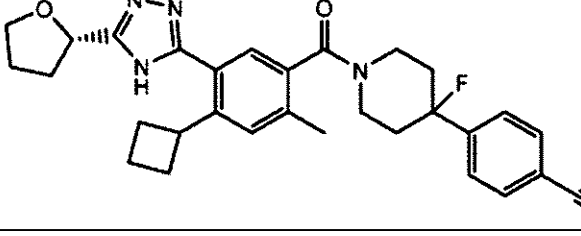
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

168		0.060
169		0.090
170		0.090
171		0.070
172		0.140
173		0.240

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

174		0.200
175		0.310
176		5.990
177		2.110
178		0.555
179		1.260

10

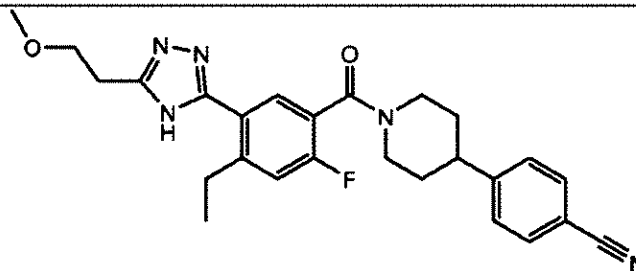
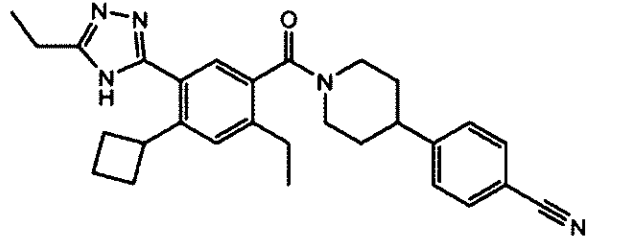
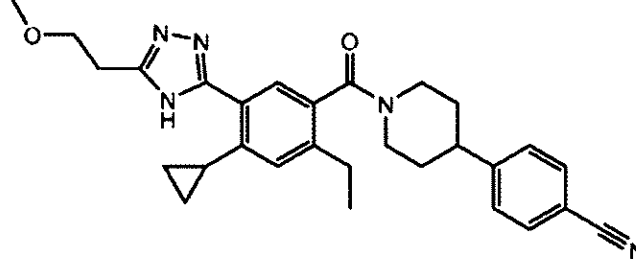
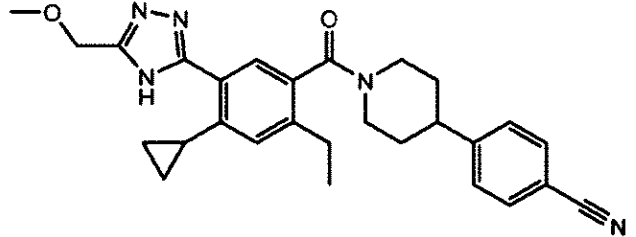
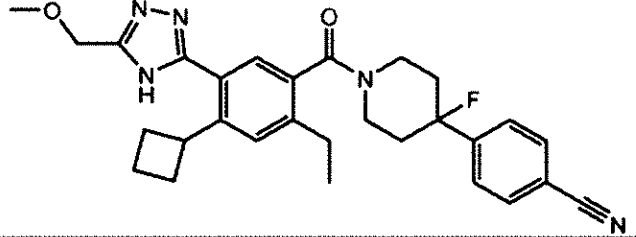
20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

180		8.230
181		0.115
182		0.145
183		0.170
184		0.085

10

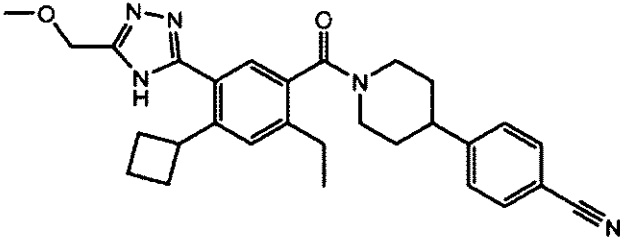
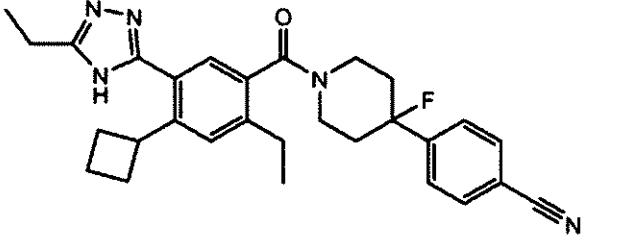
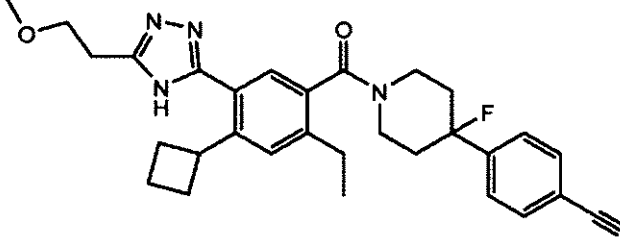
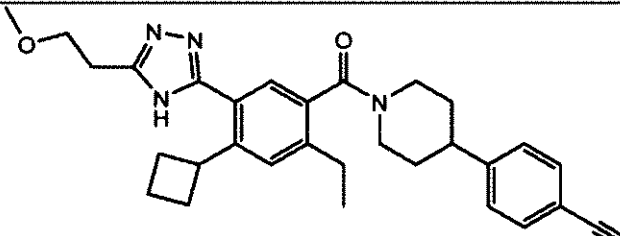
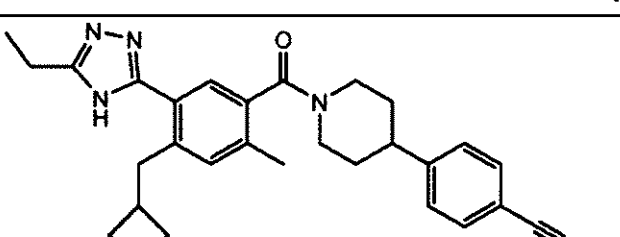
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

185		0.080
186		0.055
187		0.065
188		0.070
189		0.270

10

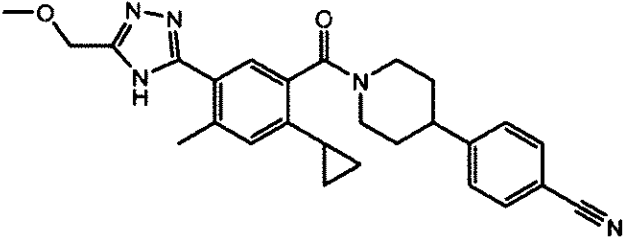
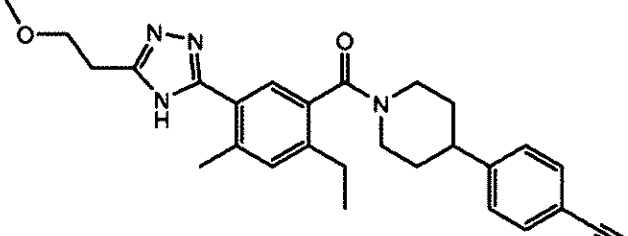
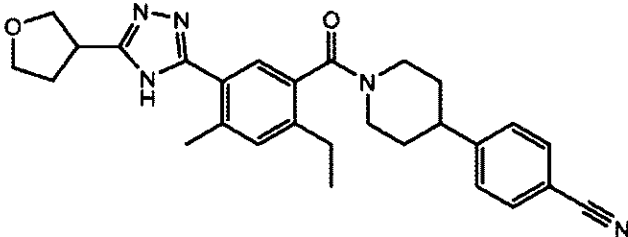
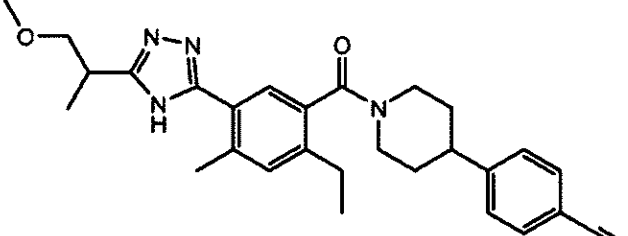
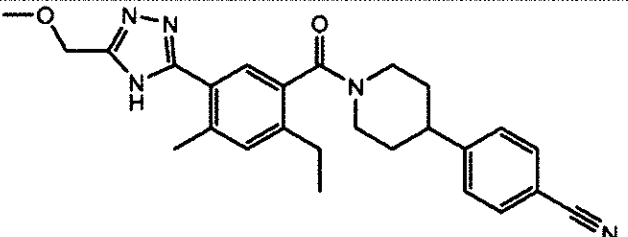
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

190		5.060
191		0.200
192		0.300
193		0.440
194		0.400

10

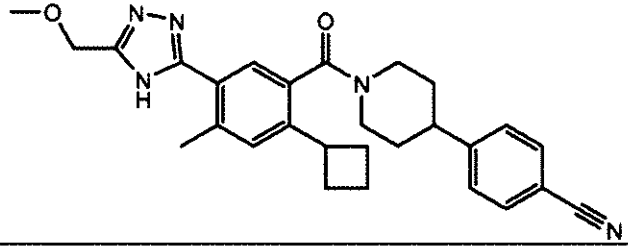
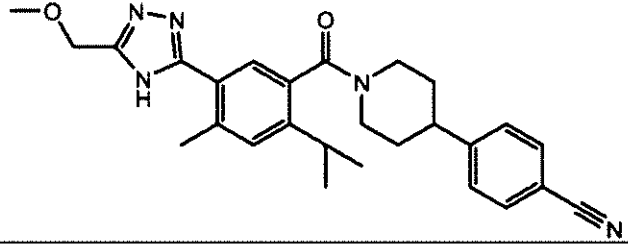
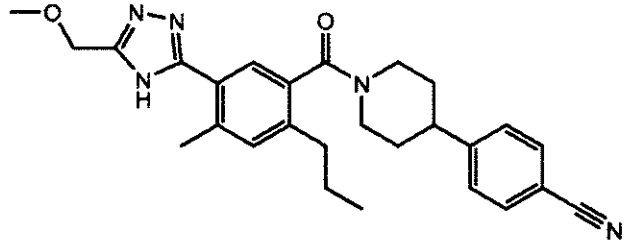
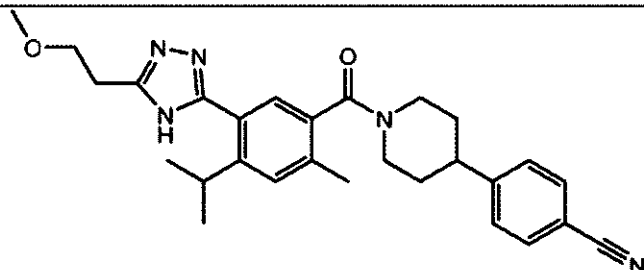
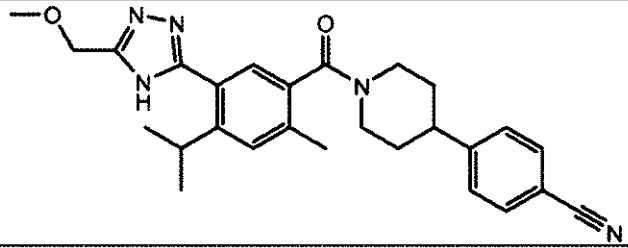
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

195		>50
196		>50
197		11.105
198		0.705
199		1.060

10

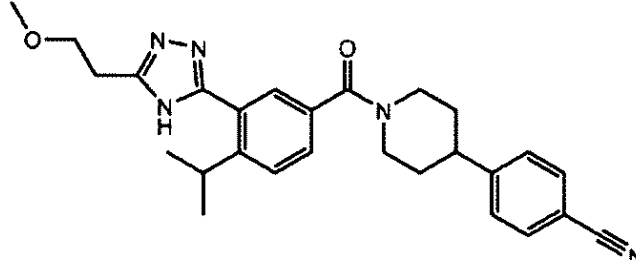
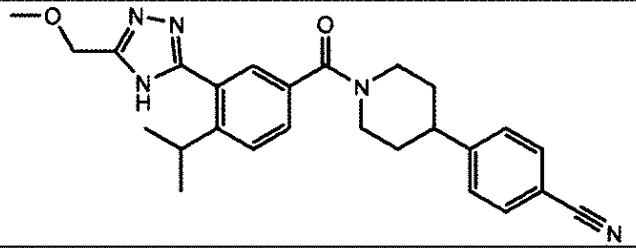
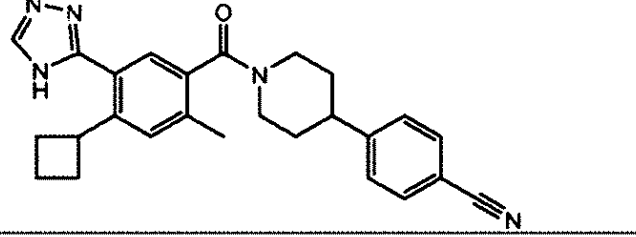
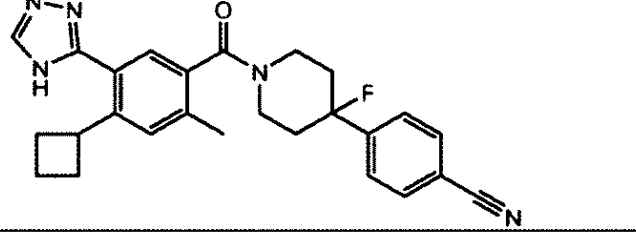
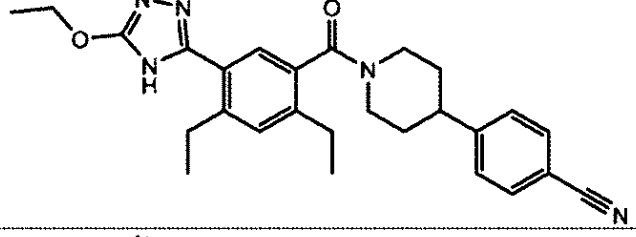
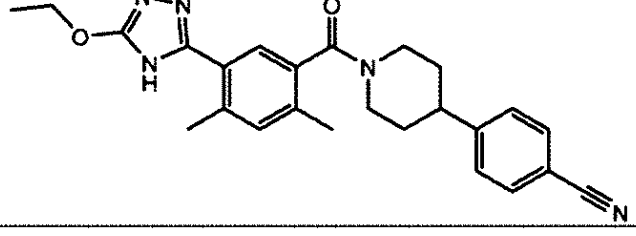
20

30

40

50

【表 1 - 4 4】

200		13.520
201		23.140
202		0.055
203		0.045
204		0.195
205		0.220

10

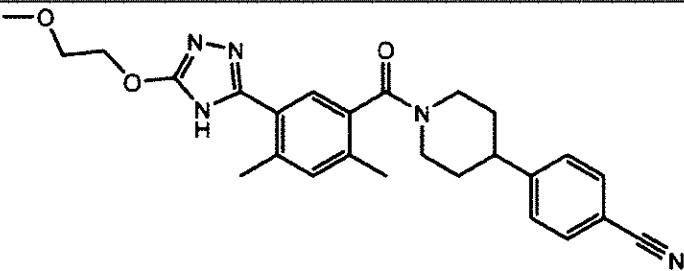
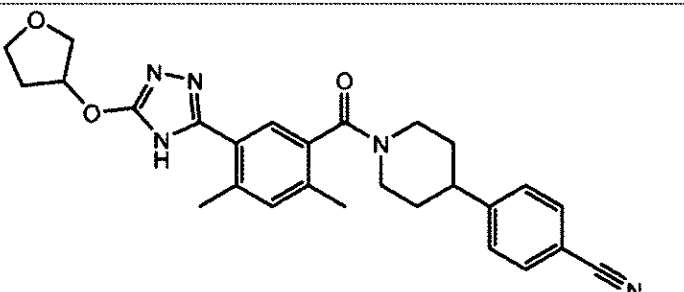
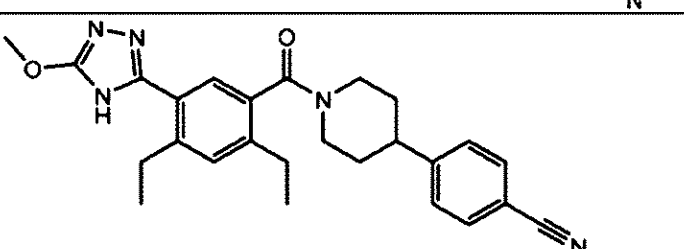
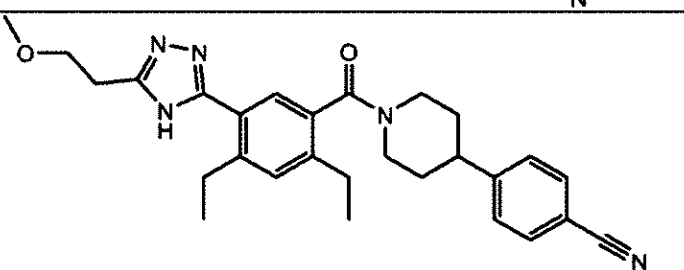
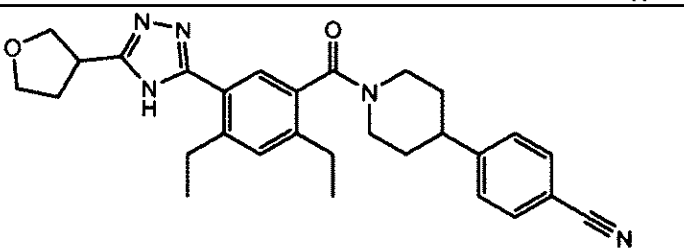
20

30

40

50

【表 1 - 4 5】

206		0.320
207		0.300
208		0.100
209		0.105
210		0.310

10

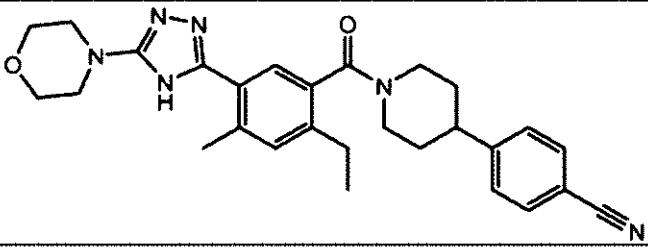
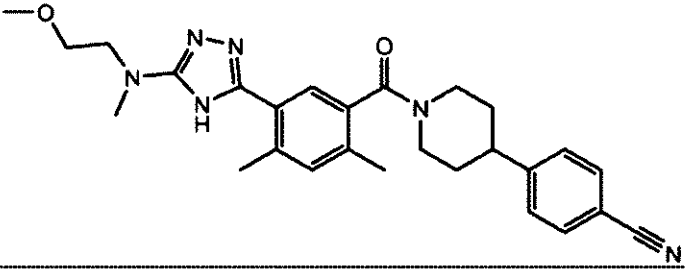
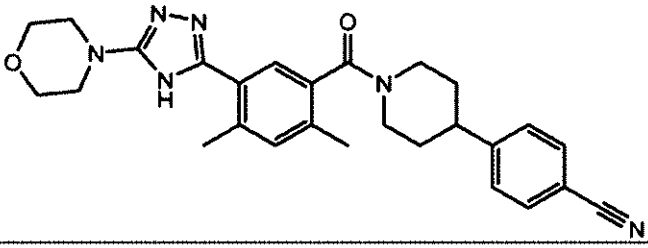
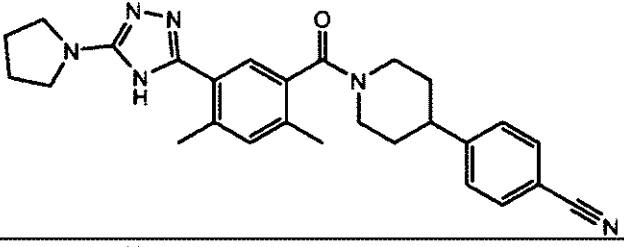
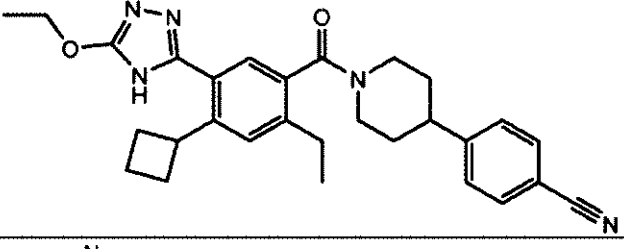
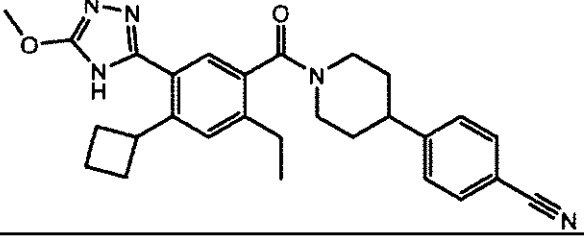
20

30

40

50

【表 1 - 4 6】

211		0.830
212		7.190
213		0.790
214		28.760
215		0.080
216		0.090

10

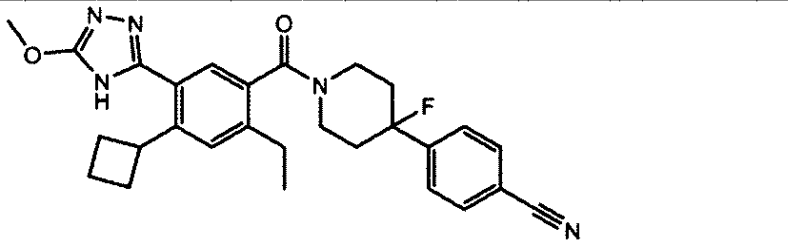
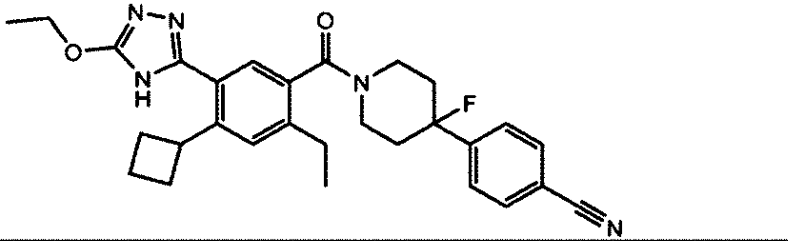
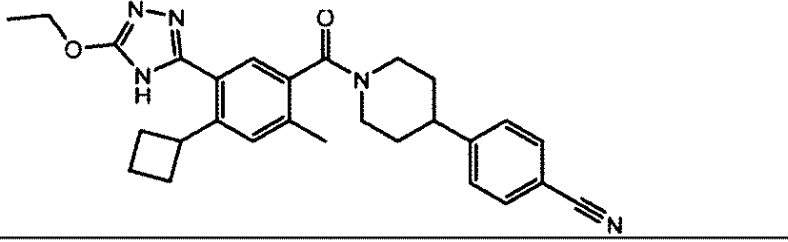
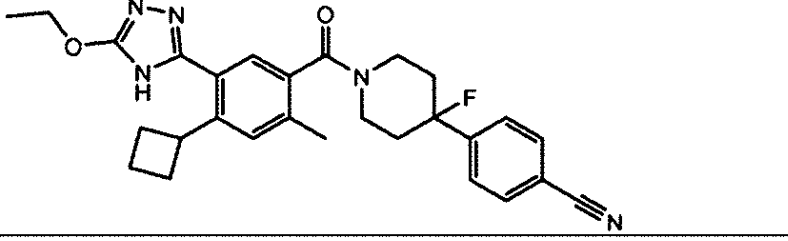
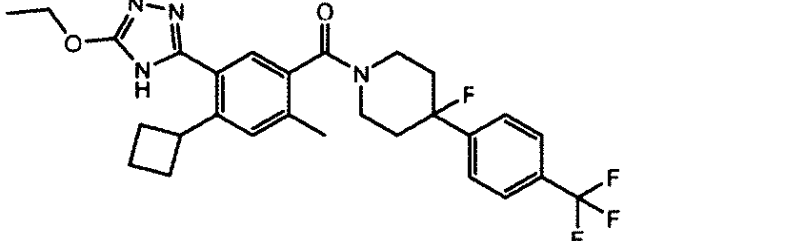
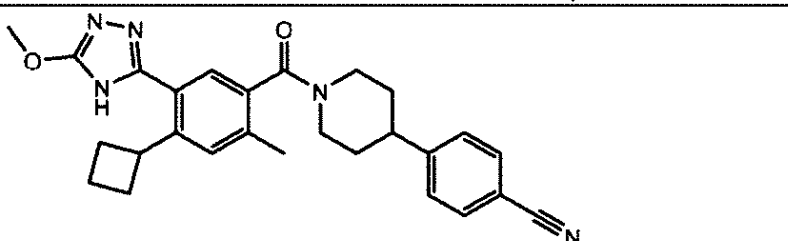
20

30

40

50

【表 1 - 4 7】

217		0.100
218		0.170
219		0.085
220		0.055
221		0.250
222		0.065

10

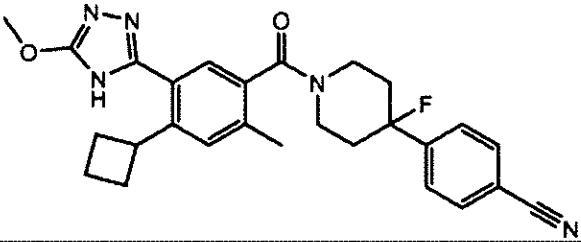
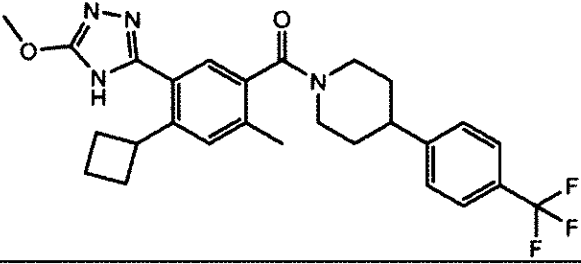
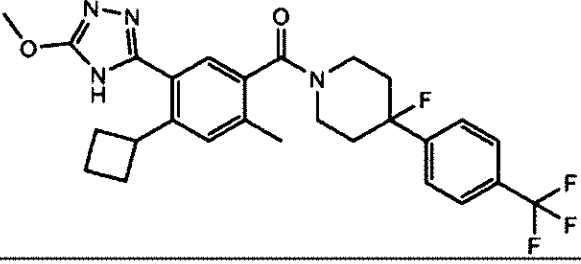
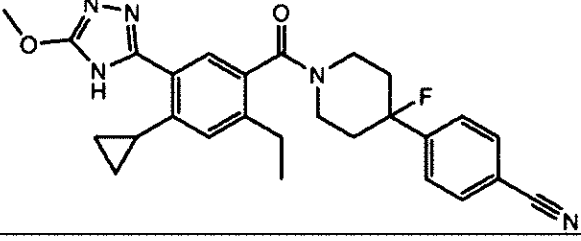
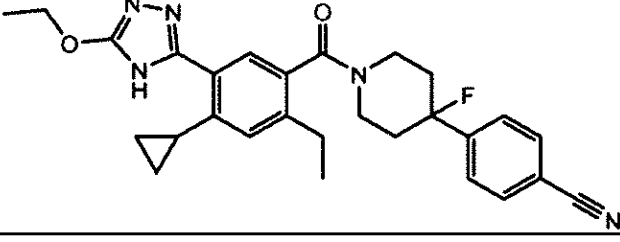
20

30

40

50

【表 1 - 4 8】

223		0.030
224		0.160
225		0.140
226		0.055
227		0.070

10

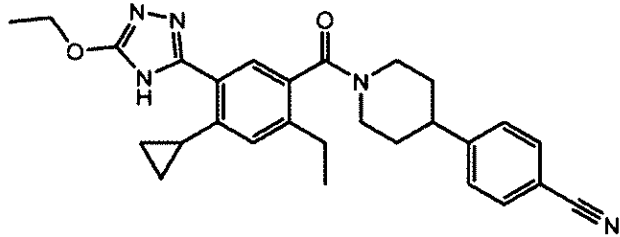
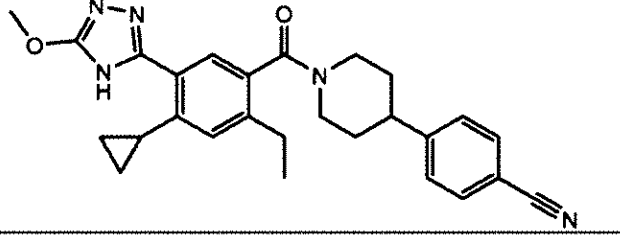
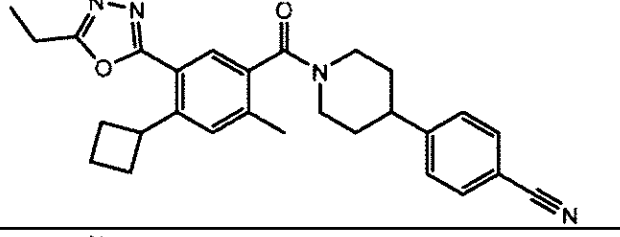
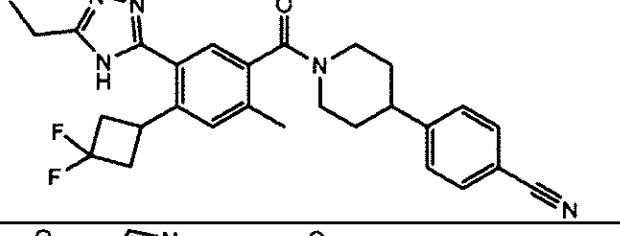
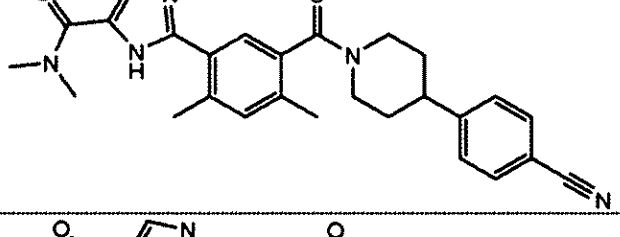
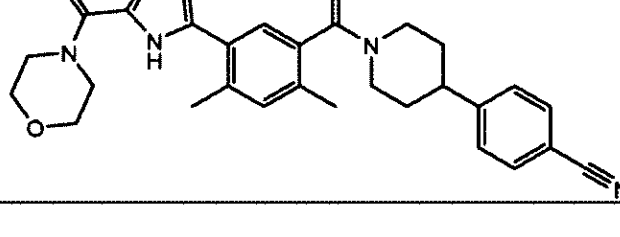
20

30

40

50

【表 1 - 4 9】

228		0.110
229		0.090
230		30.990
231		0.300
232		0.650
233		1.630

10

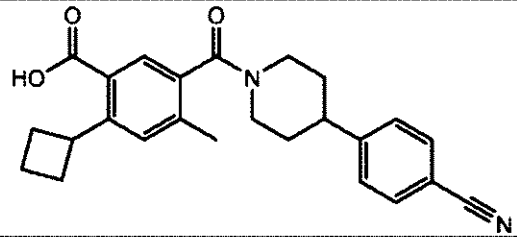
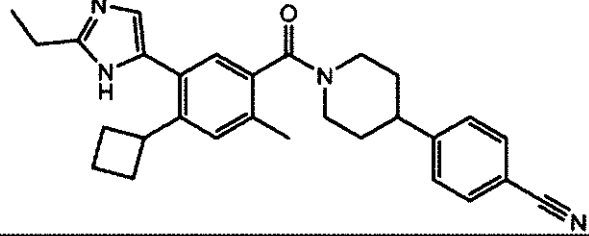
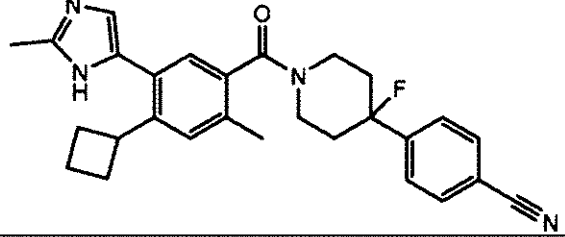
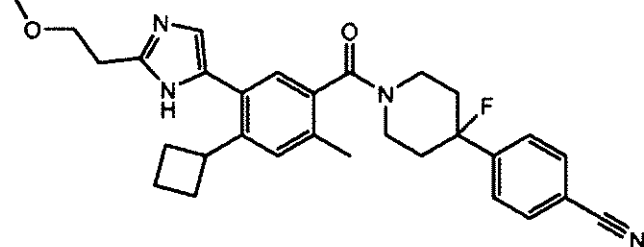
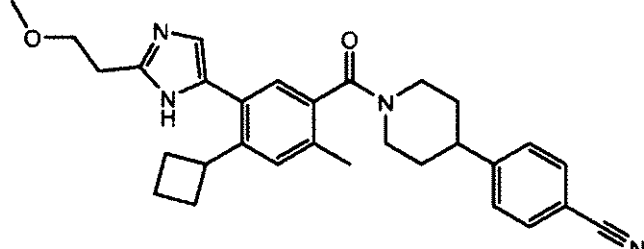
20

30

40

50

【表 1 - 5 0】

234		>50
235		0.030
236		0.060
237		0.080
238		0.100

10

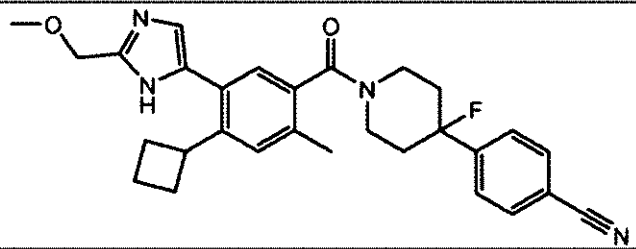
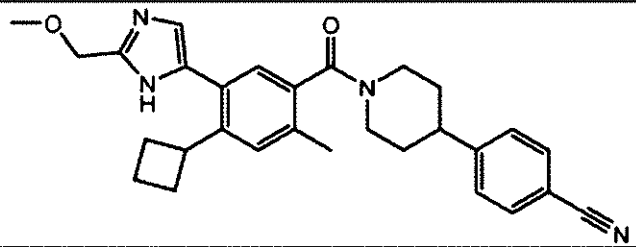
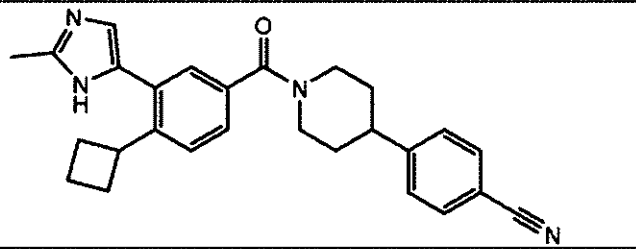
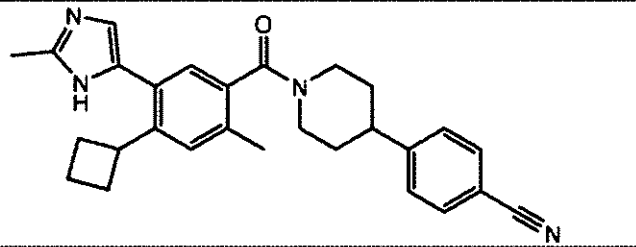
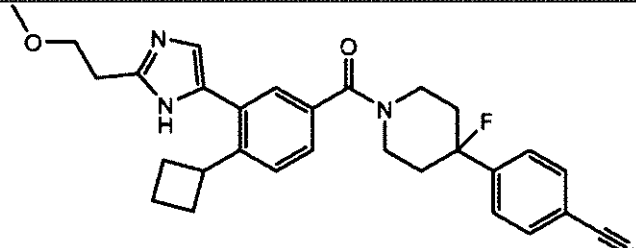
20

30

40

50

【表 1 - 5 1】

239		0.050
240		0.050
241		0.120
242		0.050
243		0.120

10

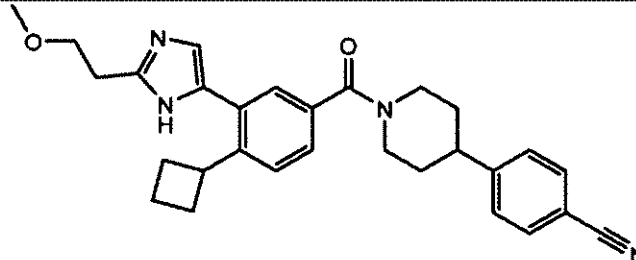
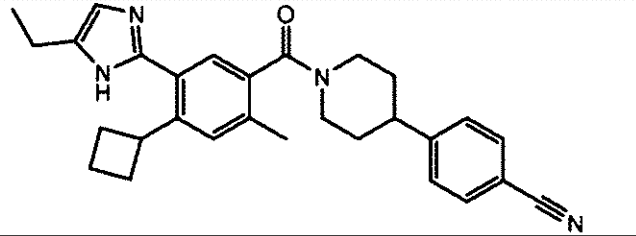
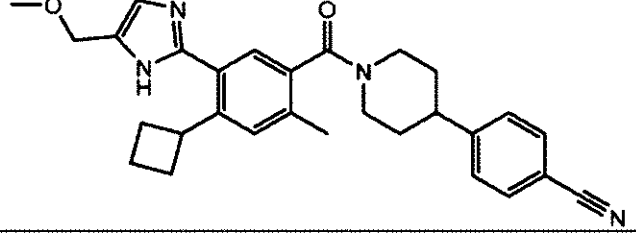
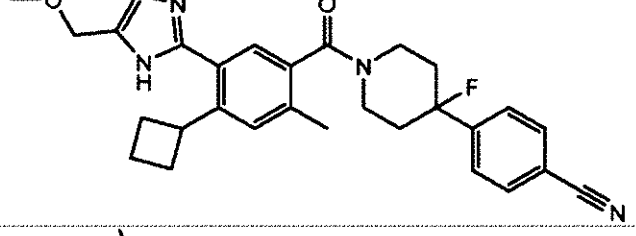
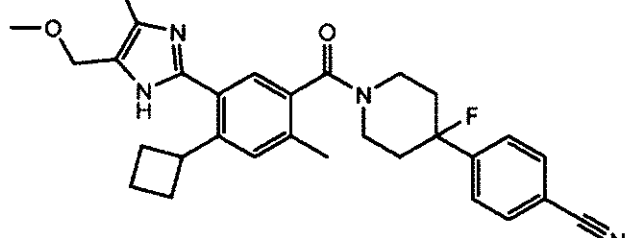
20

30

40

50

【表 1 - 5 2】

244		0.220
245		0.020
246		0.050
247		0.020
248		0.060

10

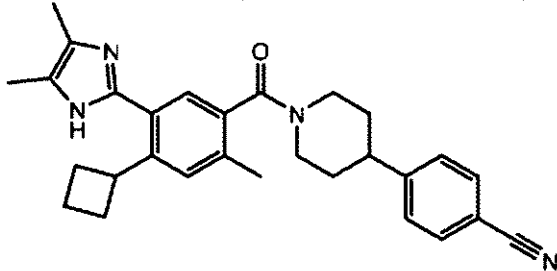
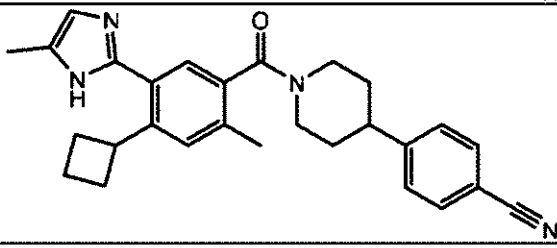
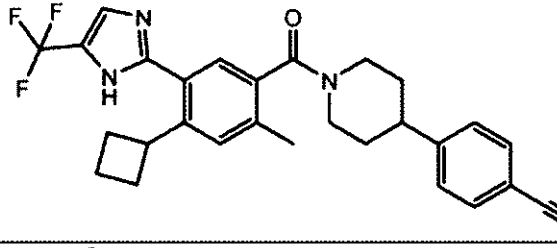
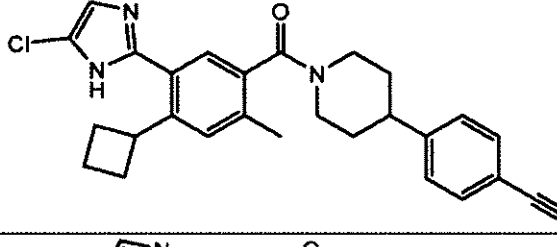
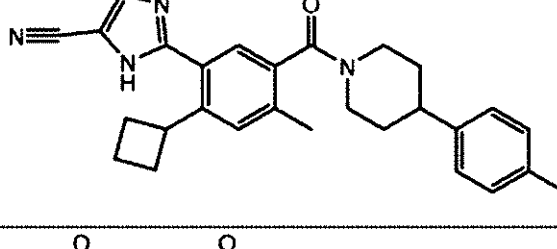
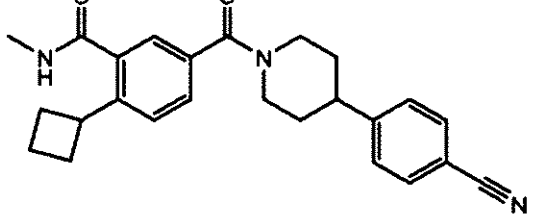
20

30

40

50

【表 1 - 5 3】

249		0.070
250		0.030
251		0.580
252		0.180
253		0.090
254		0.090

10

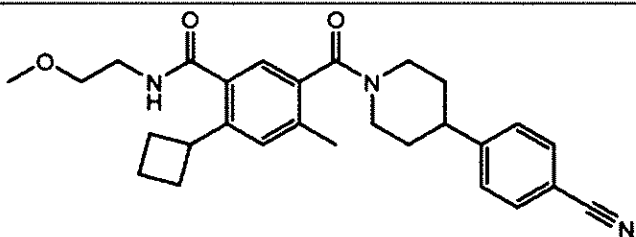
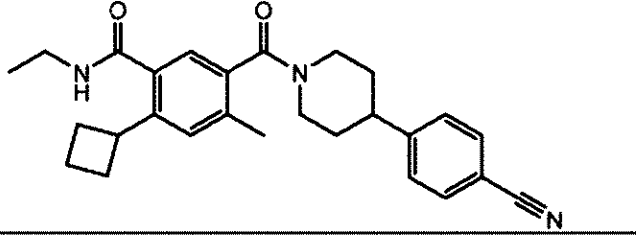
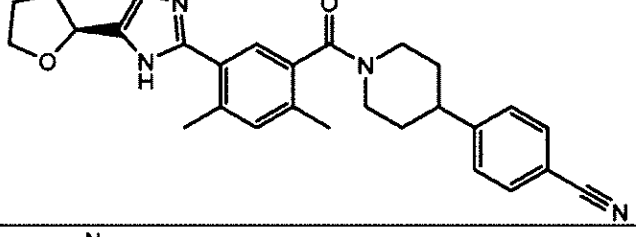
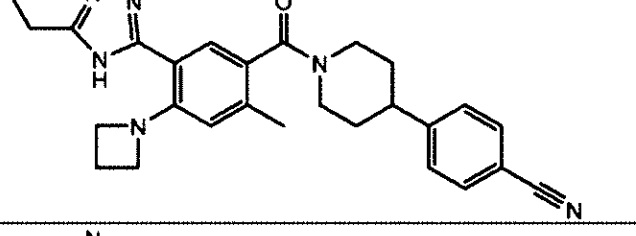
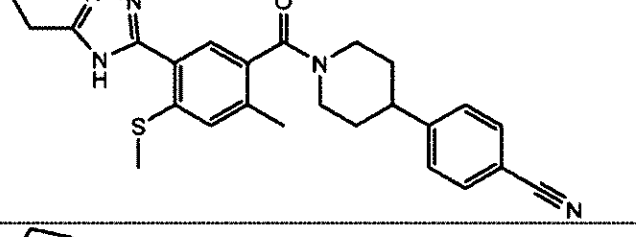
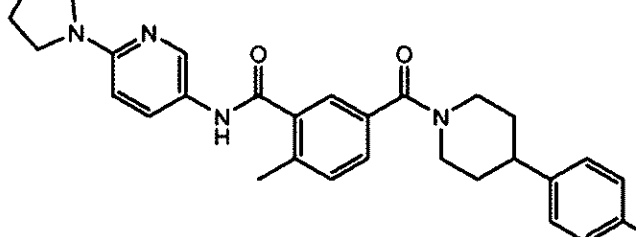
20

30

40

50

【表 1 - 5 4】

255		0.410
256		0.090
257		0.580
258		0.150
259		1.330
260		3.500

10

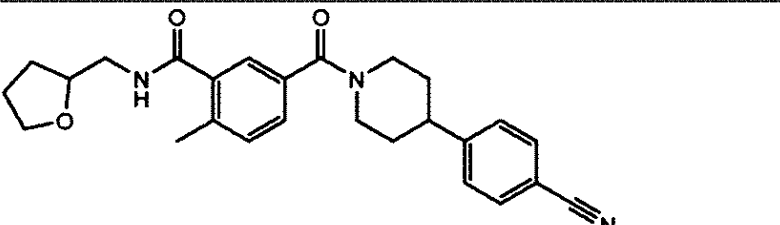
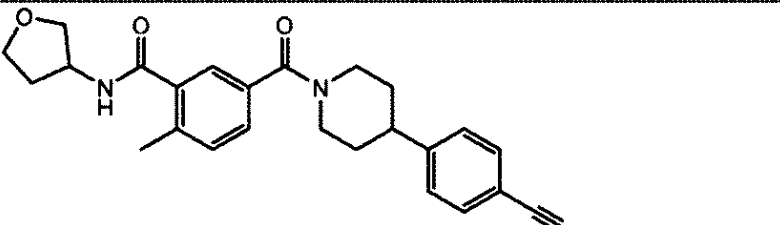
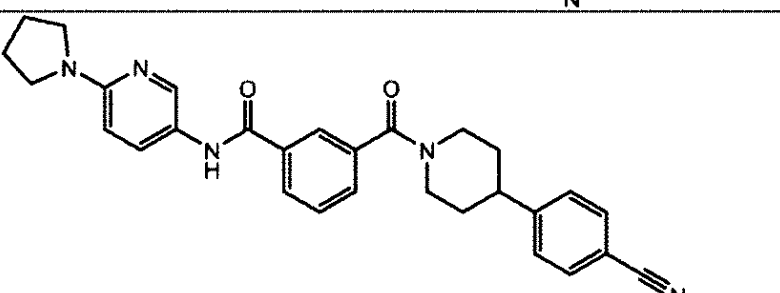
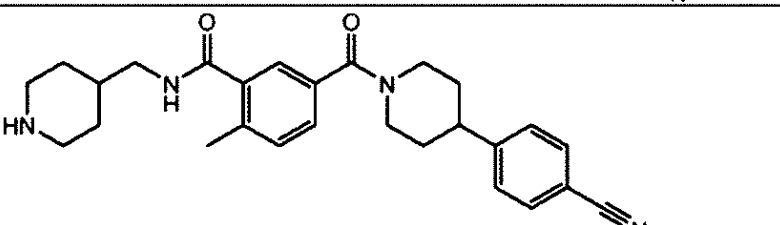
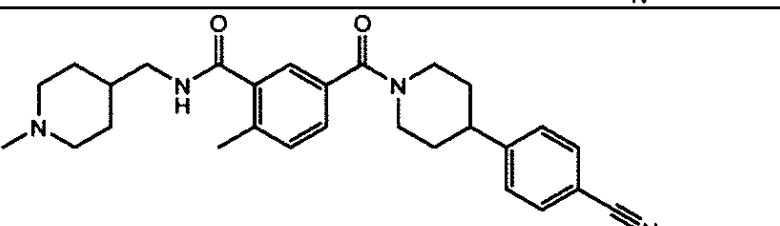
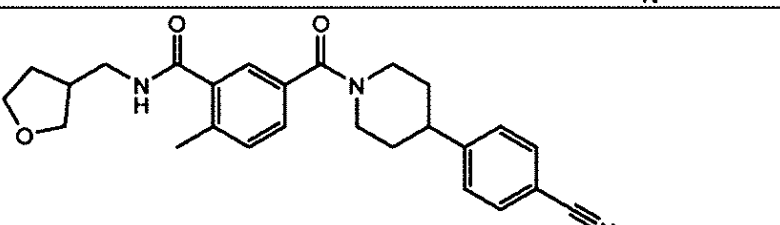
20

30

40

50

【表 1 - 5 5】

261		21.750
262		5.343
263		0.250
264		>50
265		>50
266		>50

10

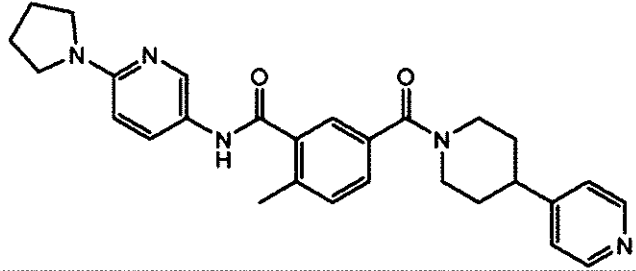
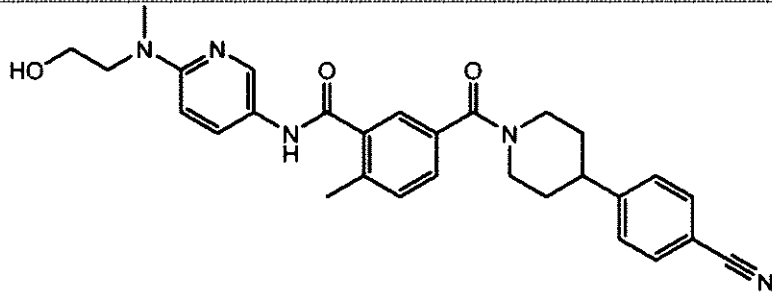
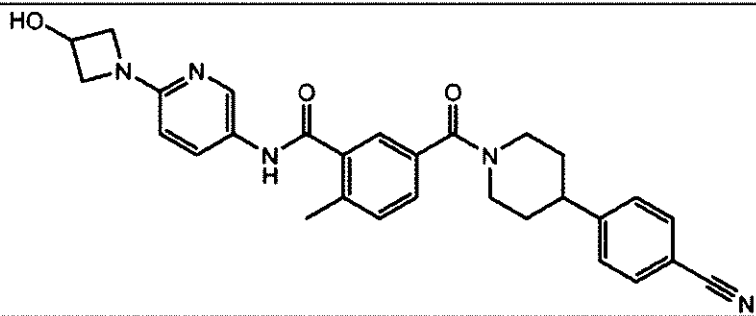
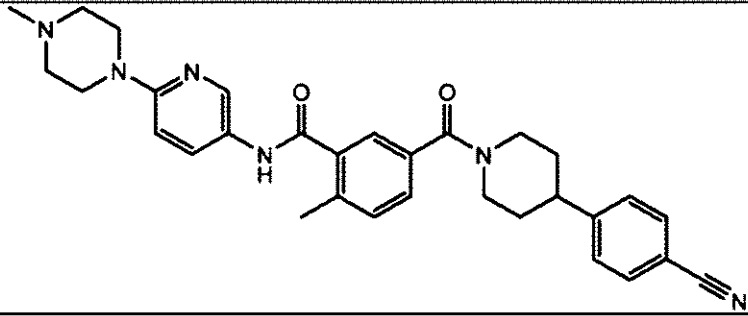
20

30

40

50

【表 1 - 5 6】

267		30.260
268		0.390
269		1.350
270		1.980

10

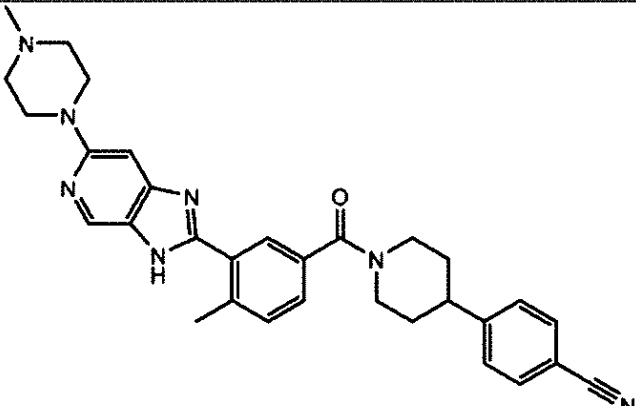
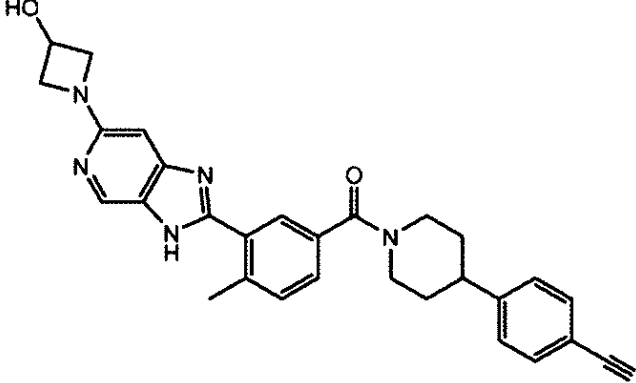
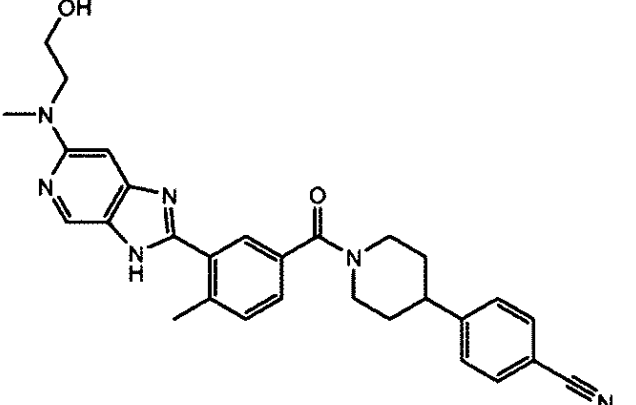
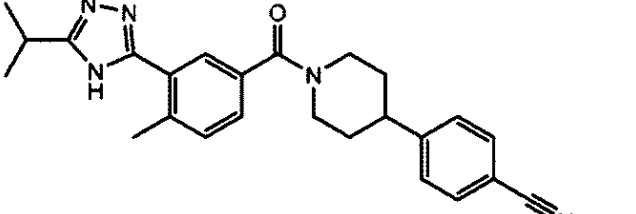
20

30

40

50

【表 1 - 5 7】

271		0.520
272		0.300
273		0.060
274		2.345

10

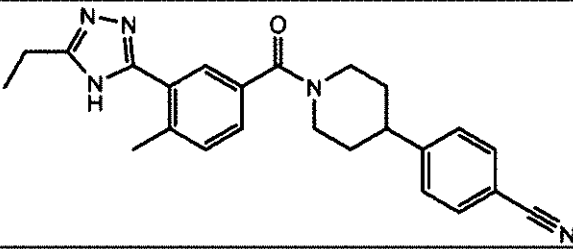
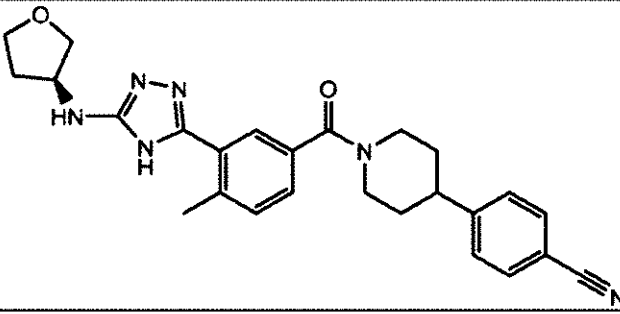
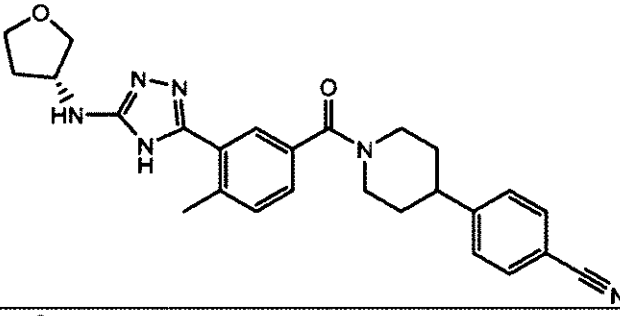
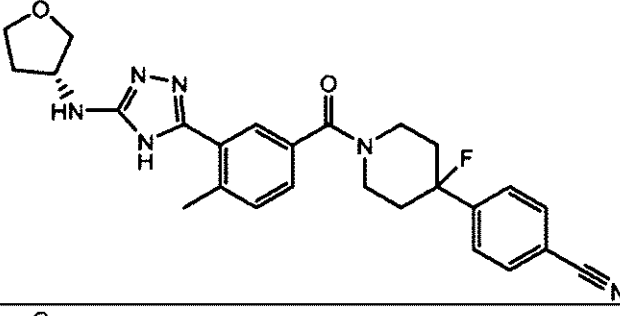
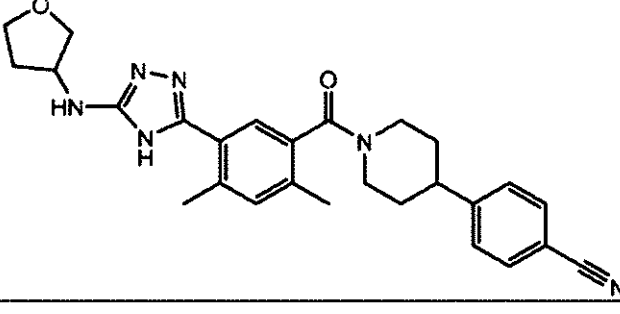
20

30

40

50

【表 1 - 5 8】

275		2.245
276		9.060
277		11.680
278		1.750
279		0.330

10

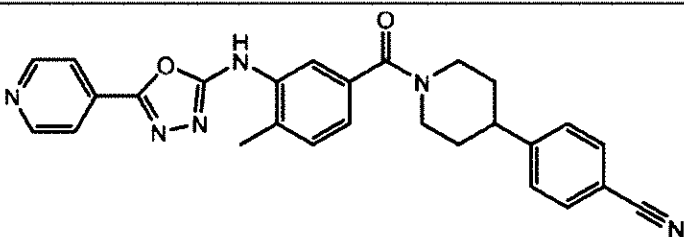
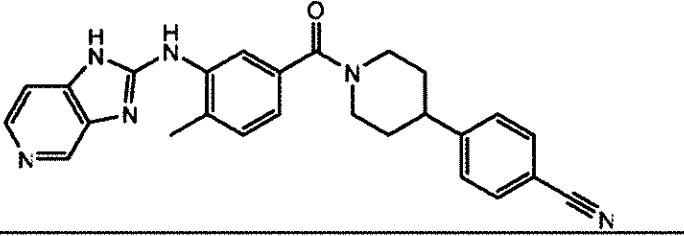
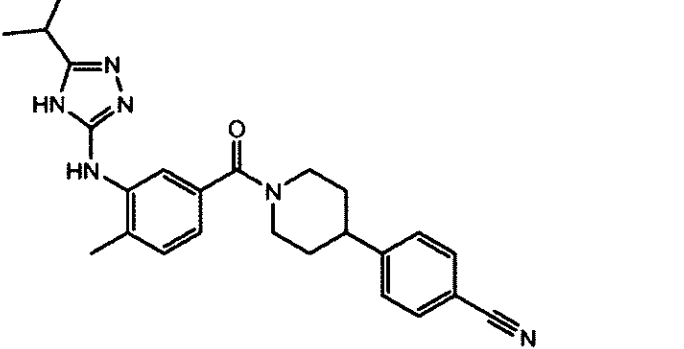
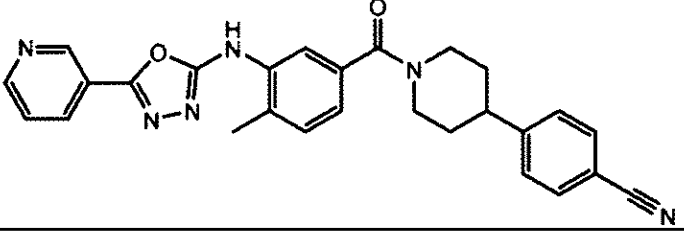
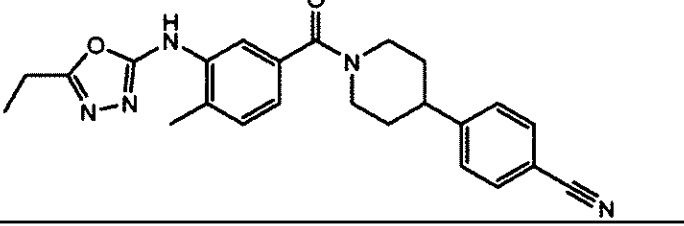
20

30

40

50

【表 1 - 5 9】

280		0.700
281		42.300
282		30.090
283		1.000
284		1.005

10

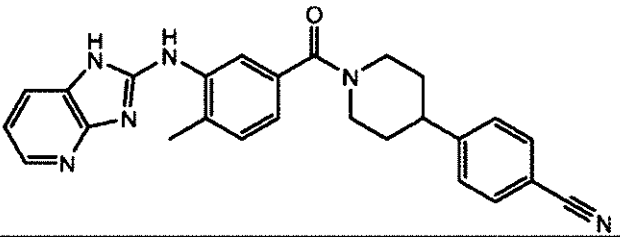
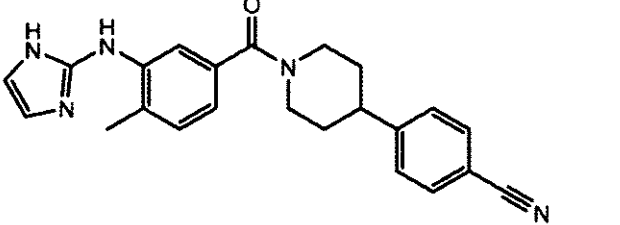
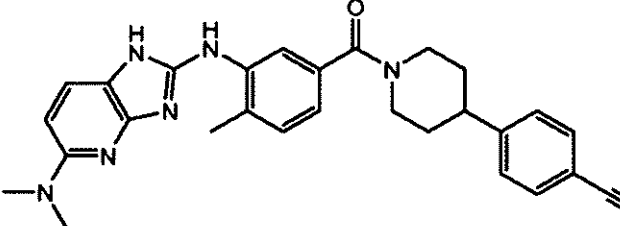
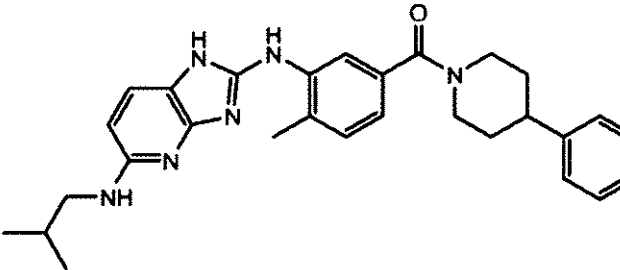
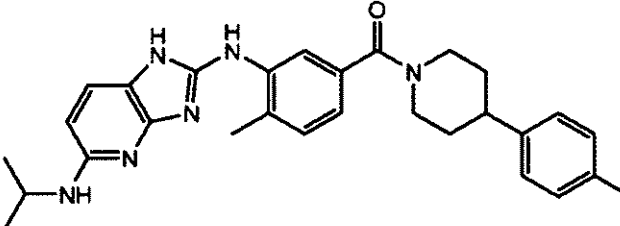
20

30

40

50

【表 1 - 6 0】

285		>50
286		>50
287		>40
288		
289		32.733

10

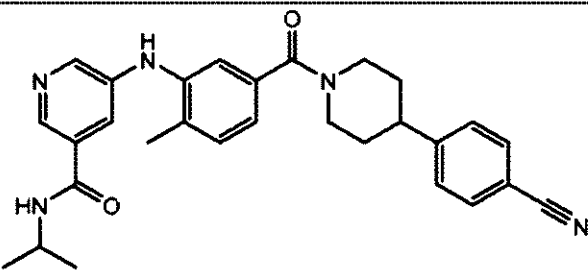
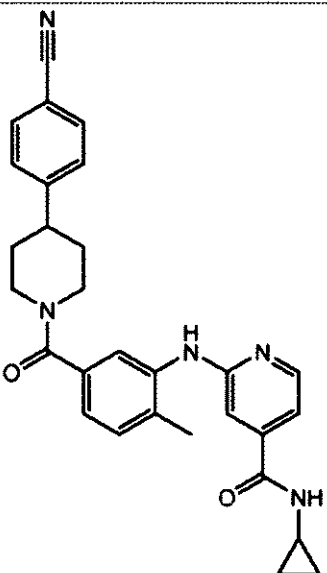
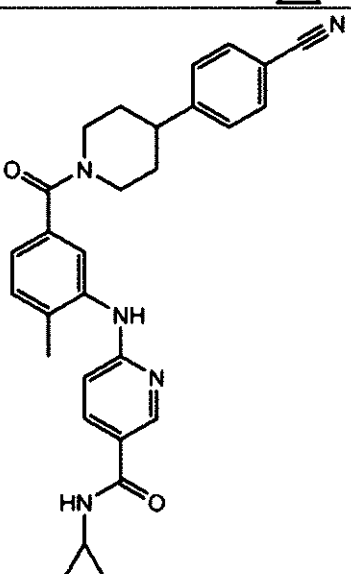
20

30

40

50

【表 1 - 6 1】

290		0.470
291		0.370
292		0.270

10

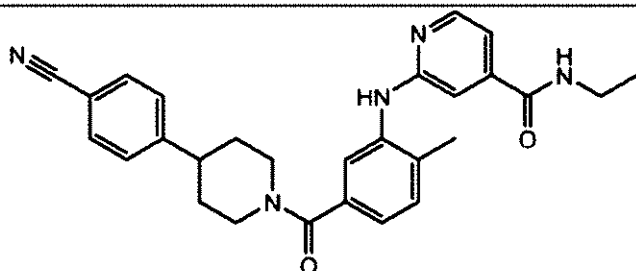
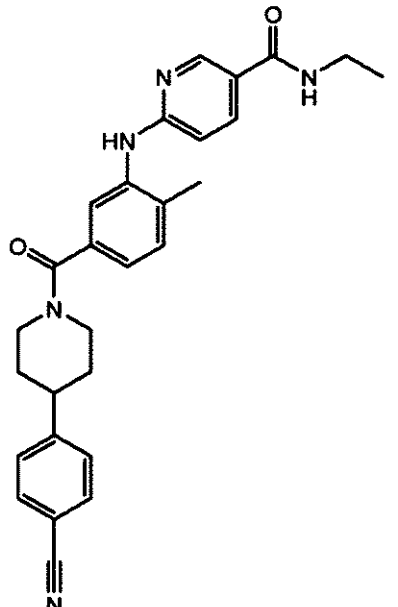
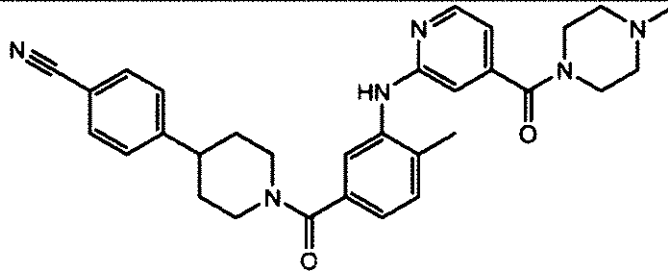
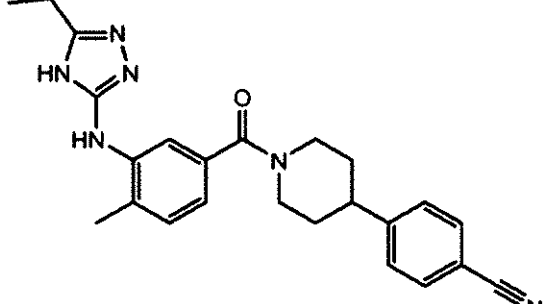
20

30

40

50

【表 1 - 6 2】

293		1.080
294		
295		3.820
296		3.250

10

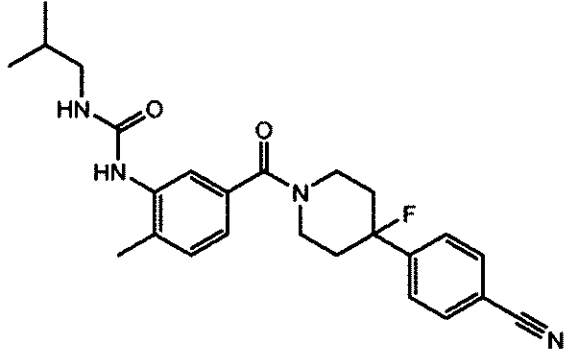
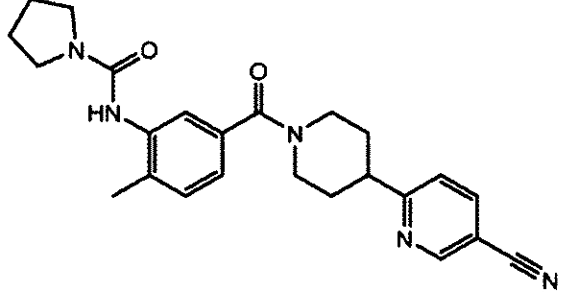
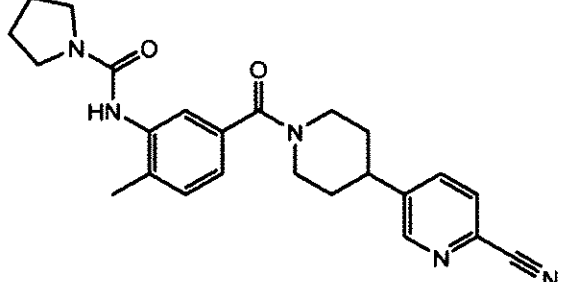
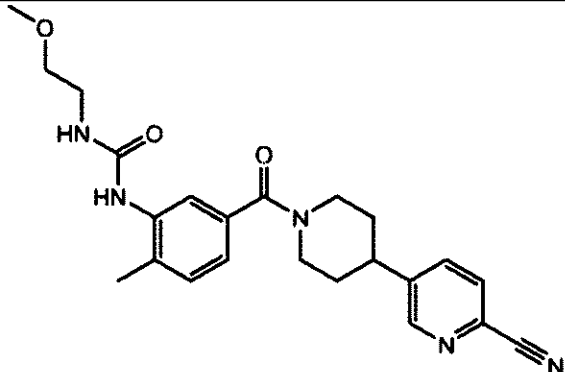
20

30

40

50

【表 1 - 6 3】

297		0.025
298		
299		
300		

10

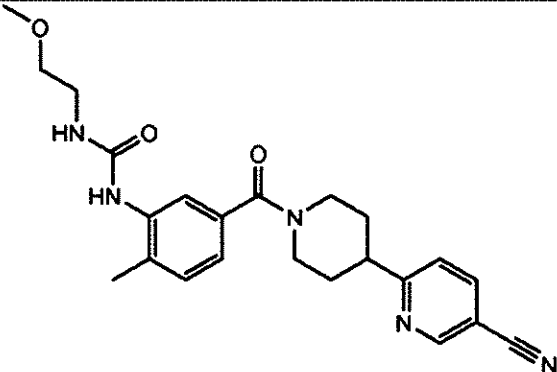
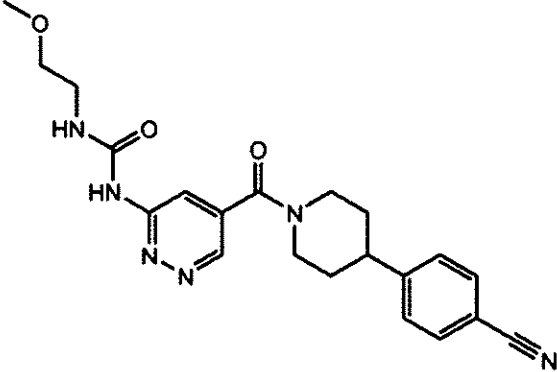
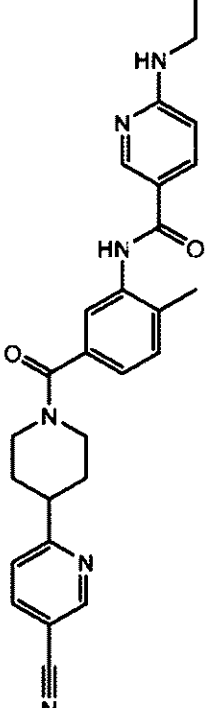
20

30

40

50

【表 1 - 6 4】

301		
302		>50
303		

10

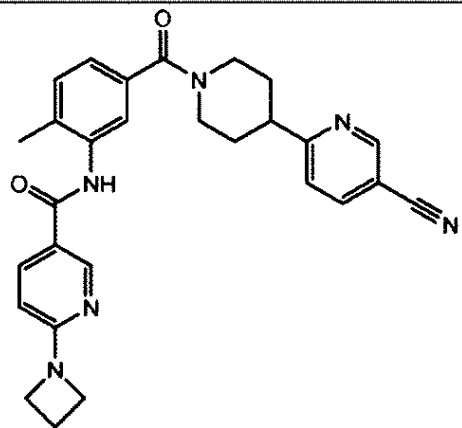
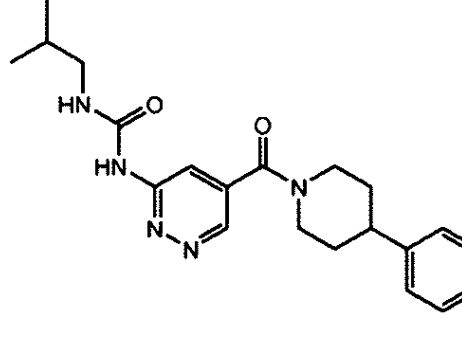
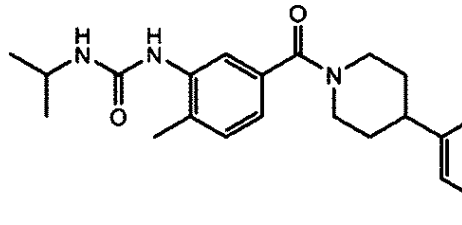
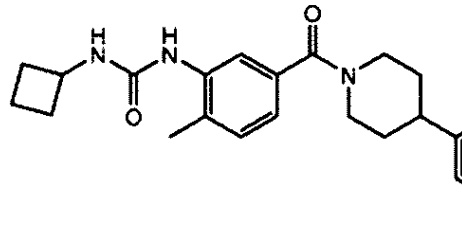
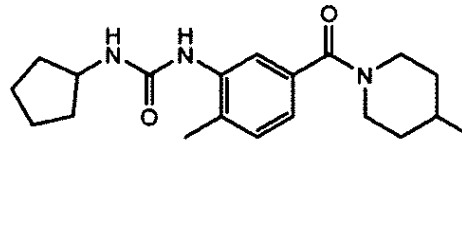
20

30

40

50

【表 1 - 6 5】

304		0.680
305		>50
306		2.900
307		5.360
308		2.750

10

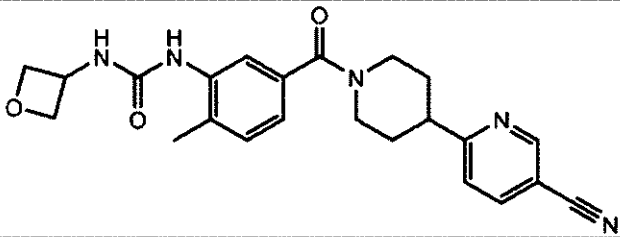
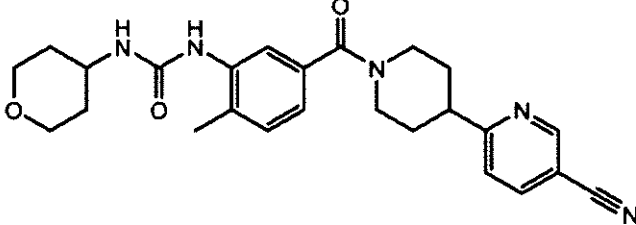
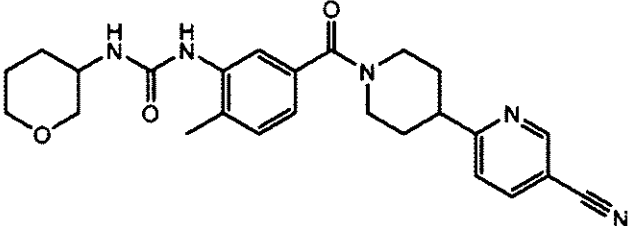
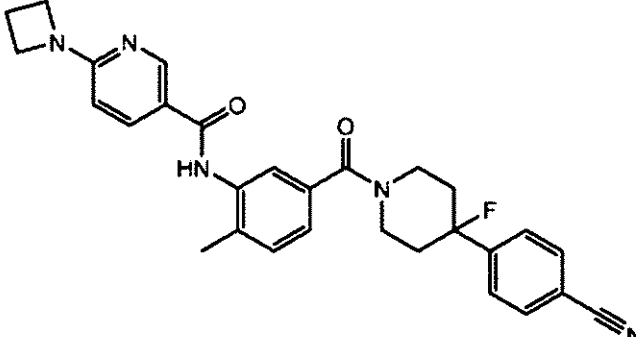
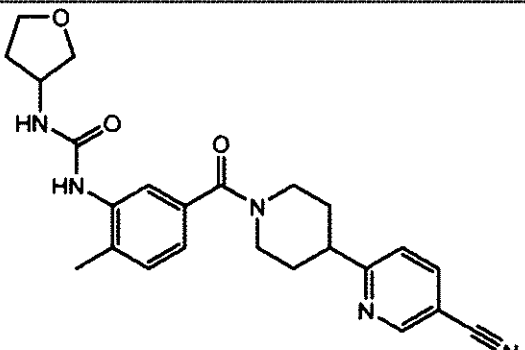
20

30

40

50

【表 1 - 6 6】

309		
310		8.780
311		
312		0.025
313		1.630

10

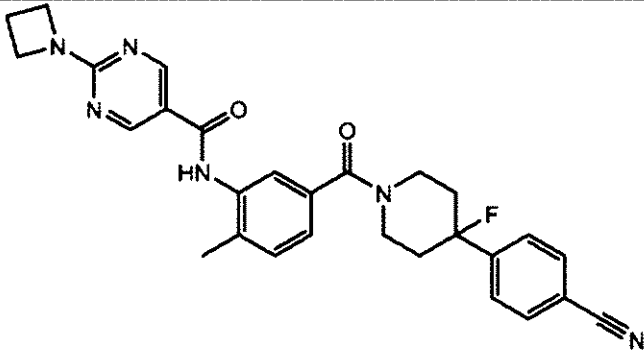
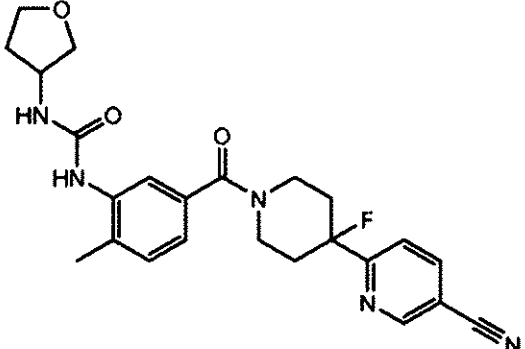
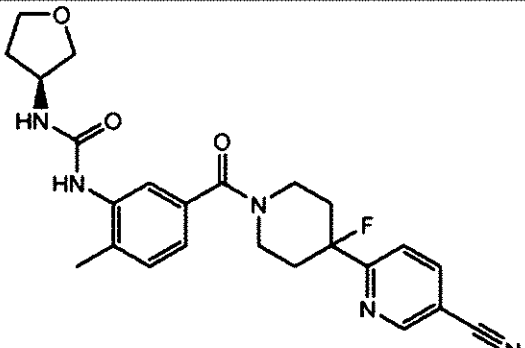
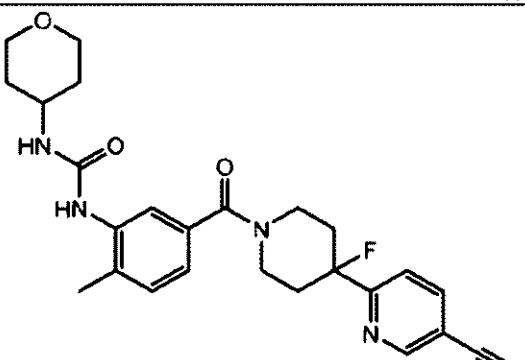
20

30

40

50

【表 1 - 6 7】

314		0.047
315		0.267
316		0.690
317		1.170

10

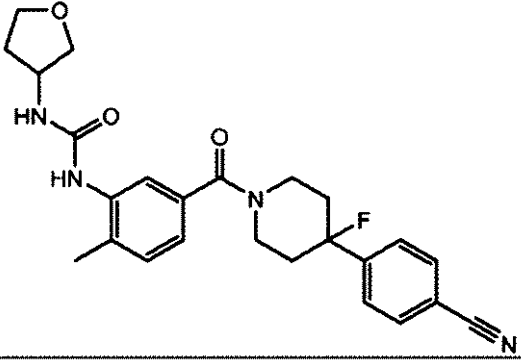
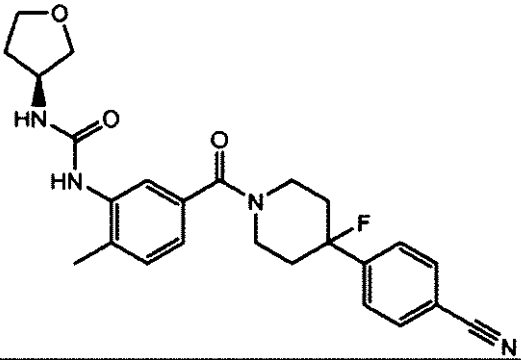
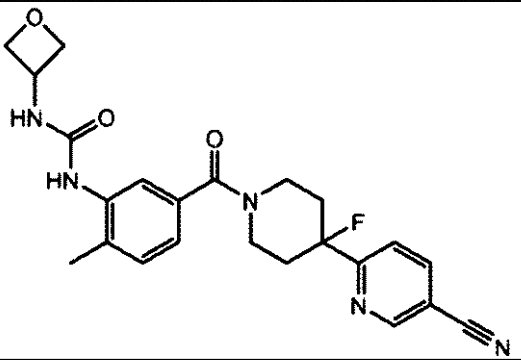
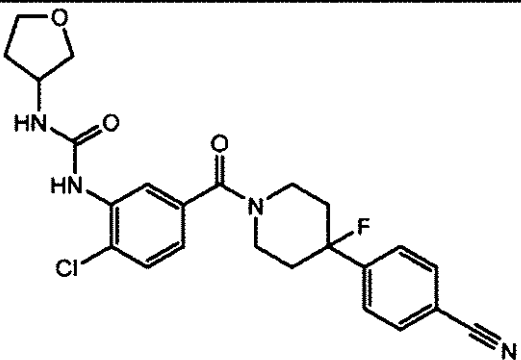
20

30

40

50

【表 1 - 6 8】

318		0.037
319		0.195
320		1.020
321		0.030

10

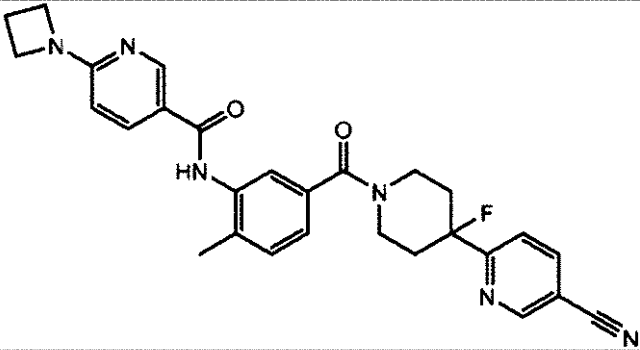
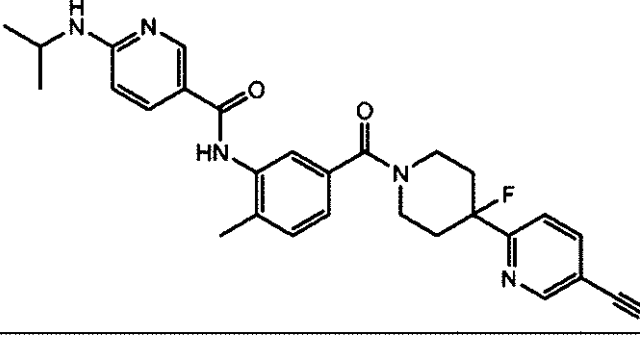
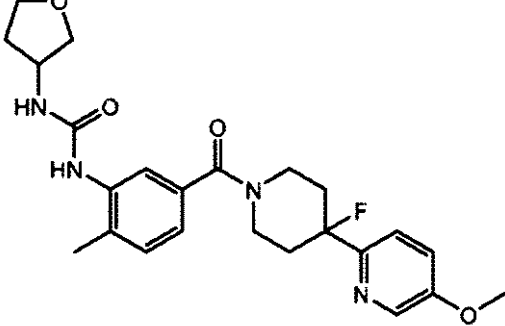
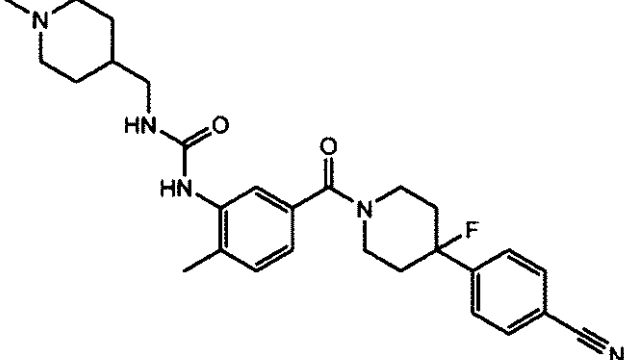
20

30

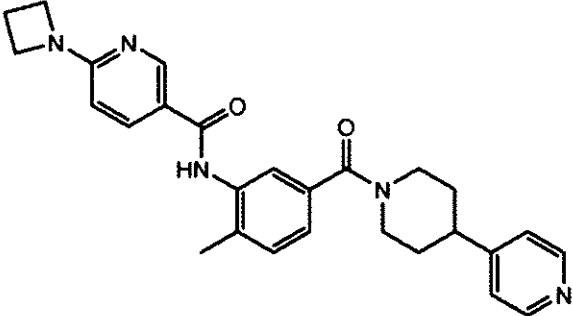
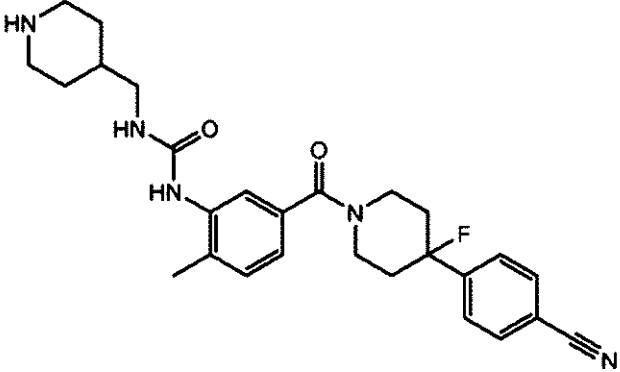
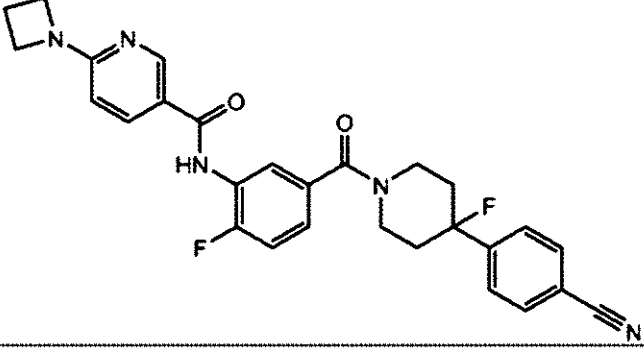
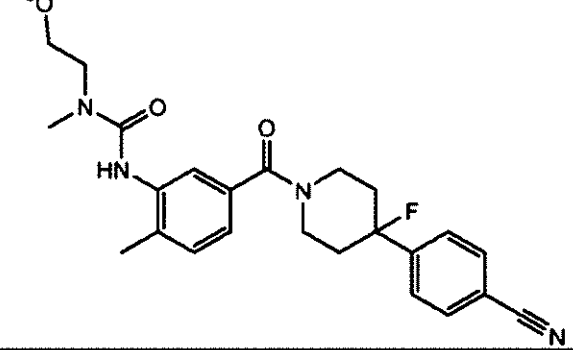
40

50

【表 1 - 6 9】

322		0.180
323		0.360
324		1.175
325		0.340

【表 1 - 7 0】

326		2.750
327		0.610
328		0.220
329		8.870

10

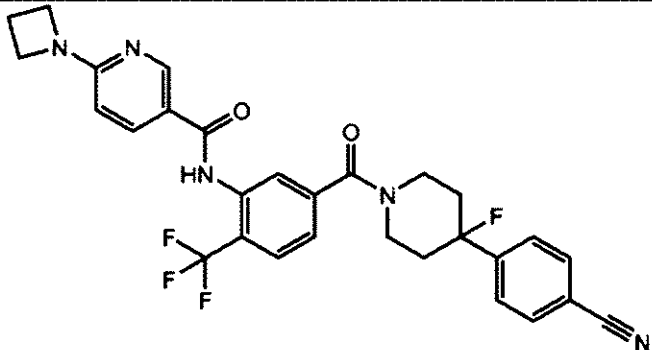
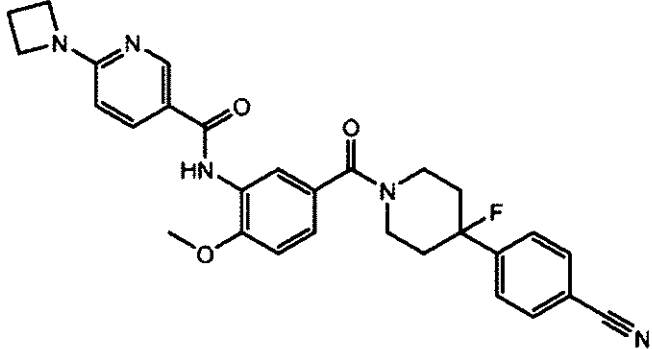
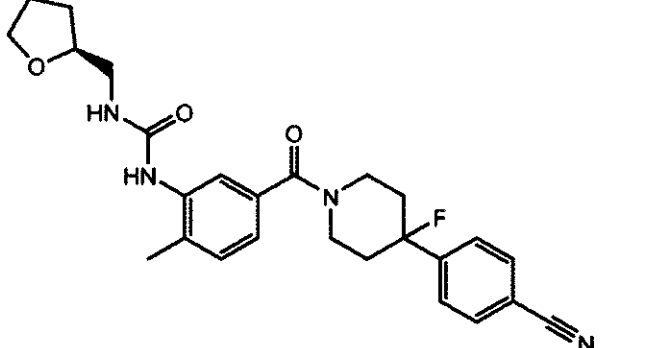
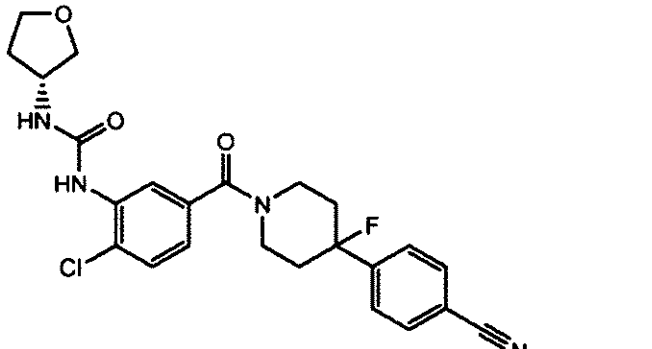
20

30

40

50

【表 1 - 7 1】

330		0.120
331		0.085
332		0.050
333		

10

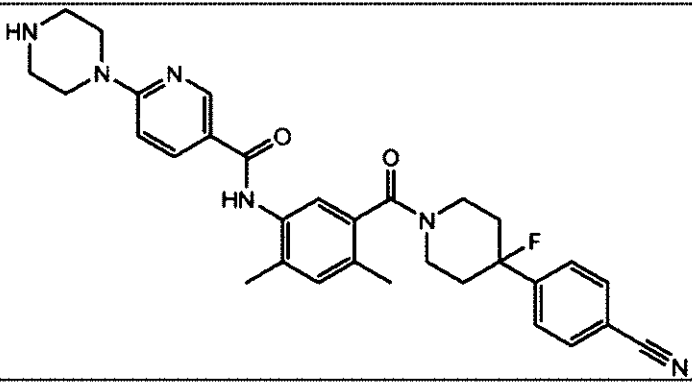
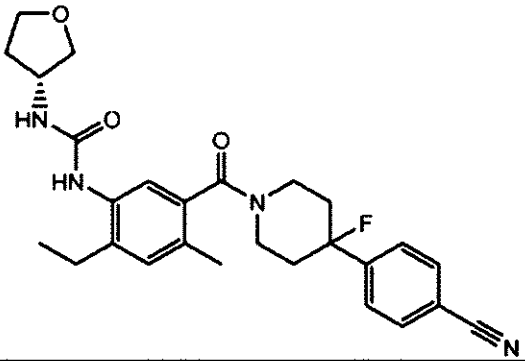
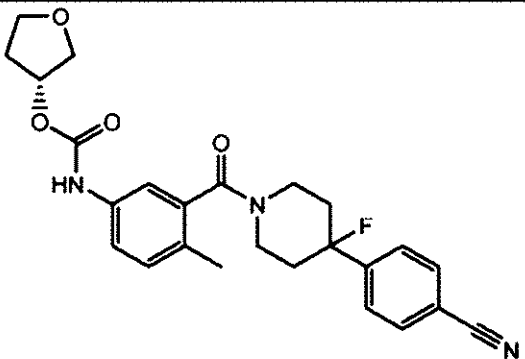
20

30

40

50

【表 1 - 7 2】

334		0.140
335		0.490
336		0.420

10

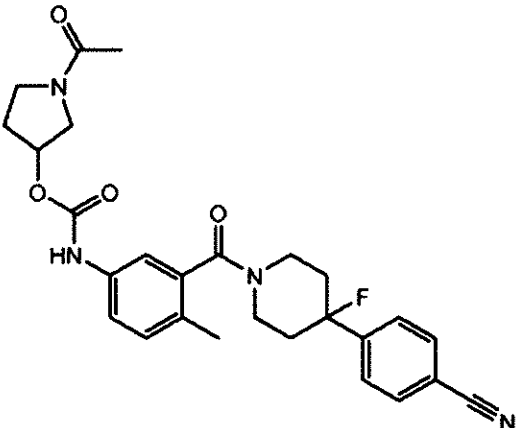
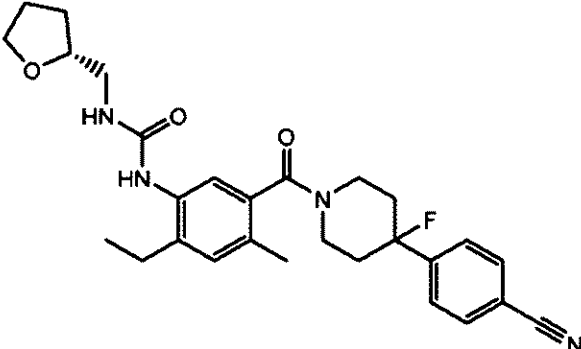
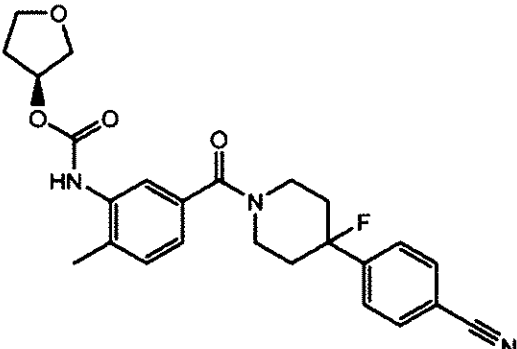
20

30

40

50

【表 1 - 7 3】

337		0.165
338		0.035
339		0.093

10

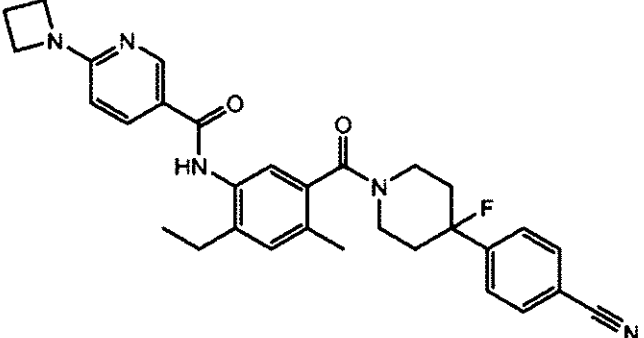
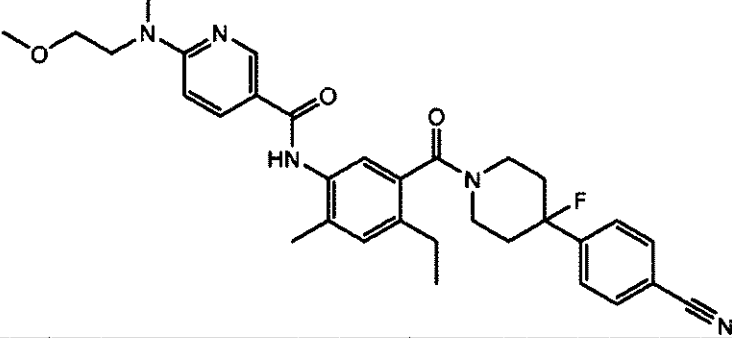
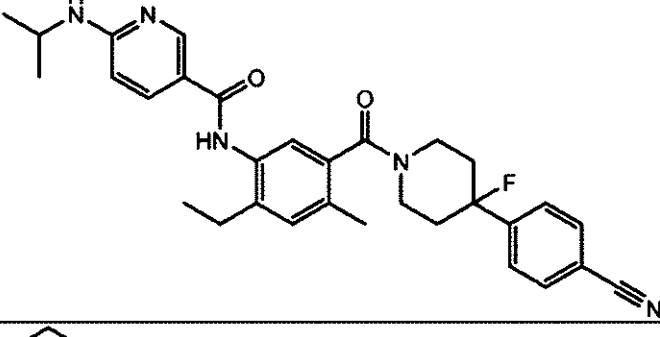
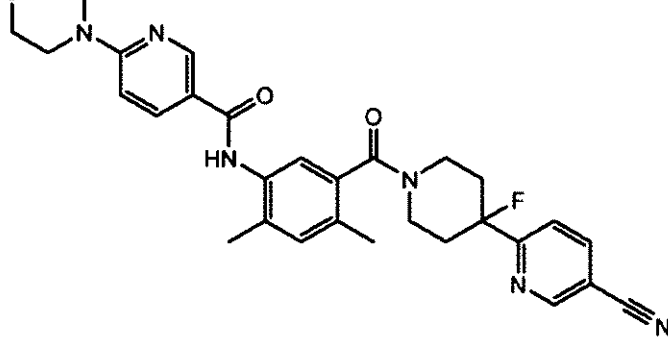
20

30

40

50

【表 1 - 7 4】

340		0.080
341		0.085
342		0.090
343		0.600

10

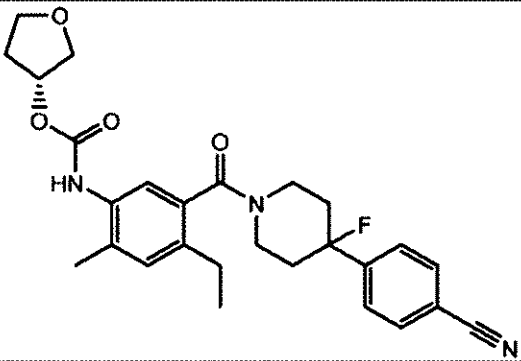
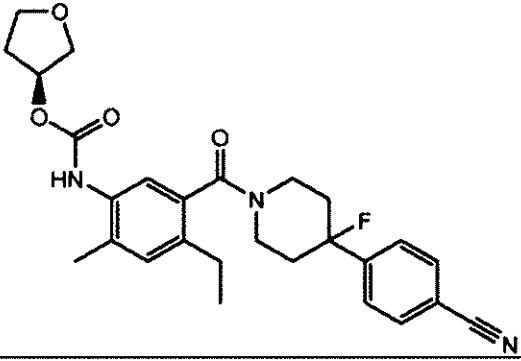
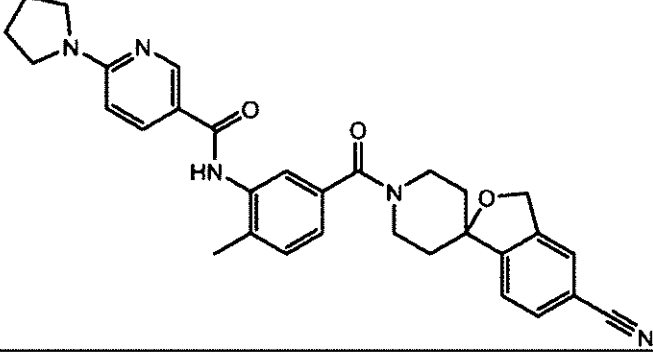
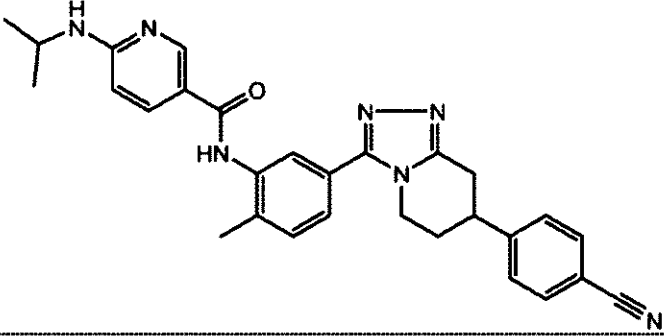
20

30

40

50

【表 1 - 7 5】

344		0.250
345		0.140
346		0.330
347		0.300

10

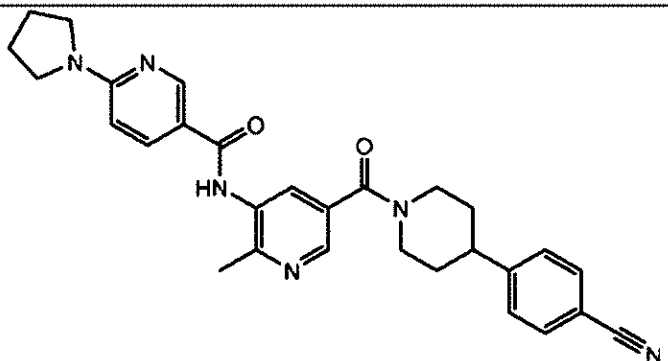
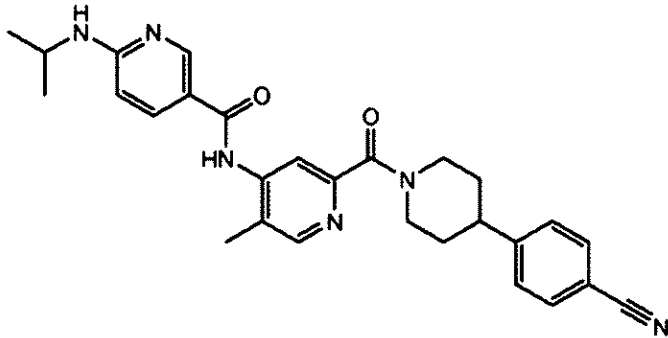
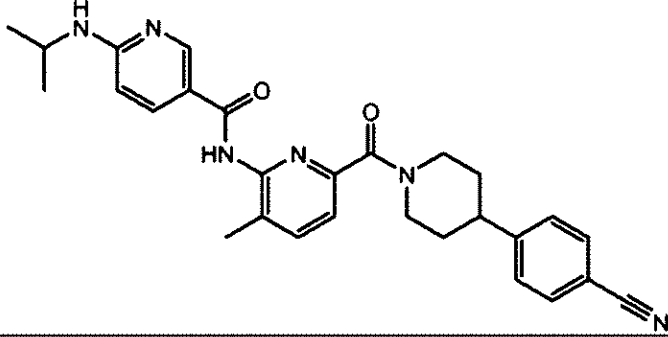
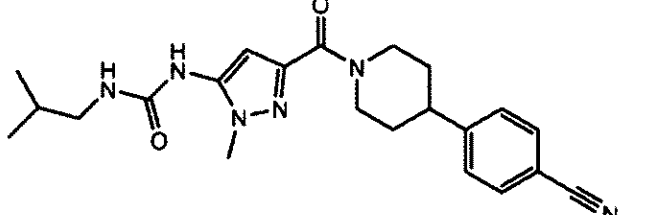
20

30

40

50

【表 1 - 7 6】

348		0.455
349		>50
350		32.600
351		>50

10

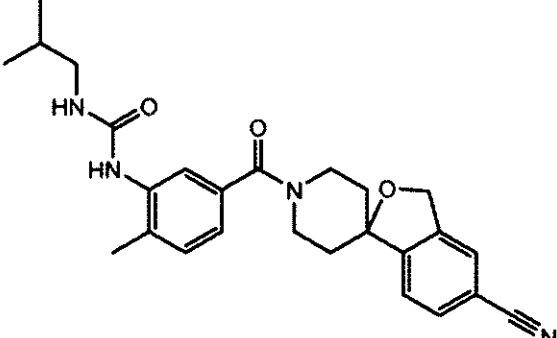
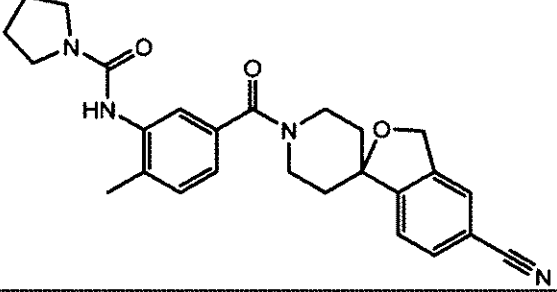
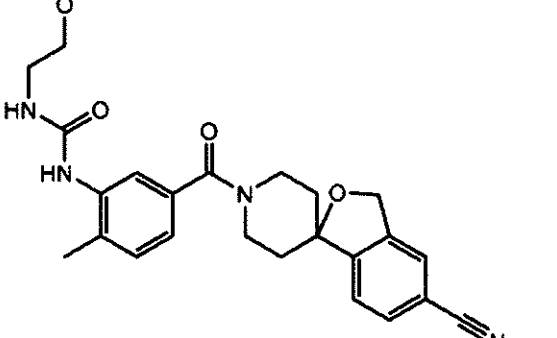
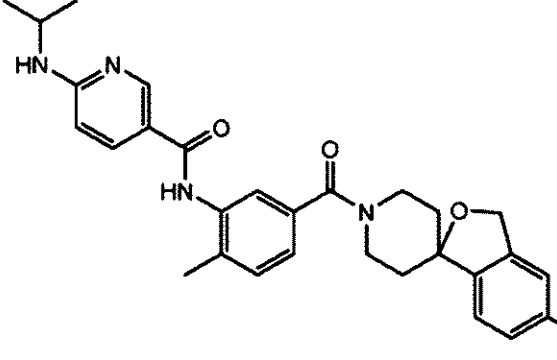
20

30

40

50

【表 1 - 7 7】

352		0.880
353		18.500
354		0.380
355		0.140

10

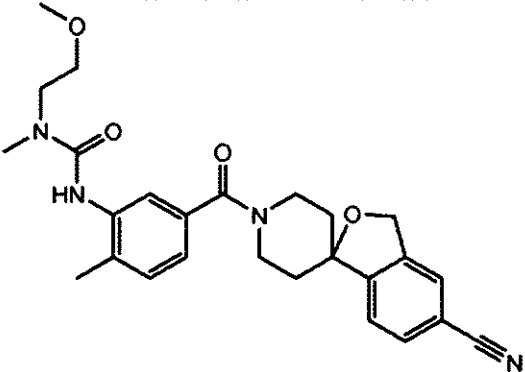
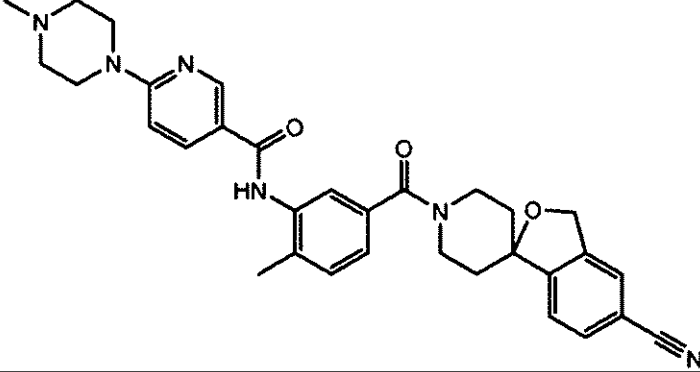
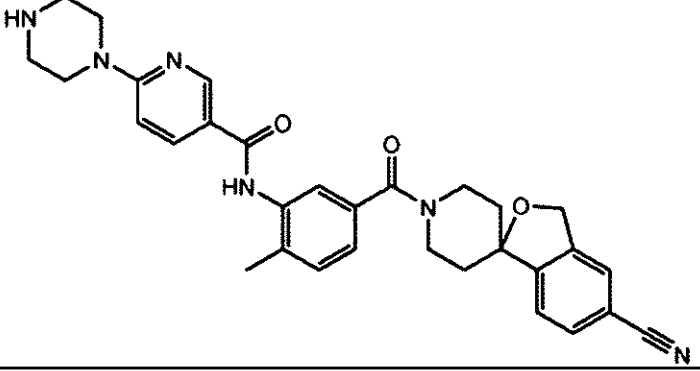
20

30

40

50

【表 1 - 7 8】

356		>50
357		0.230
358		0.805

10

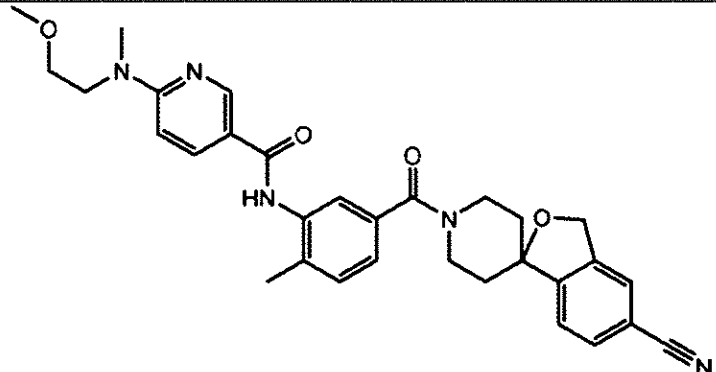
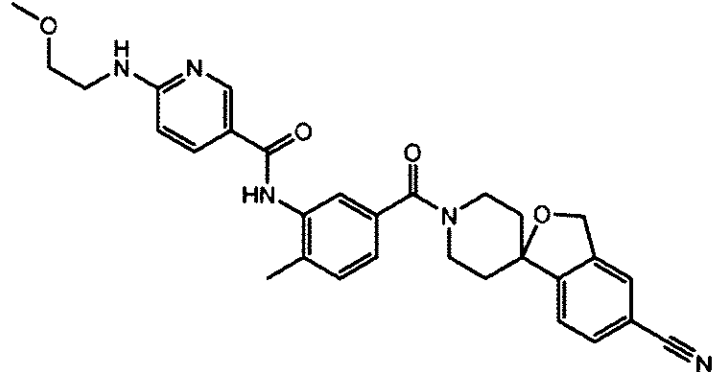
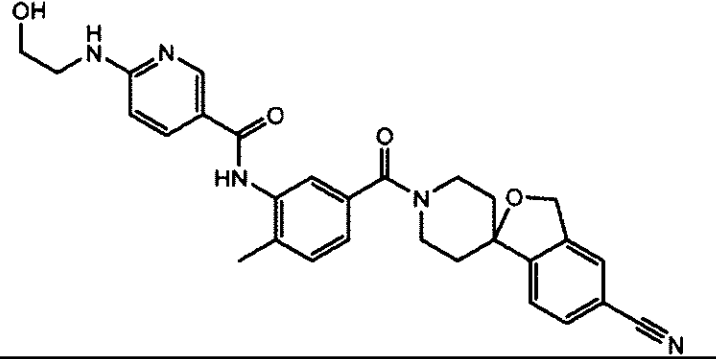
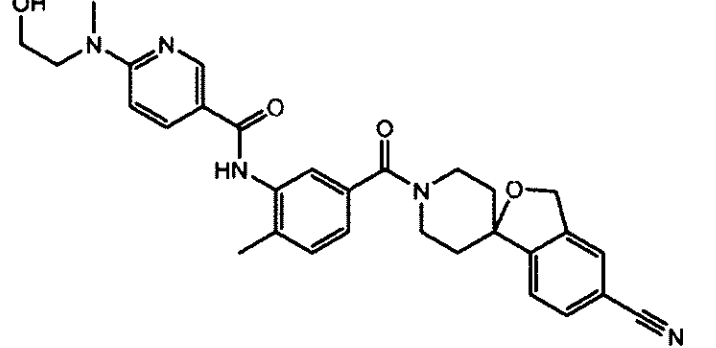
20

30

40

50

【表 1 - 7 9】

359		0.105
360		0.280
361		0.360
362		0.247

10

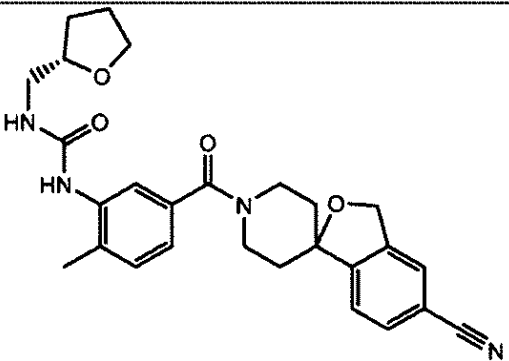
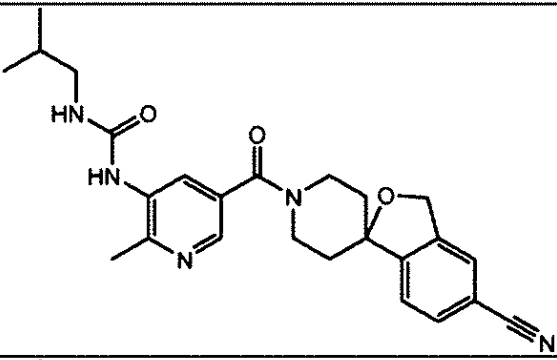
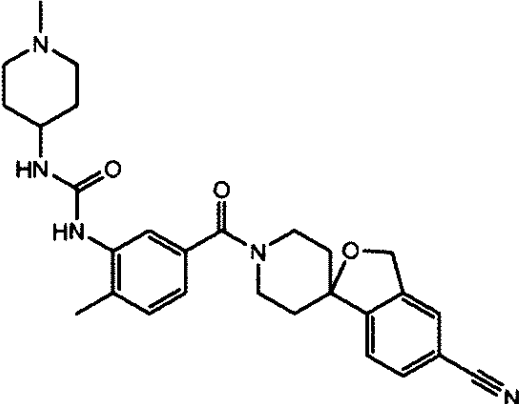
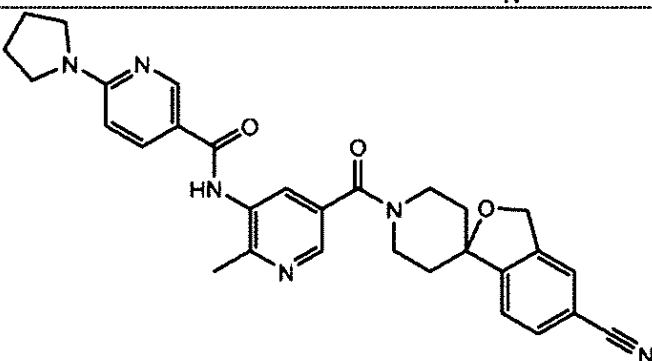
20

30

40

50

【表 1 - 8 0】

363		0.050
364		37.000
365		0.310
366		1.100

10

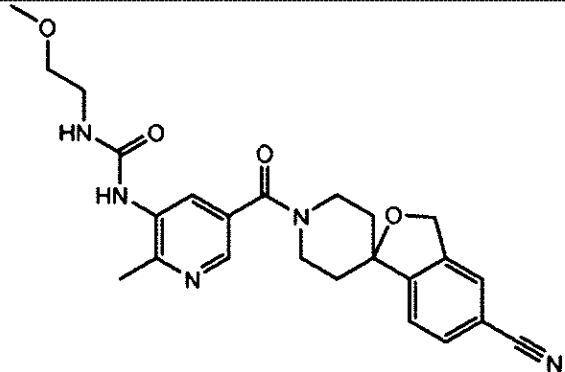
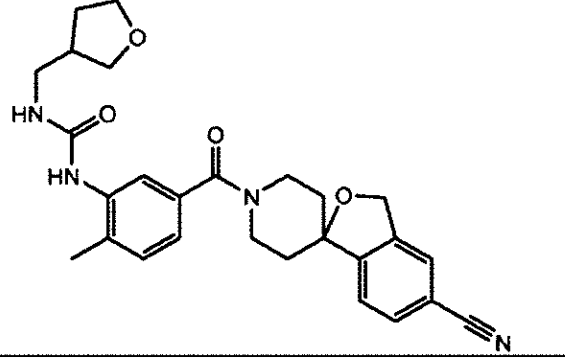
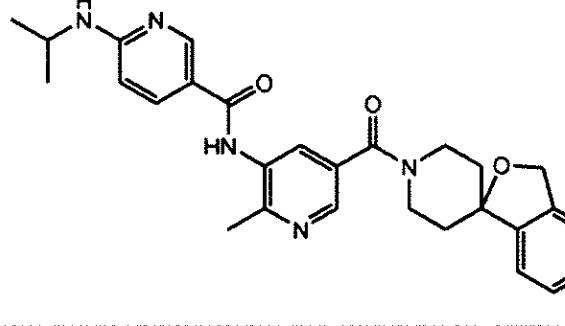
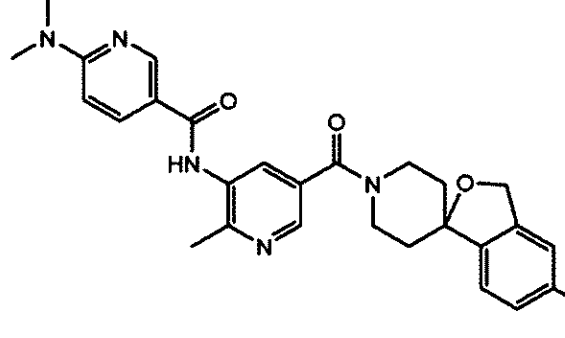
20

30

40

50

【表 1 - 8 1】

367		
368		0.310
369		7.150
370		

10

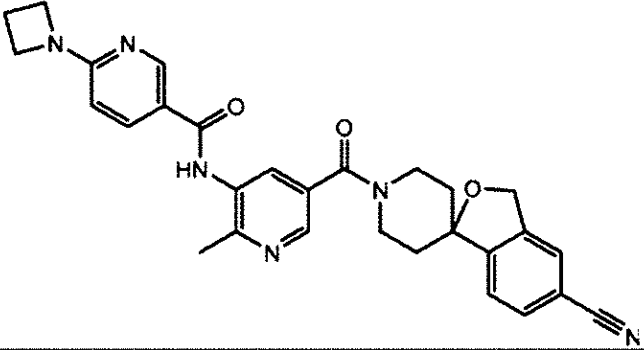
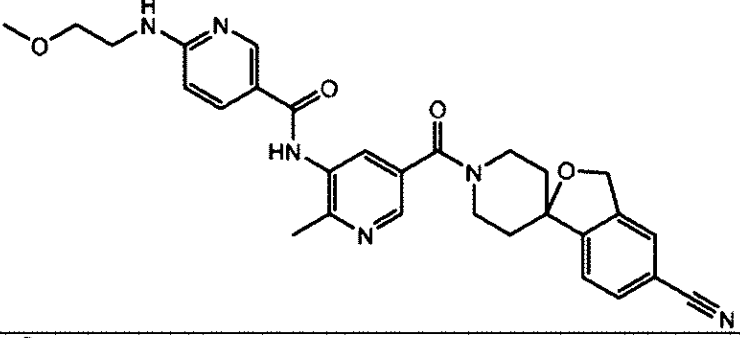
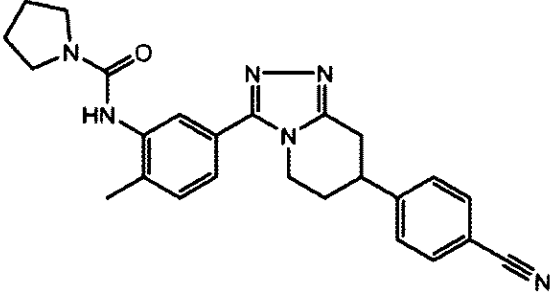
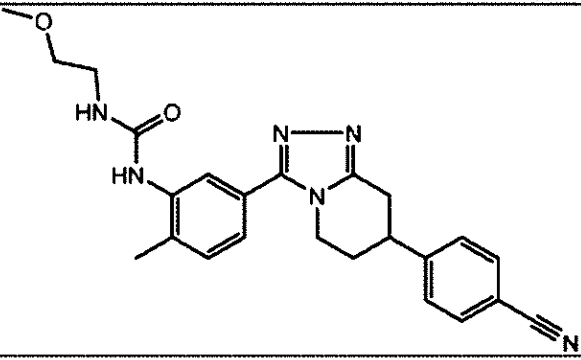
20

30

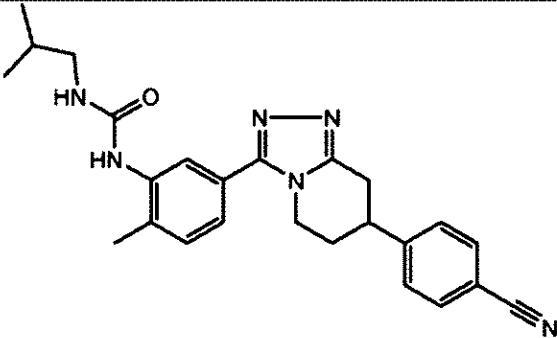
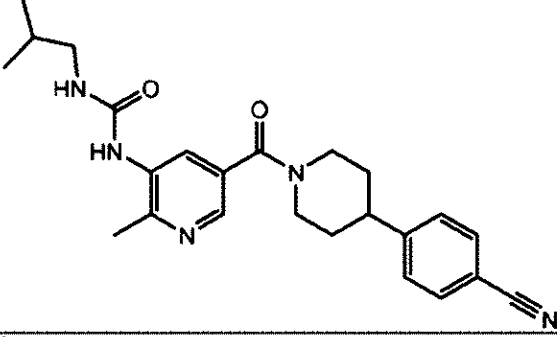
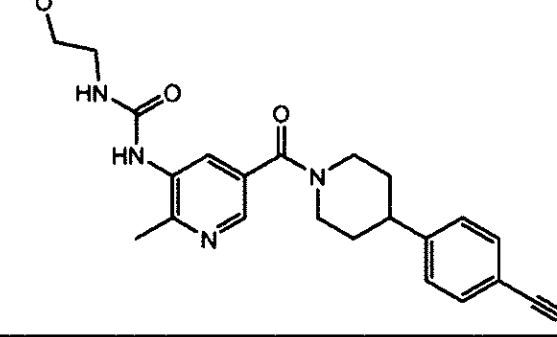
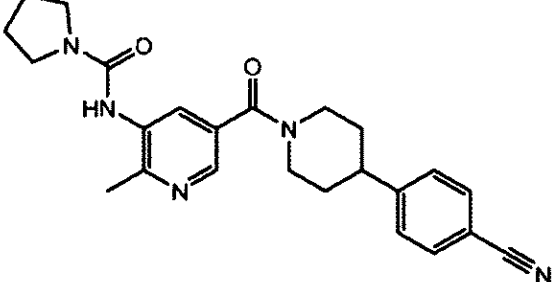
40

50

【表 1 - 8 2】

371		
372		
373		>50
374		3.580

【表 1 - 8 3】

375		6.360
376		6.070
377		2.550
378		

10

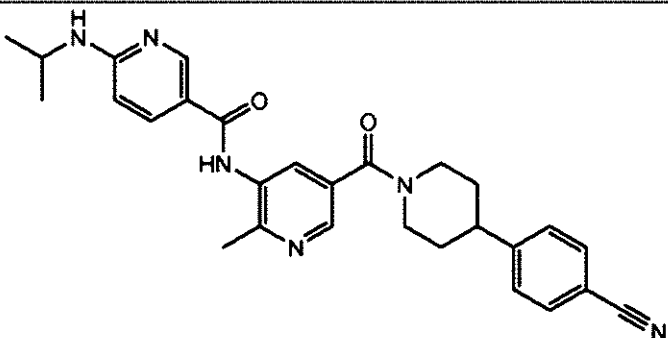
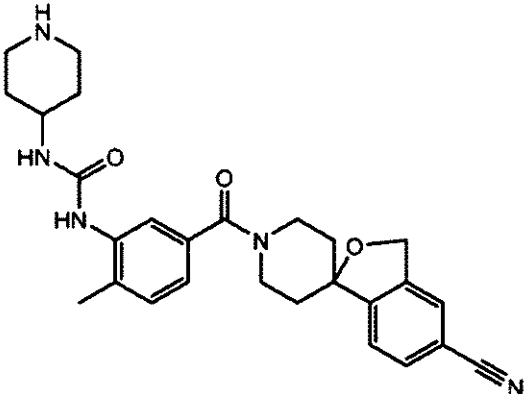
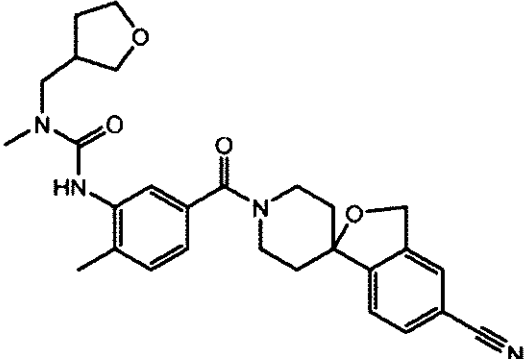
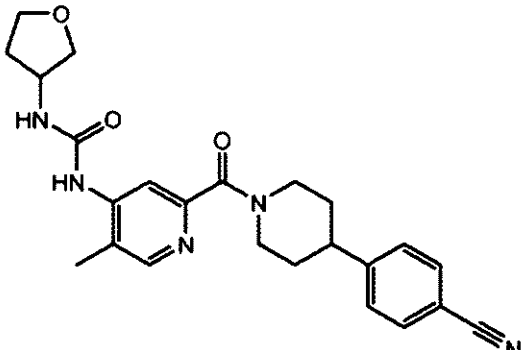
20

30

40

50

【表 1 - 8 4】

379		0.705
380		0.420
381		>50
382		>50

10

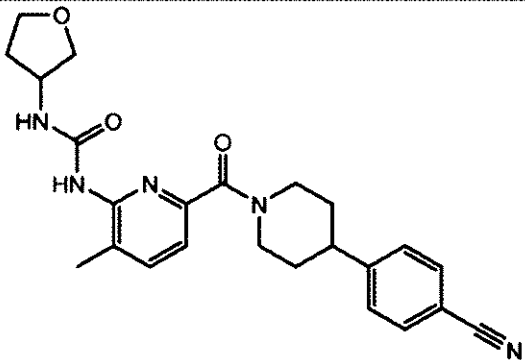
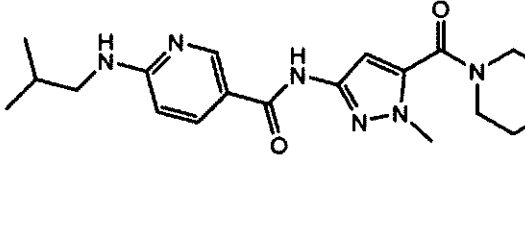
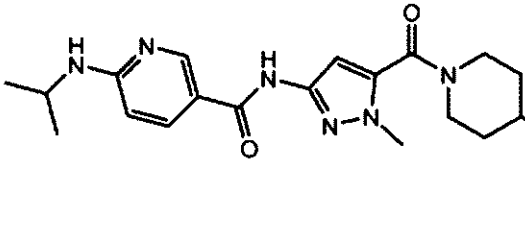
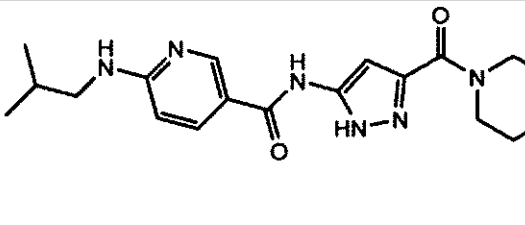
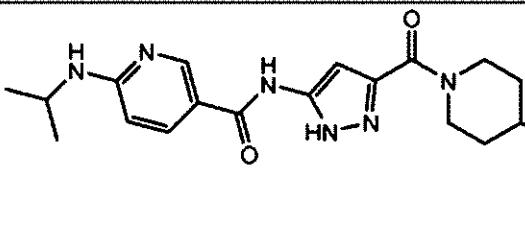
20

30

40

50

【表 1 - 8 5】

383		>50
384		>50
385		8.867
386		
387		>50

10

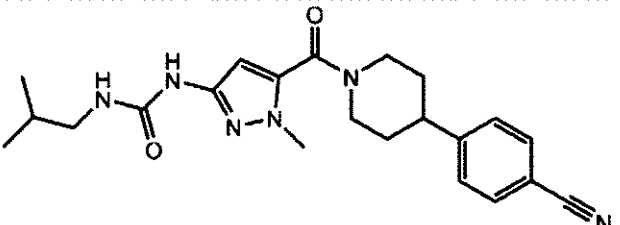
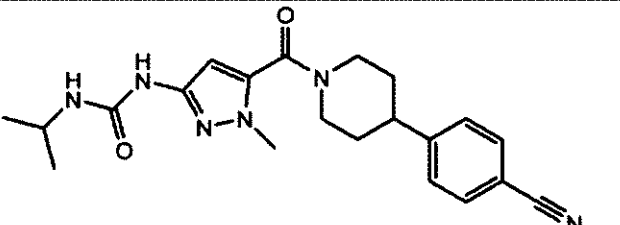
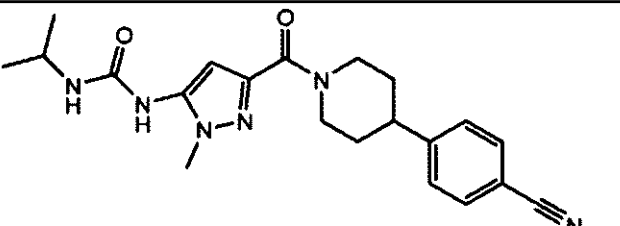
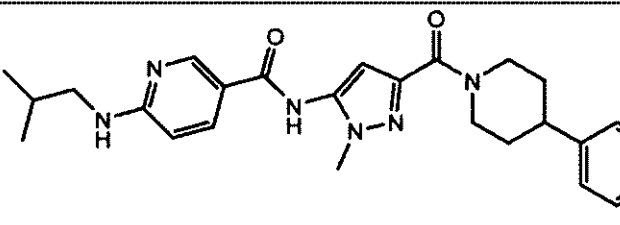
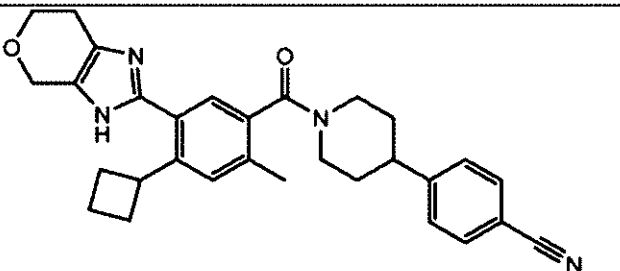
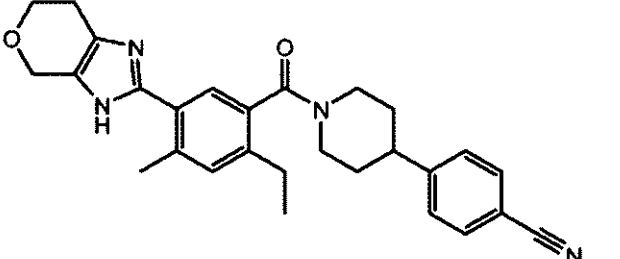
20

30

40

50

【表 1 - 8 6】

388		13.380
389		16.600
390		>50
391		>50
392		0.025
393		0.065

10

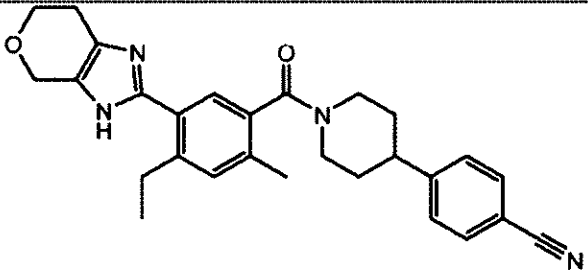
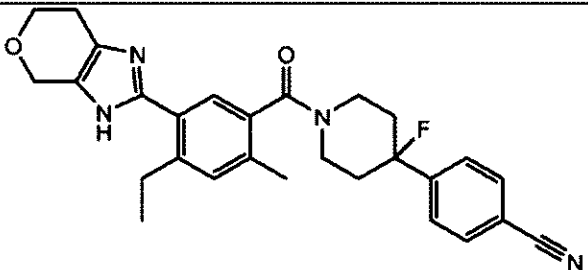
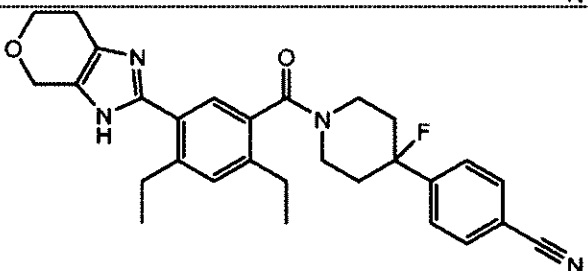
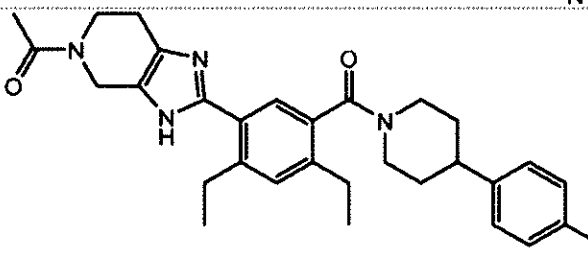
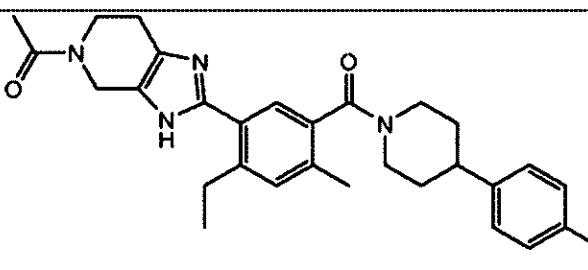
20

30

40

50

【表 1 - 8 7】

394		0.135
395		0.260
396		0.050
397		0.040
398		0.035

10

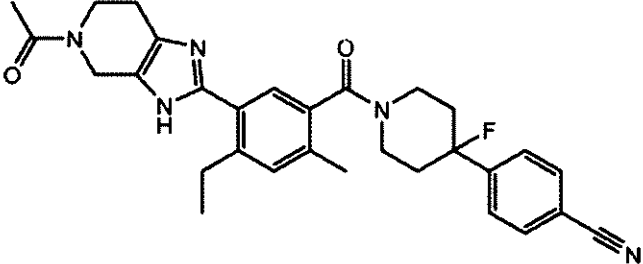
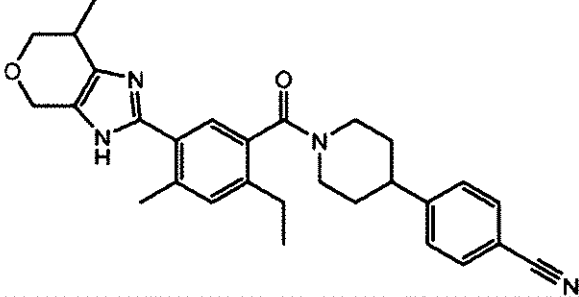
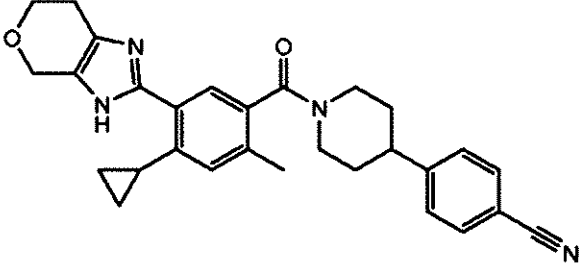
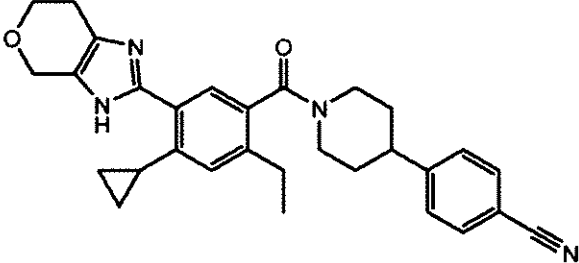
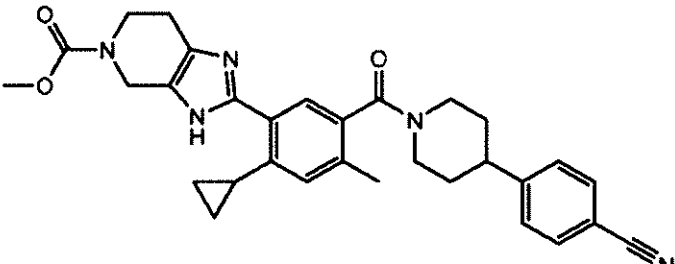
20

30

40

50

【表 1 - 8 8】

399		0.030
400		0.260
401		0.065
402		0.077
403		0.045

10

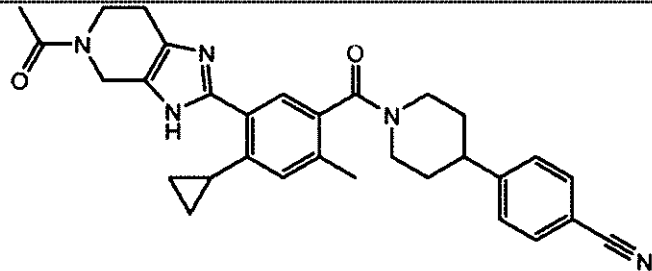
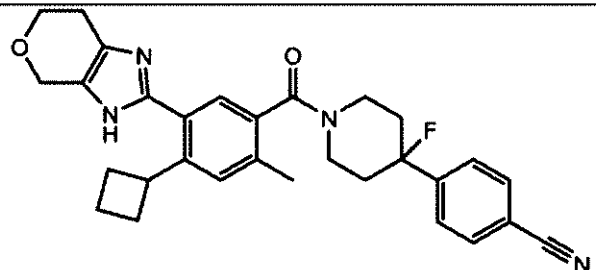
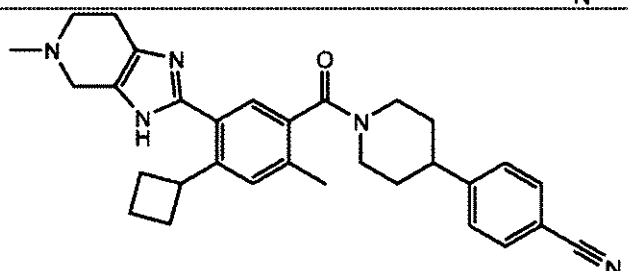
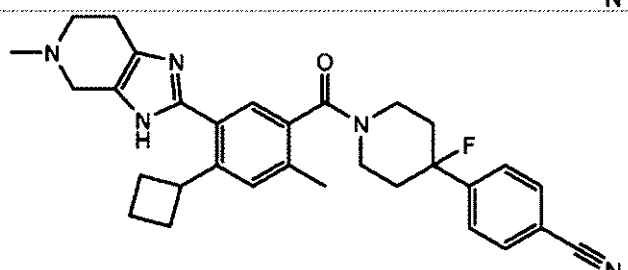
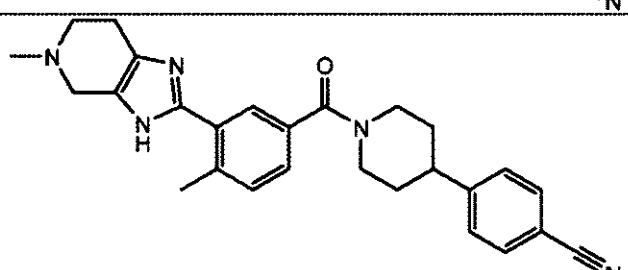
20

30

40

50

【表 1 - 8 9】

404		0.040
405		0.010
406		0.020
407		0.040
408		0.145

10

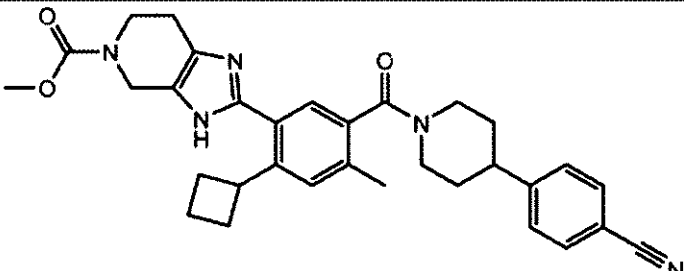
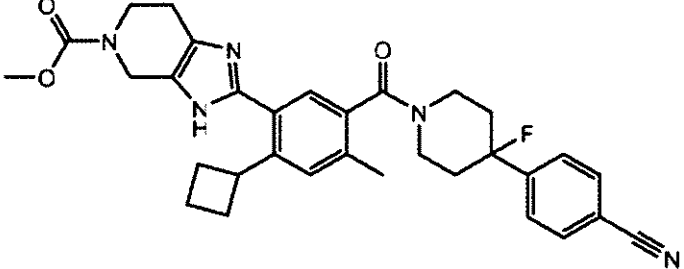
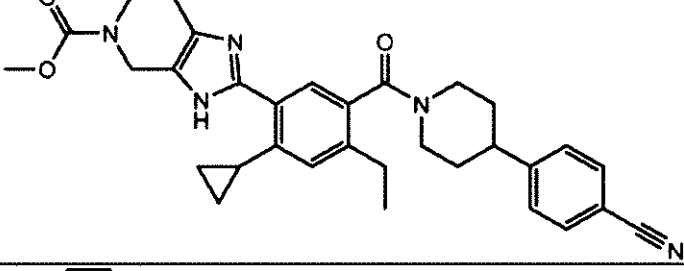
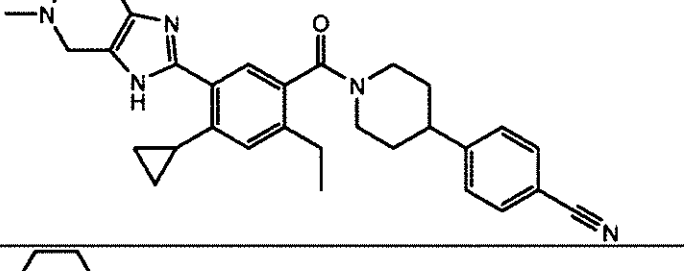
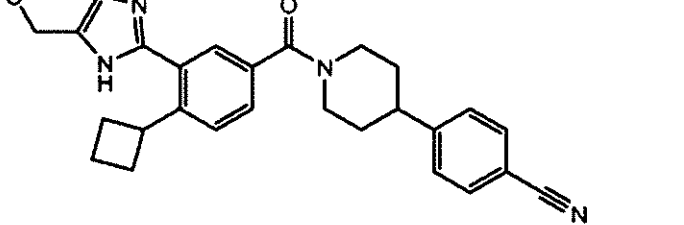
20

30

40

50

【表 1 - 9 0】

409		0.020
410		0.010
411		0.035
412		0.035
413		0.065

10

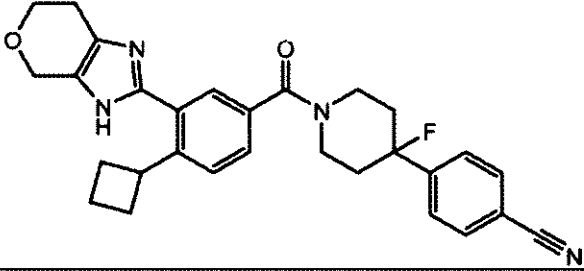
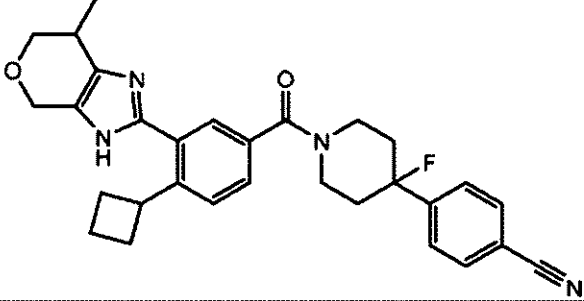
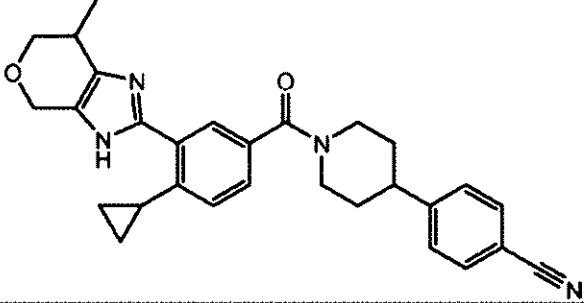
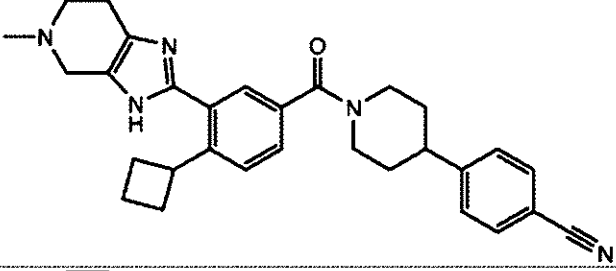
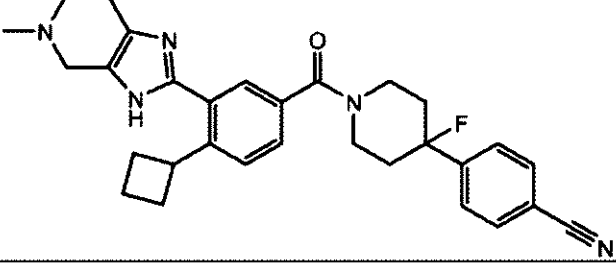
20

30

40

50

【表 1 - 9 1】

414		0.033
415		0.040
416		0.055
417		0.020
418		0.050

10

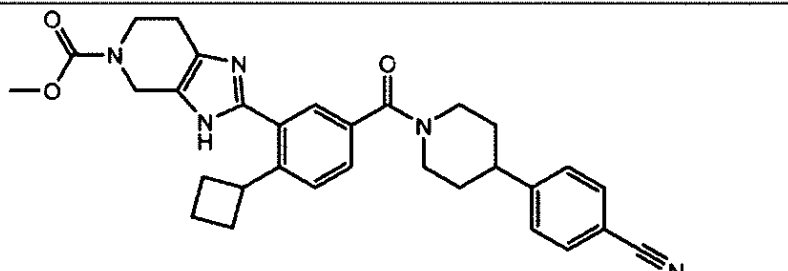
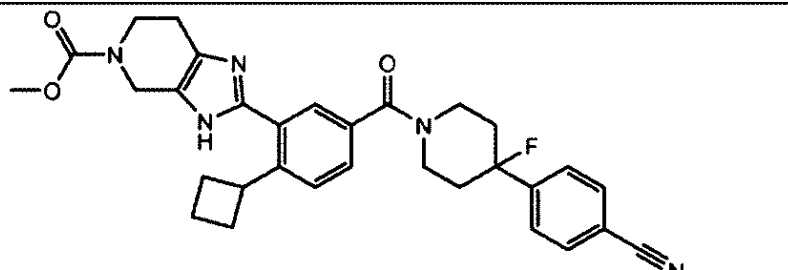
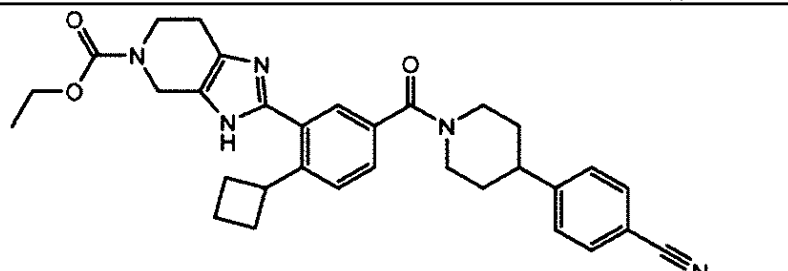
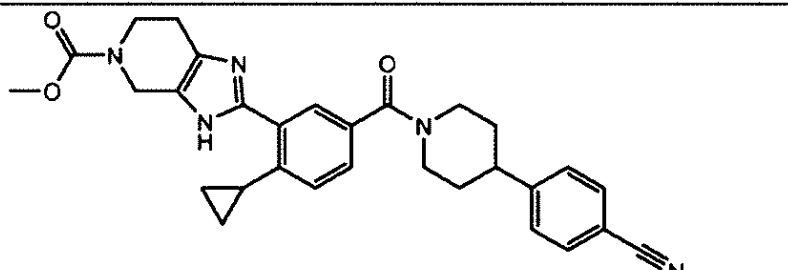
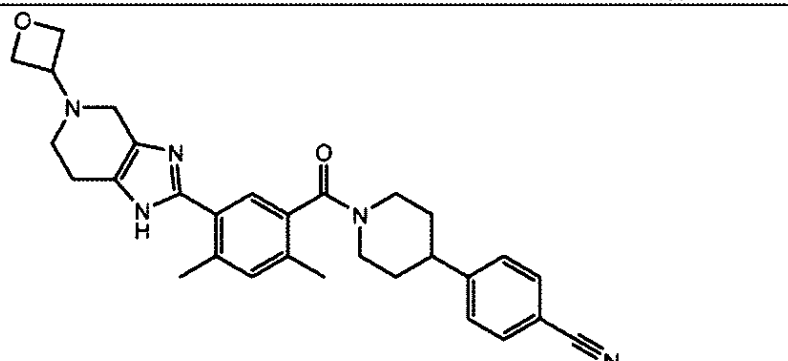
20

30

40

50

【表 1 - 9 2】

419		0.010
420		0.020
421		0.050
422		0.020
423		0.175

10

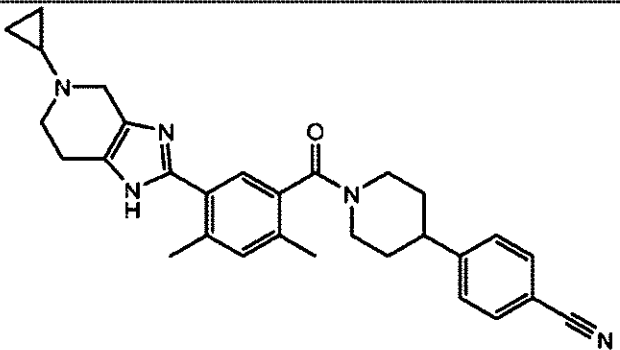
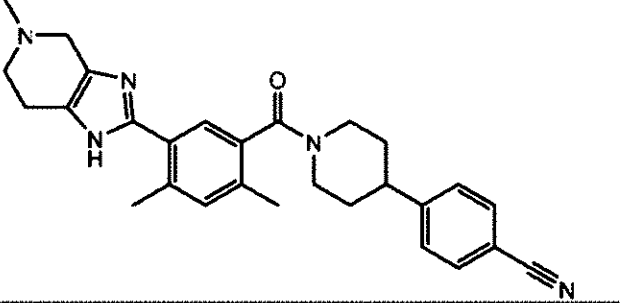
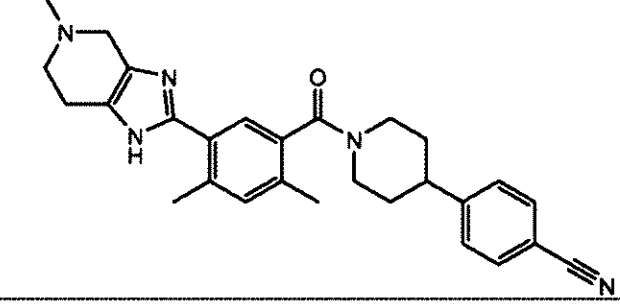
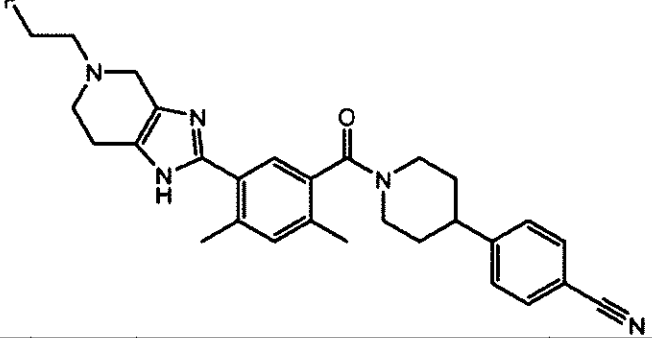
20

30

40

50

【表 1 - 9 3】

424		0.165
425		0.075
426		0.060
427		0.080

10

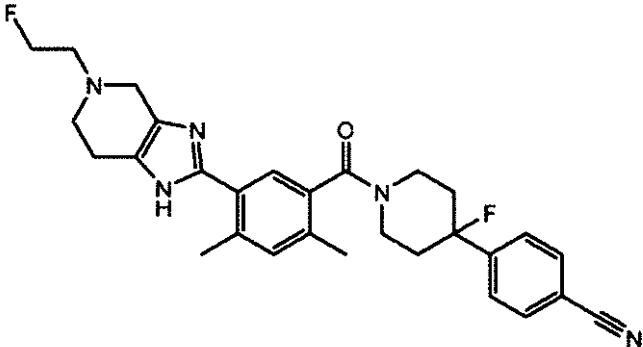
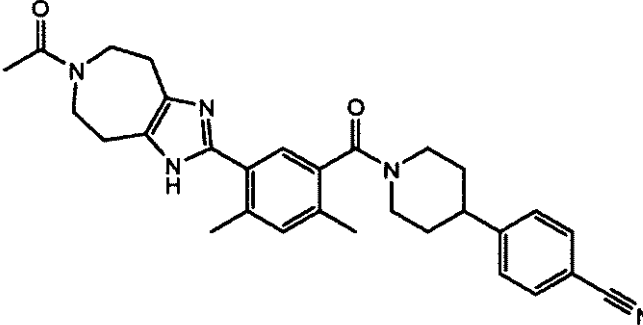
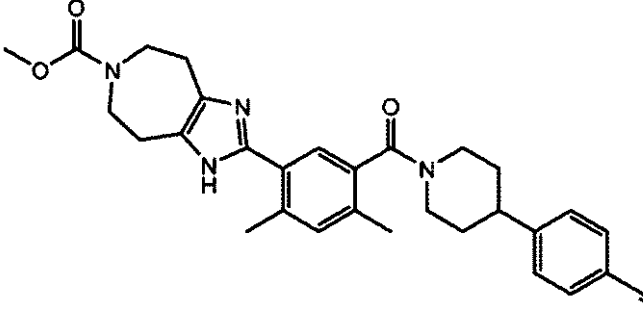
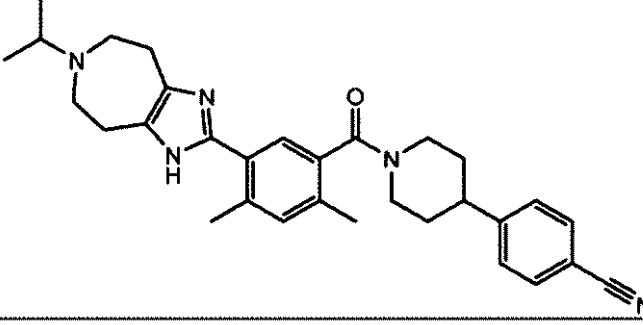
20

30

40

50

【表 1 - 9 4】

428		0.040
429		0.060
430		0.035
431		0.025

10

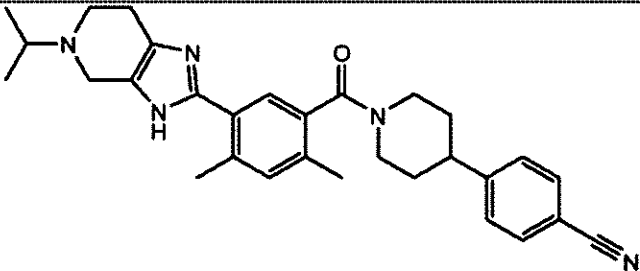
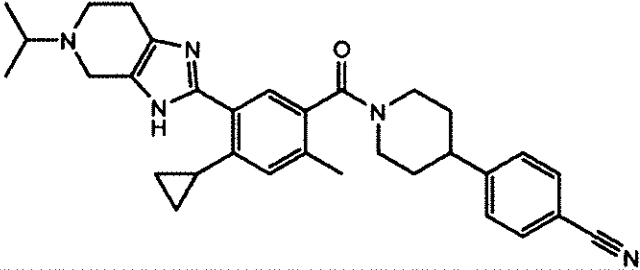
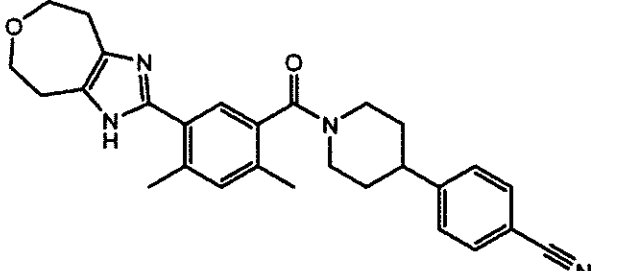
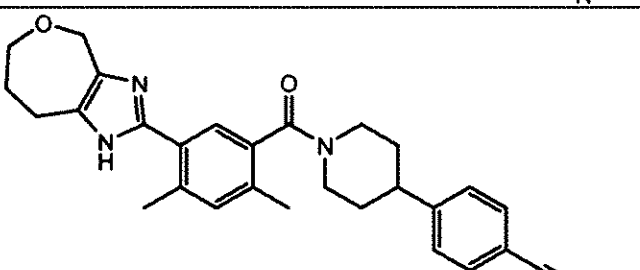
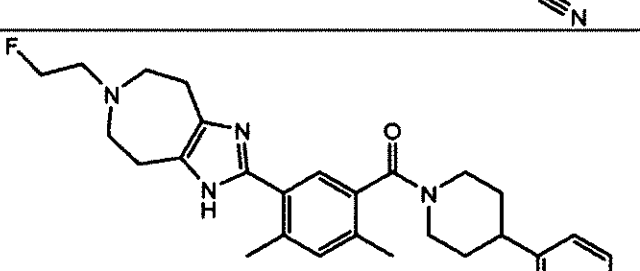
20

30

40

50

【表 1 - 9 5】

432		0.065
433		0.040
434		0.470
435		0.365
436		0.040

10

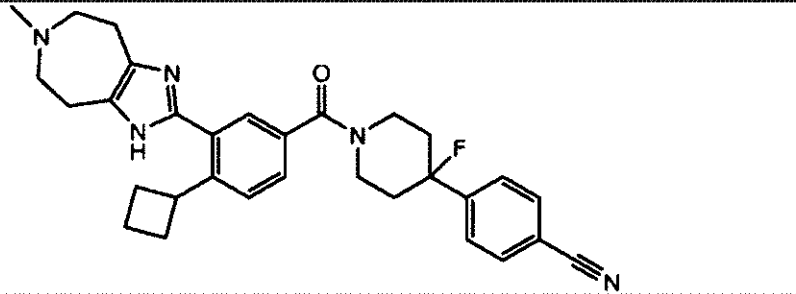
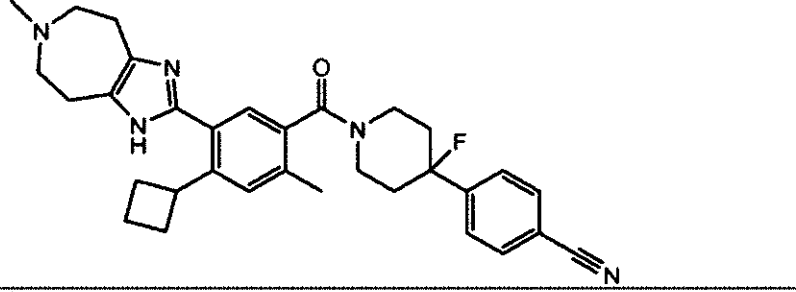
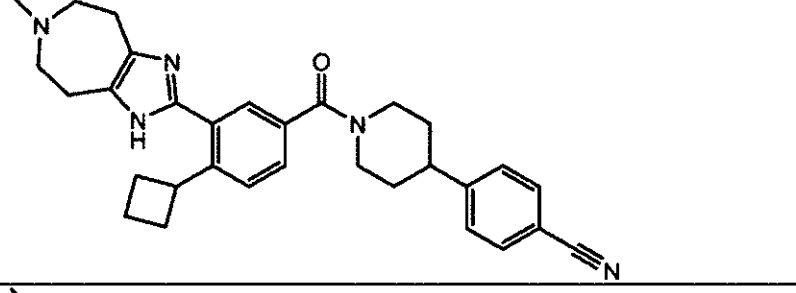
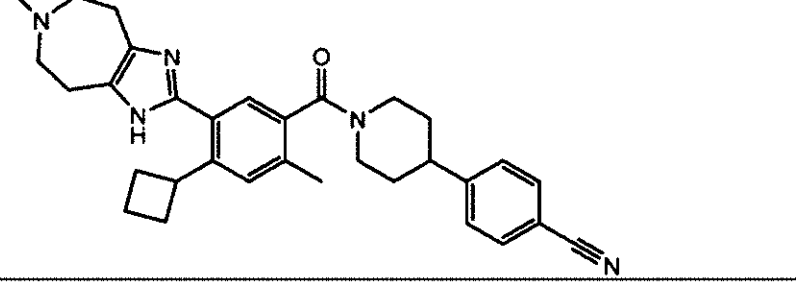
20

30

40

50

【表 1 - 9 6】

437		0.050
438		0.060
439		0.110
440		0.050

10

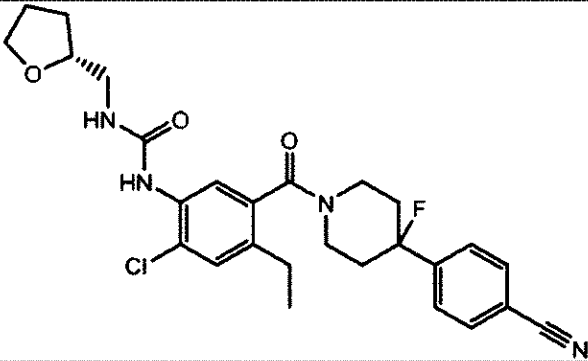
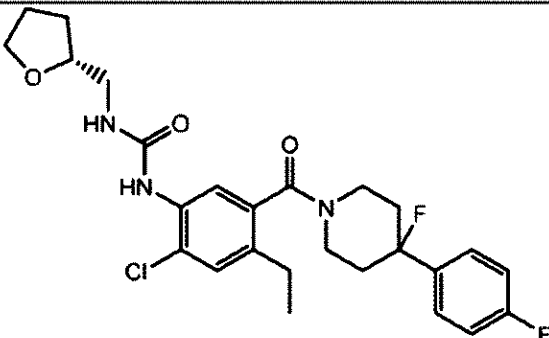
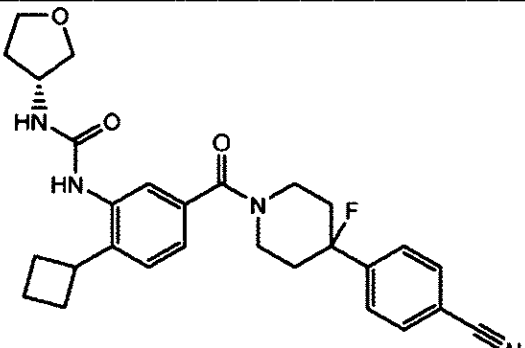
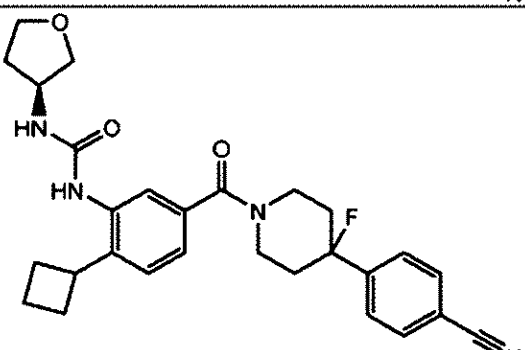
20

30

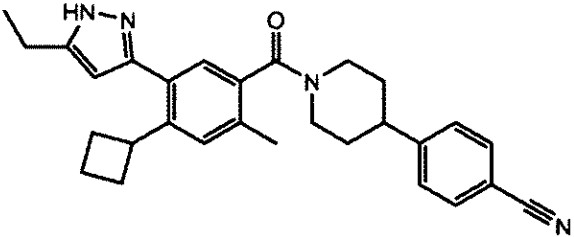
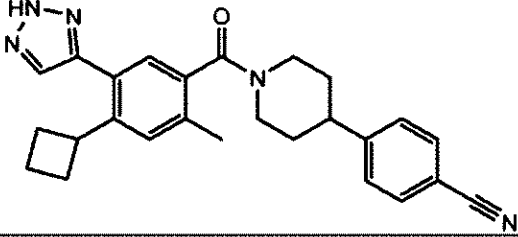
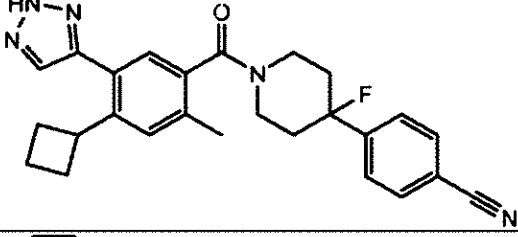
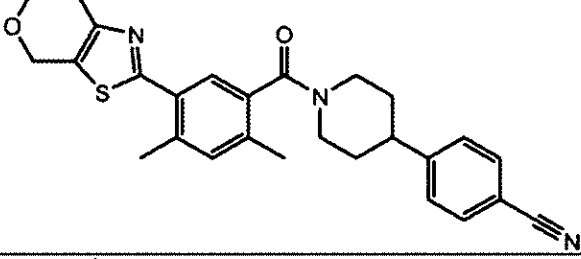
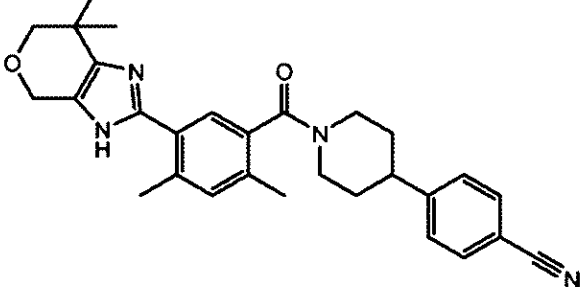
40

50

【表 1 - 9 7】

441		0.140
442		12.480
443		0.060
444		0.040

【表 1 - 9 8】

445		0.490
446		0.390
447		
448		10.610
449		0.135

10

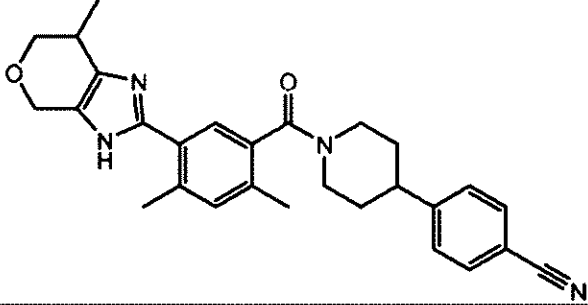
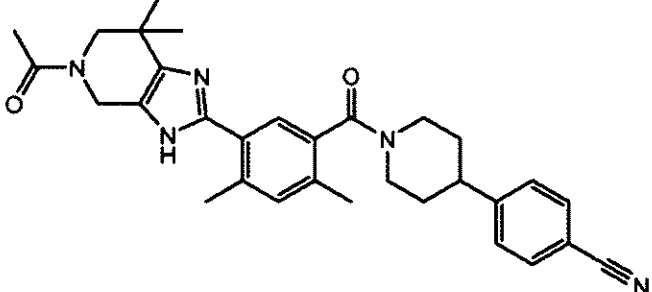
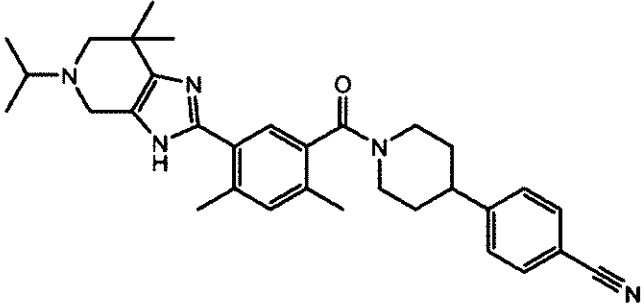
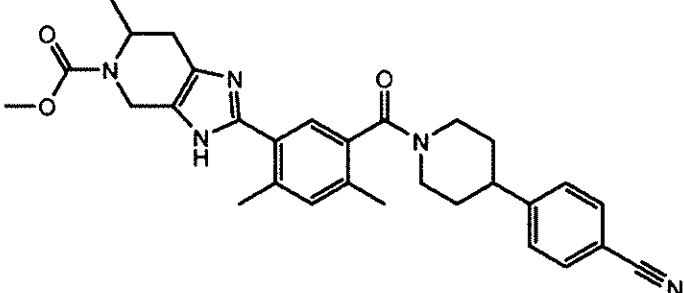
20

30

40

50

【表 1 - 9 9】

450		0.105
451		0.070
452		0.130
453		0.070

10

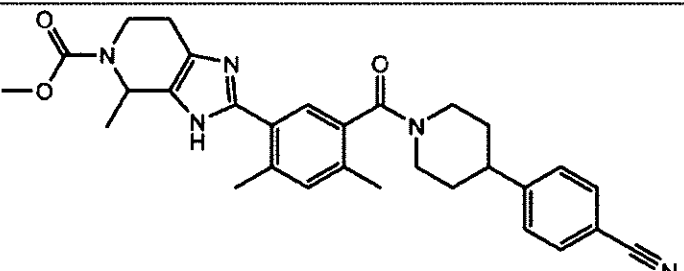
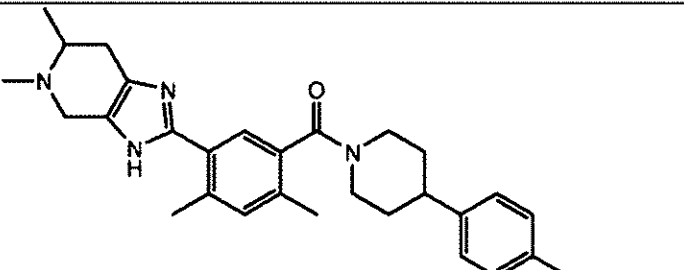
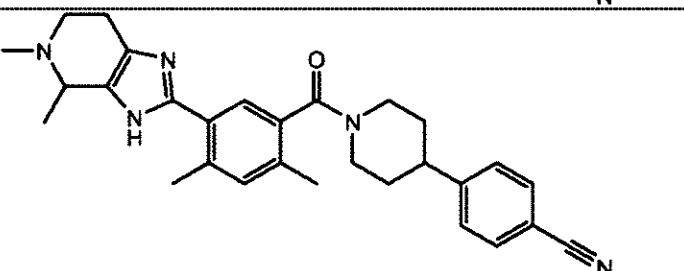
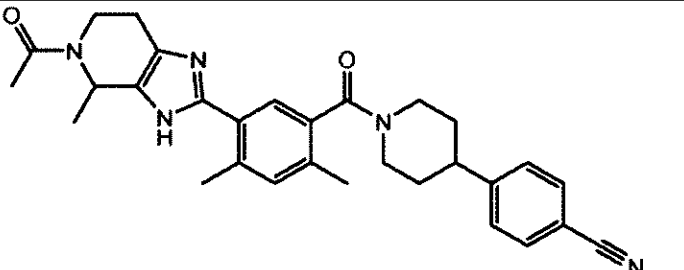
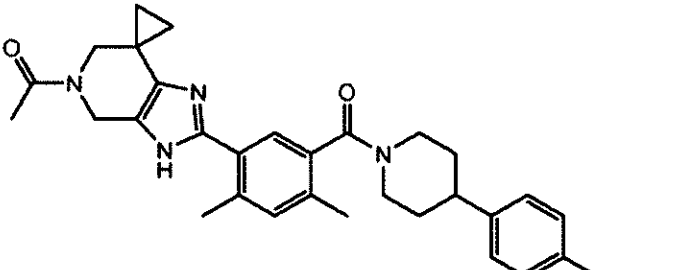
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 0】

454		0.077
455		0.130
456		0.135
457		0.080
458		0.130

10

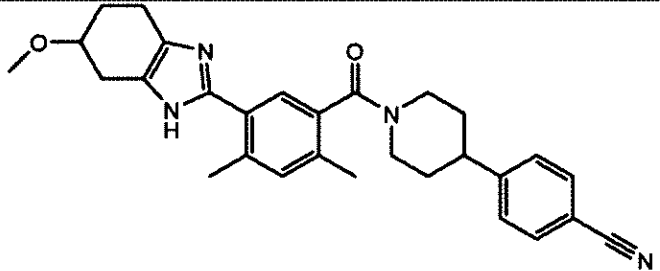
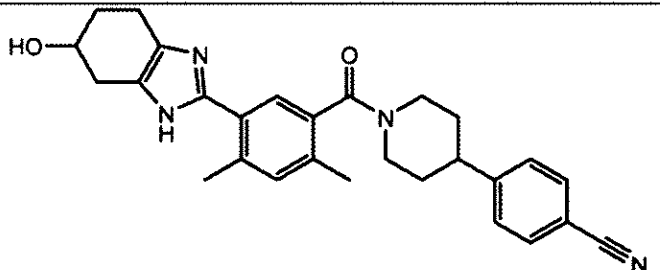
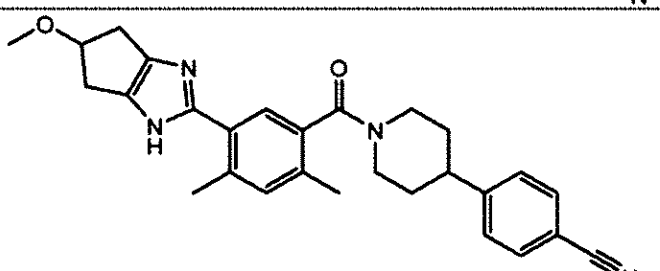
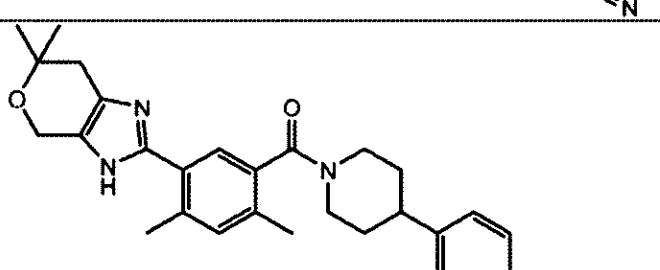
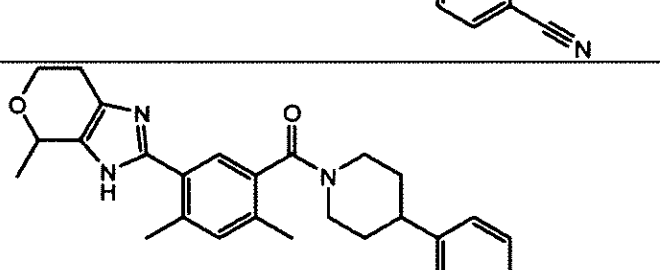
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 1】

459		0.310
460		0.090
461		0.105
462		0.780
463		0.440

10

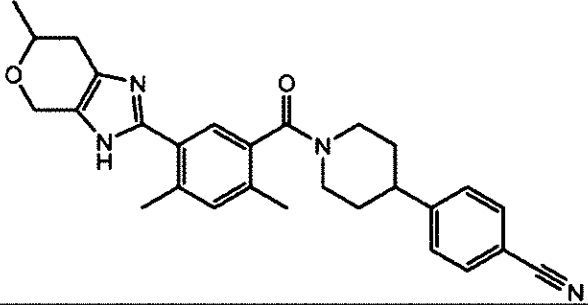
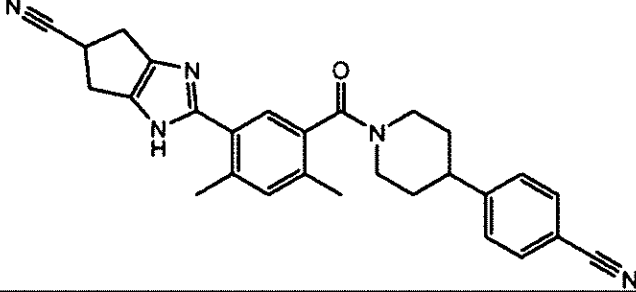
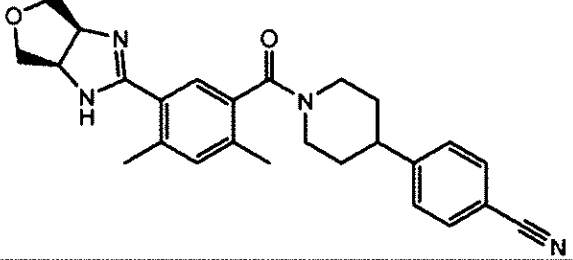
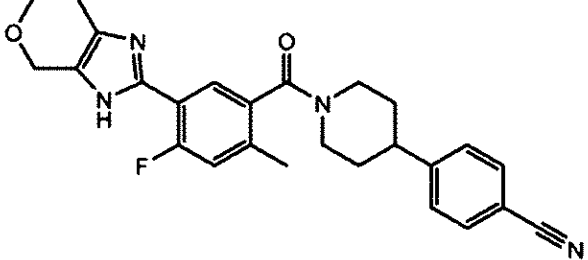
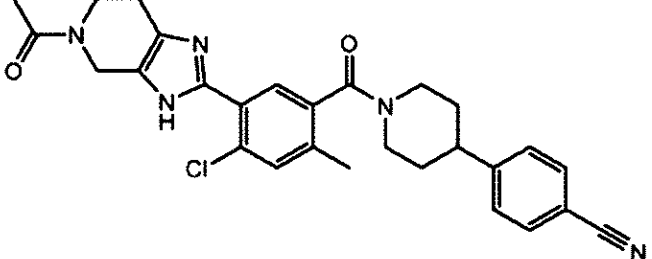
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 2】

464		0.065
465		0.050
466		34.670
467		1.810
468		0.170

10

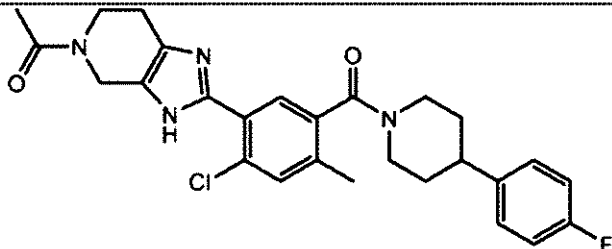
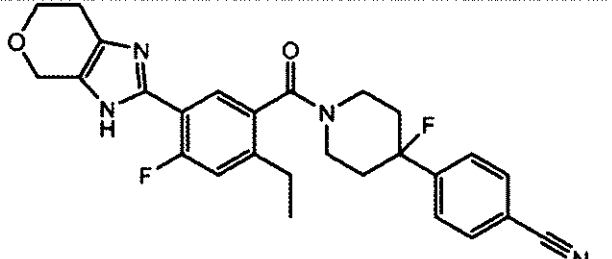
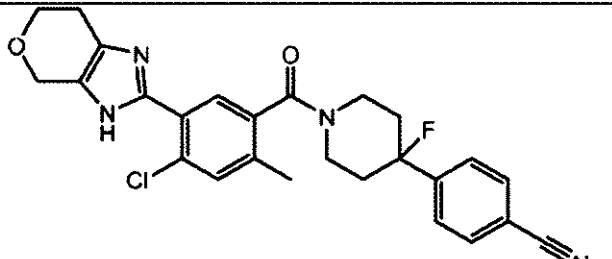
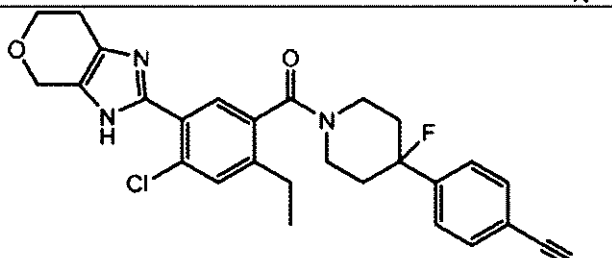
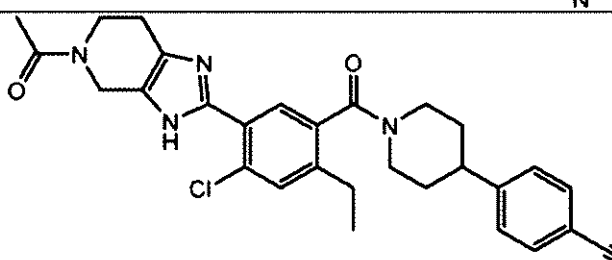
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 3】

469		2.100
470		1.130
471		0.450
472		0.230
473		0.110

10

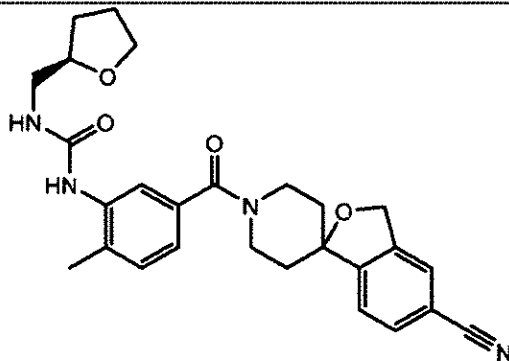
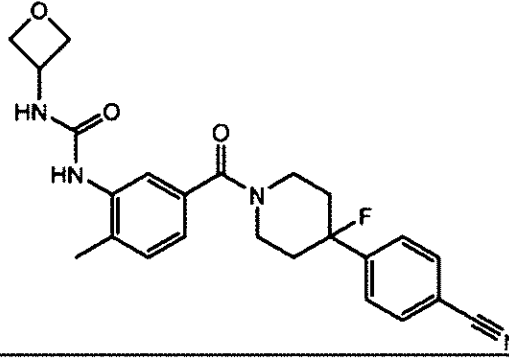
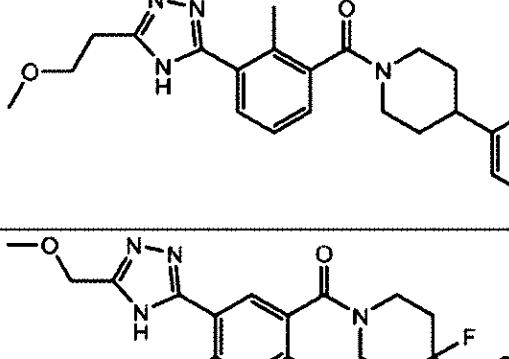
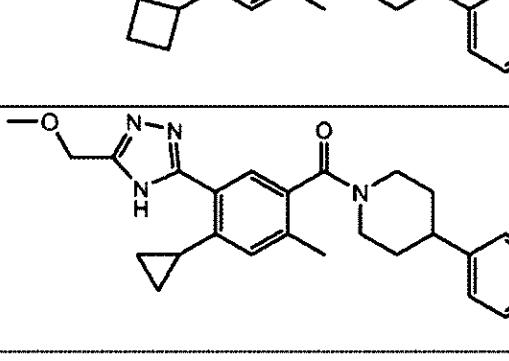
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 4】

474		0.180
475		0.050
476		>50
477		0.130
478		0.420

10

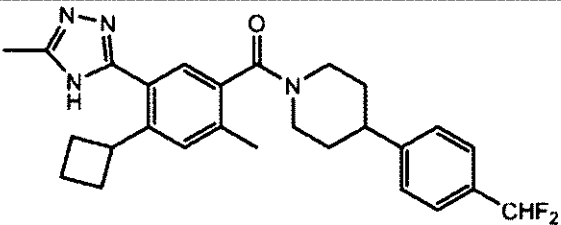
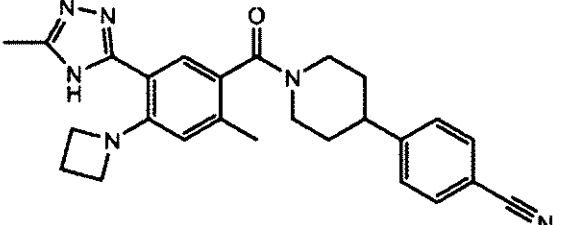
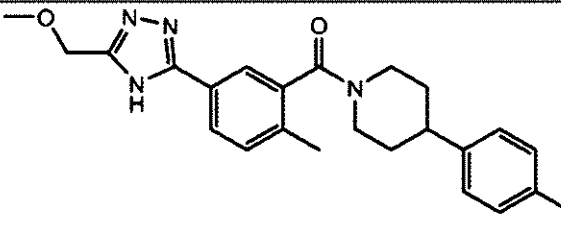
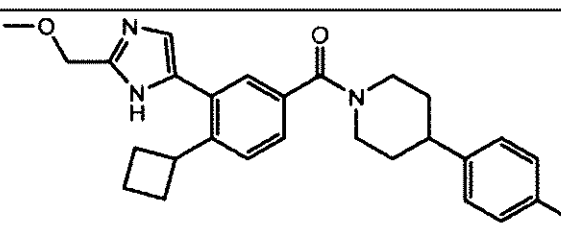
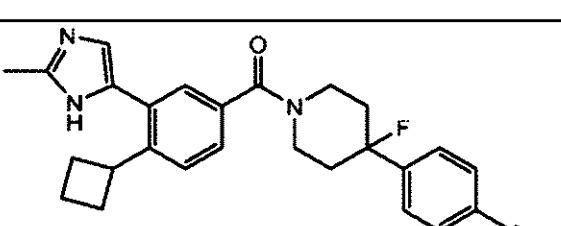
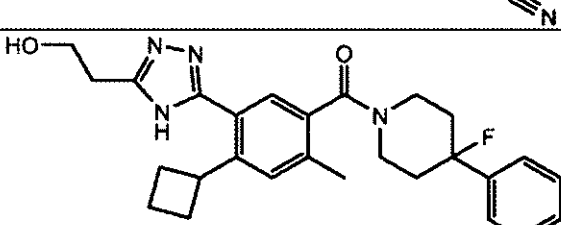
20

30

40

50

【表 1 - 105】

479		0.110
480		0.180
481		21.240
482		0.240
483		0.100
484		0.070

10

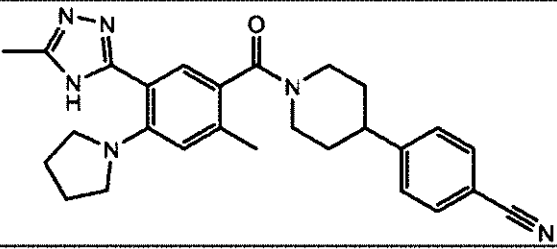
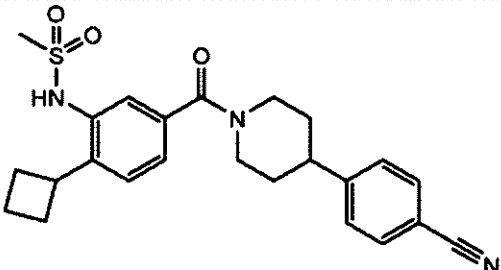
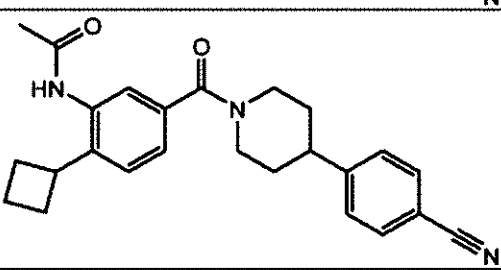
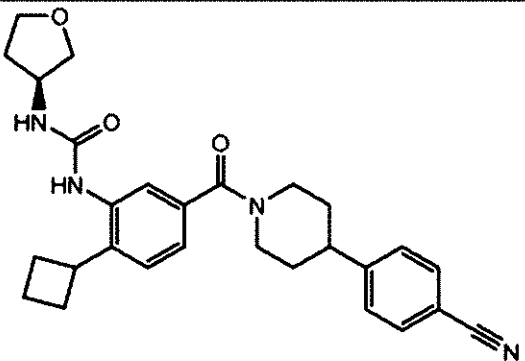
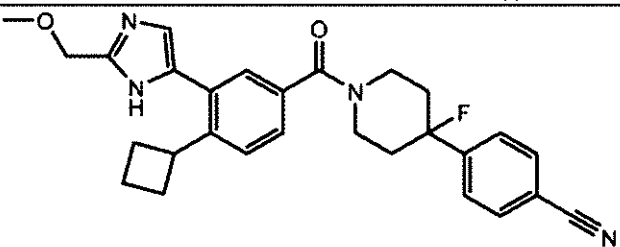
20

30

40

50

【表 1 - 1 0 6】

485		0.130
486		0.540
487		0.380
488		0.030
489		0.180

10

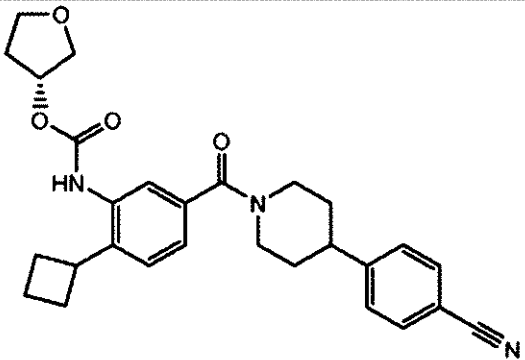
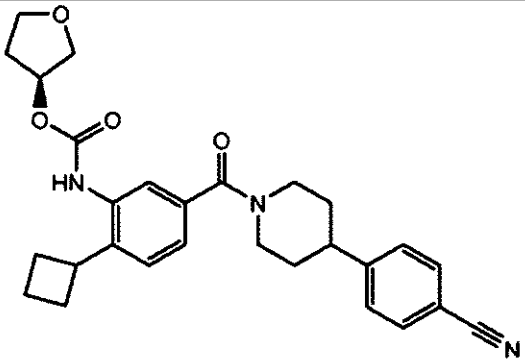
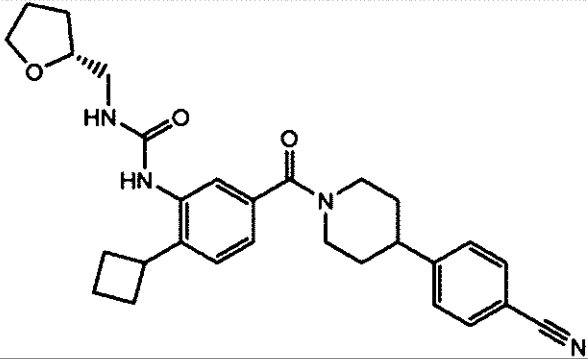
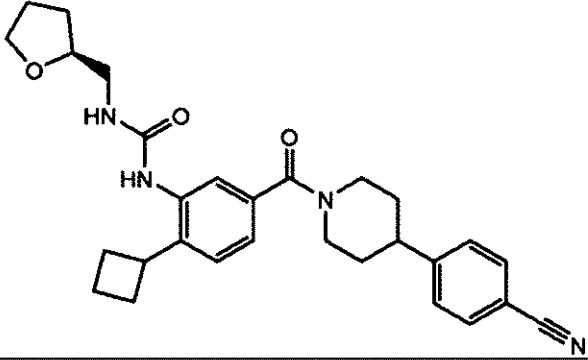
20

30

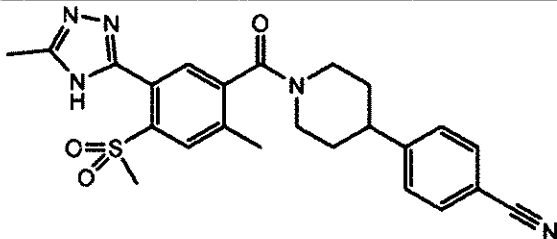
40

50

【表 1 - 1 0 7】

490		0.090
491		0.070
492		0.030
493		0.090

【表 1 - 1 0 8】

494		>50

10

20

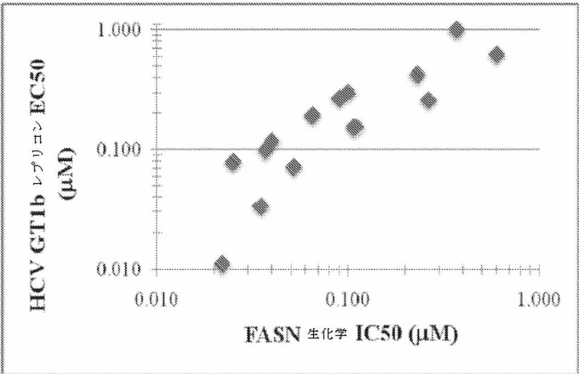
30

40

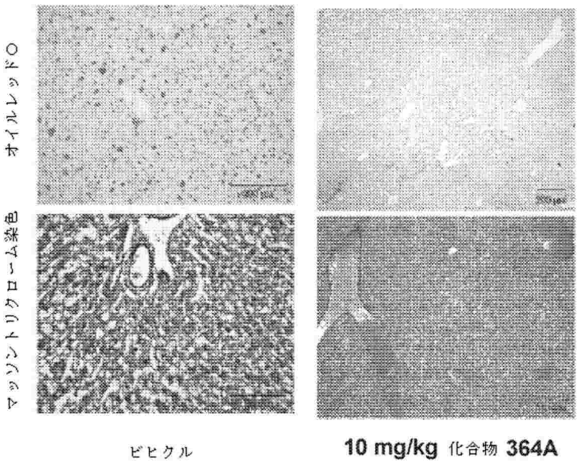
50

【図面】

【図 1】

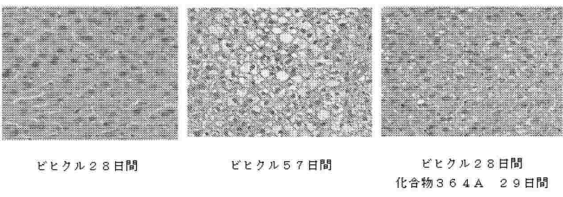


【図 2】

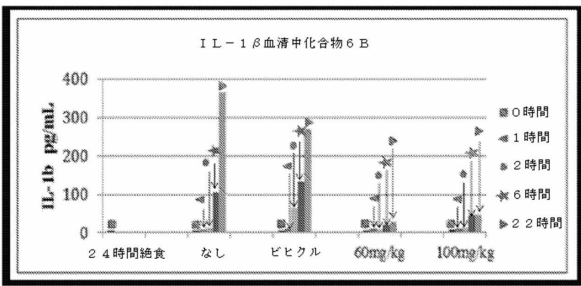


10

【図 3】



【図 4】



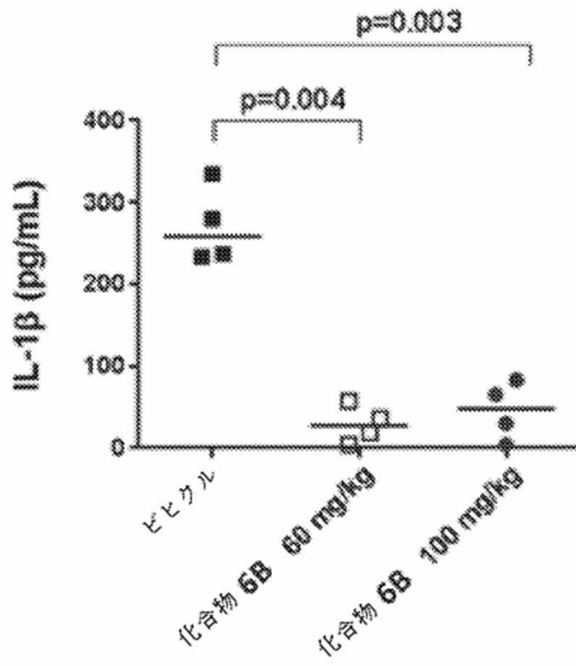
20

30

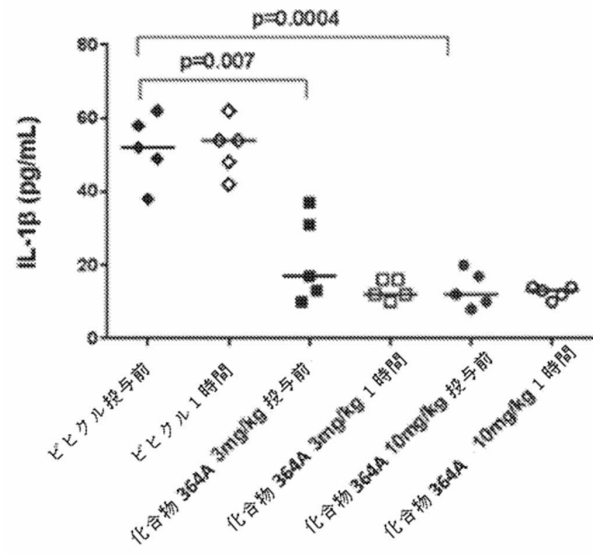
40

50

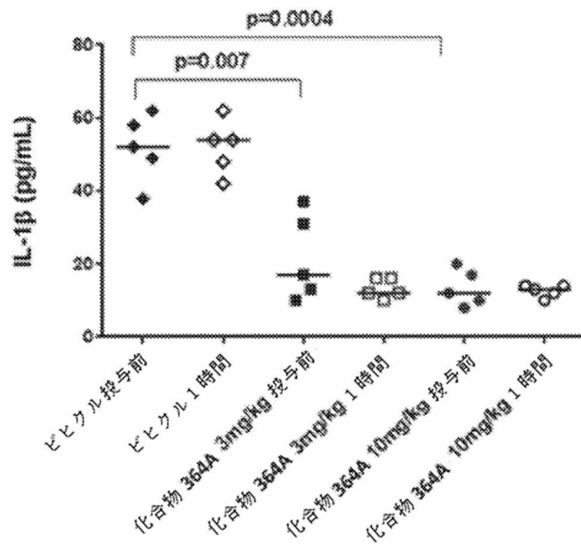
【図 5】

22 時間後の血清中 IL-1 β 

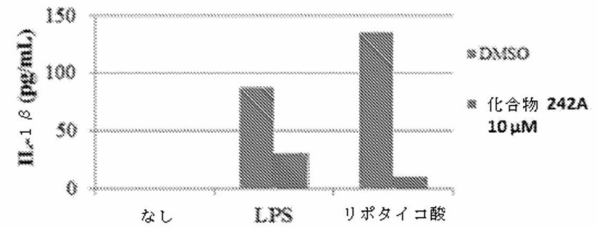
【図 6 A】

14 日目の血清中 IL-1 β
BSB# 1516

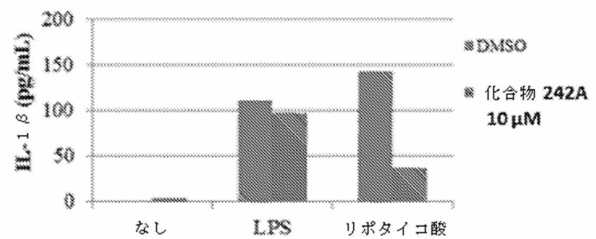
【図 6 B】

14 日目の血清中 IL-1 β
BSB# 1516

【図 7】

ヒト PBMC
48 時間

A

ヒト単球
48 時間

B

10

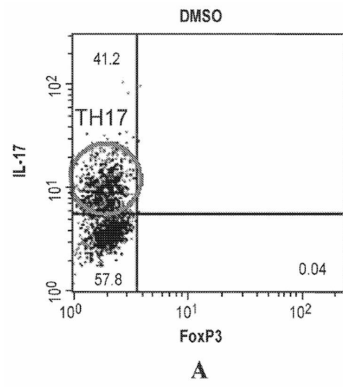
20

30

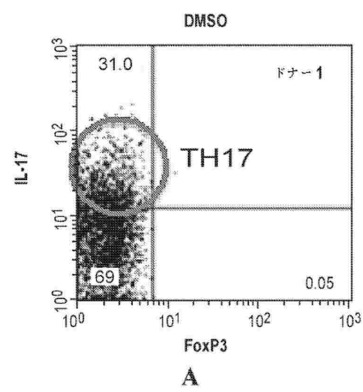
40

50

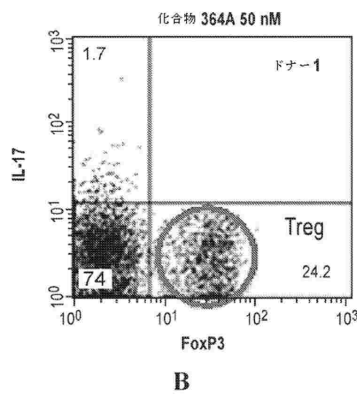
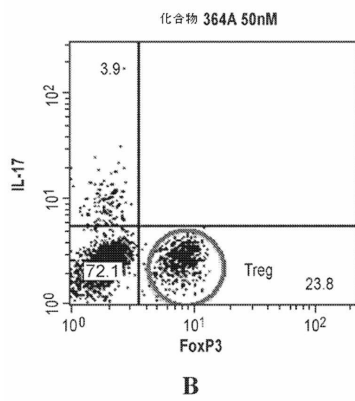
【図 8】



【図 9 A - B】

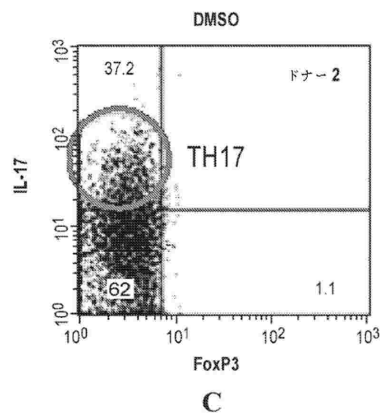


10

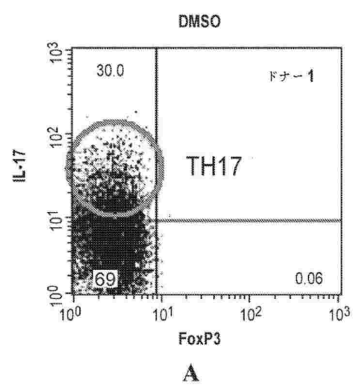


20

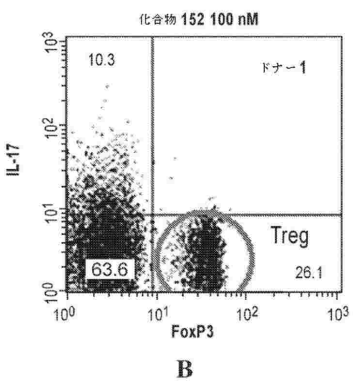
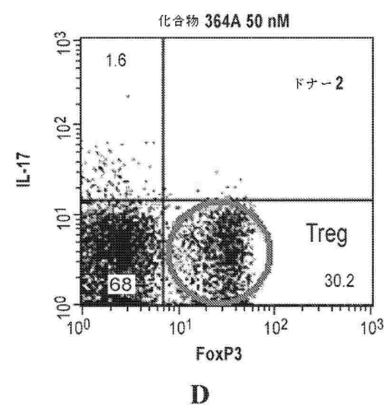
【図 9 C - D】



【図 10 A - B】



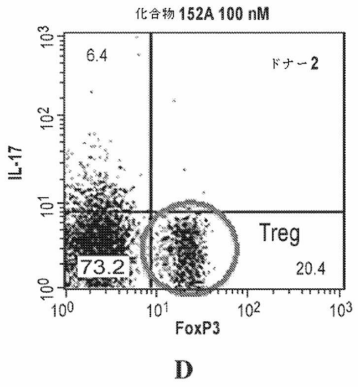
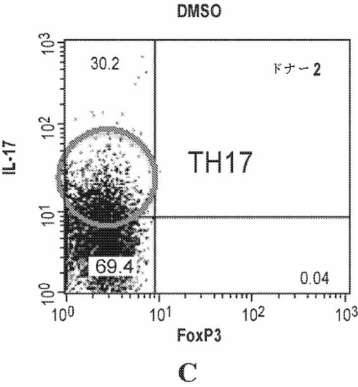
30



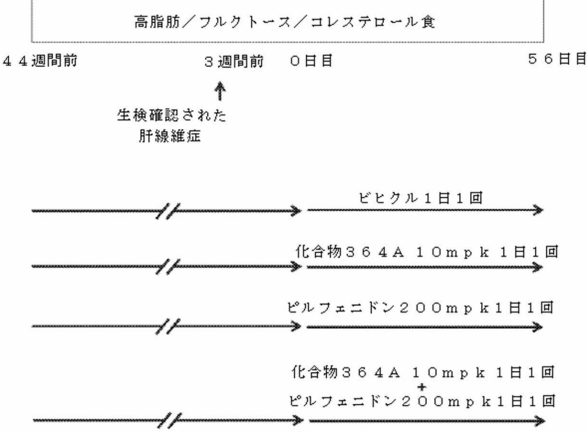
40

50

【図 1 0 C - D】



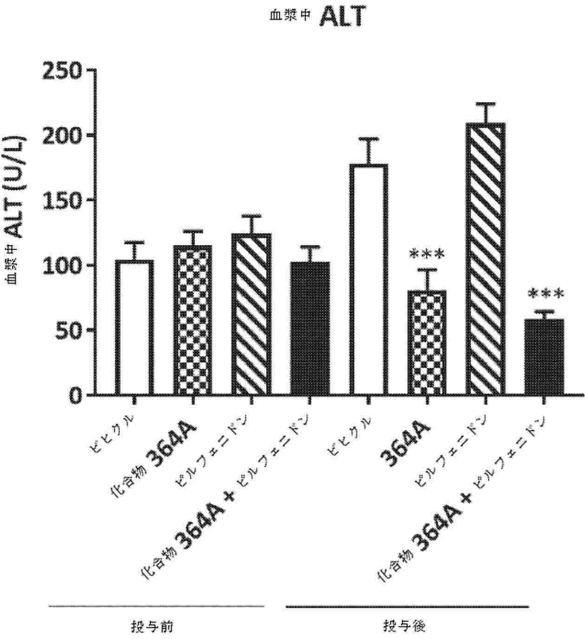
【図 1 1】



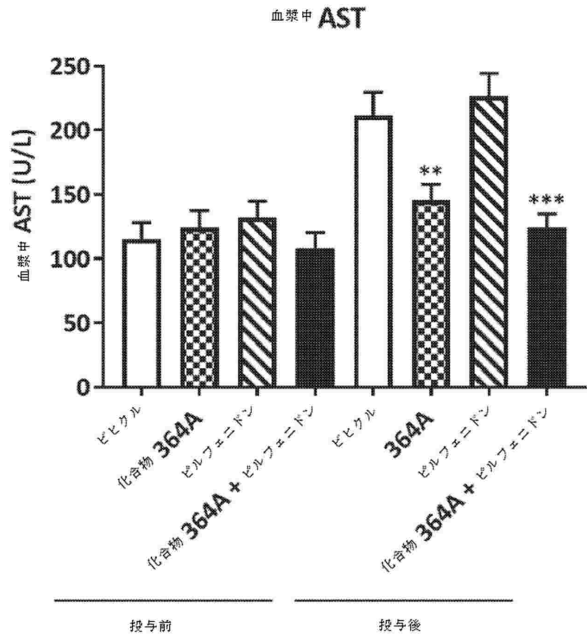
10

20

【図 1 2 A】



【図 1 2 B】

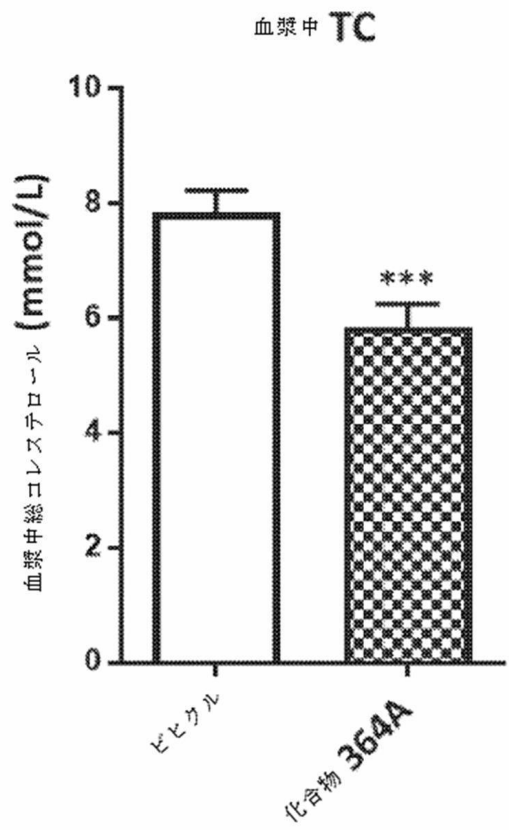


30

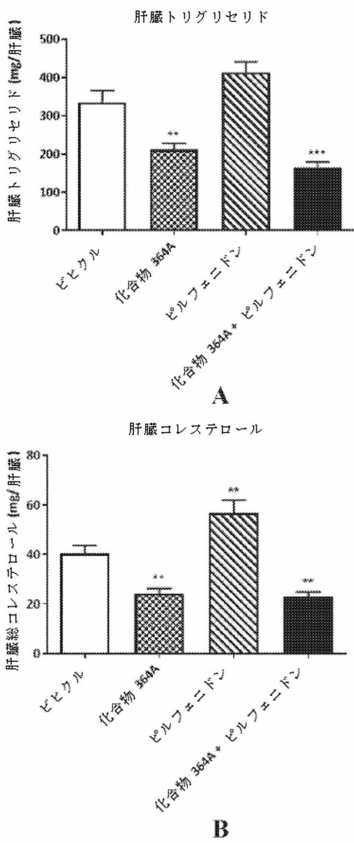
40

50

【図 1 2 C】



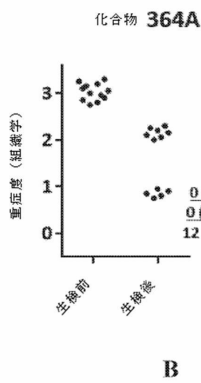
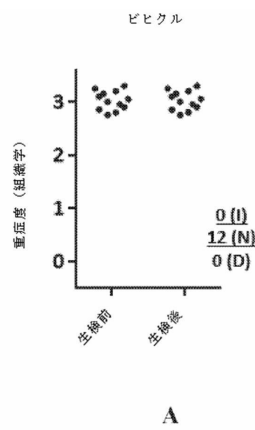
【図 1 3】



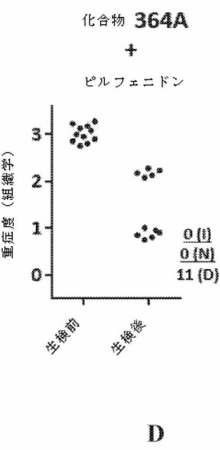
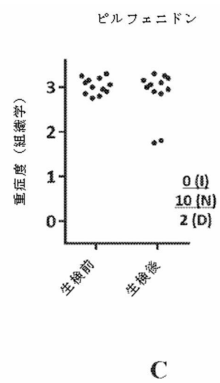
10

20

【図 1 4 A - B】



【図 1 4 C - D】

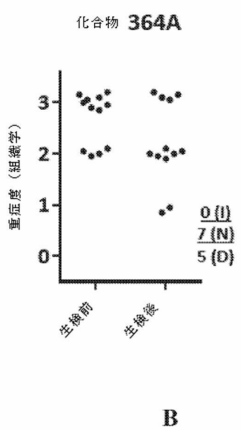
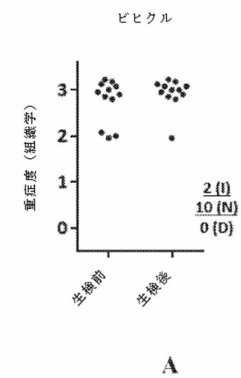


30

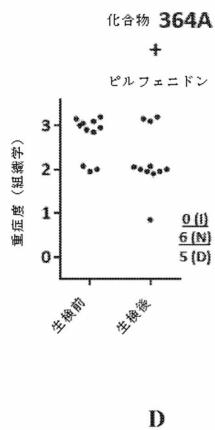
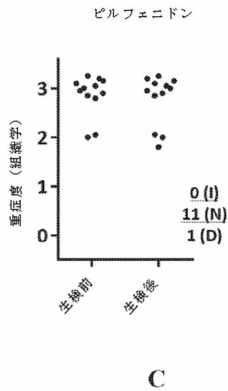
40

50

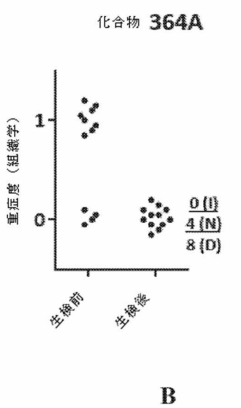
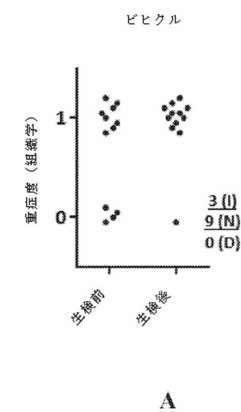
【図 15 A - B】



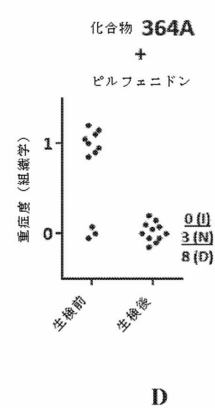
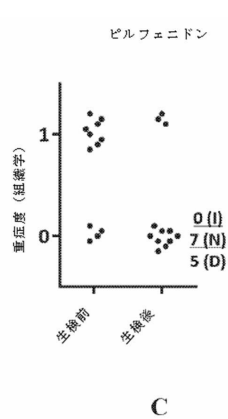
【図 15 C - D】



【図 16 A - B】



【図 16 C - D】



10

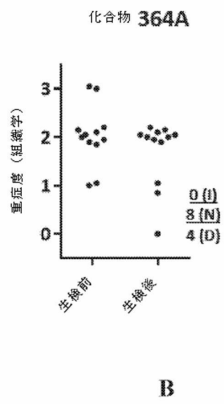
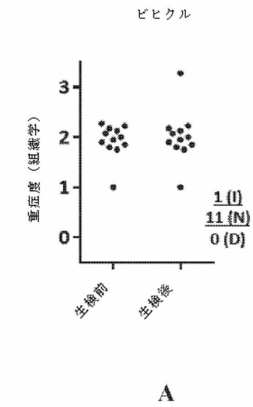
20

30

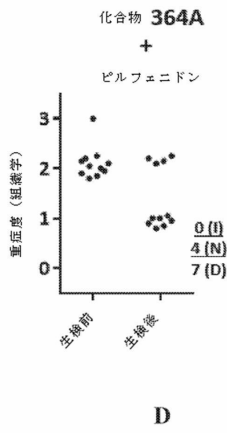
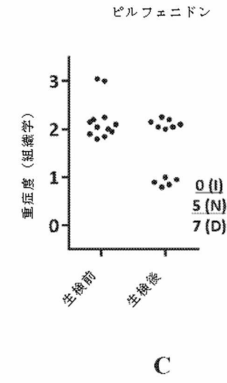
40

50

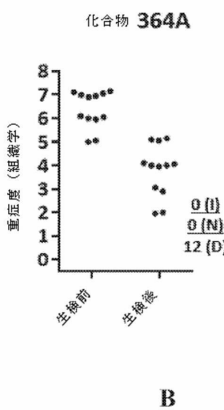
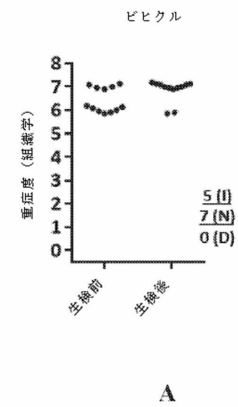
【図 17 A - B】



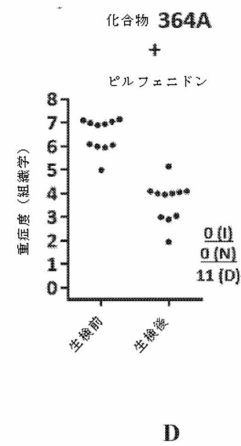
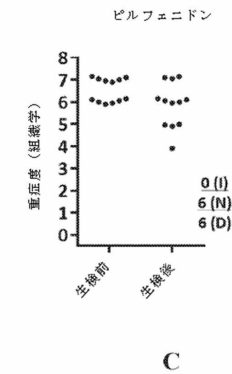
【図 17 C - D】



【図 18 A - B】



【図 18 C - D】



10

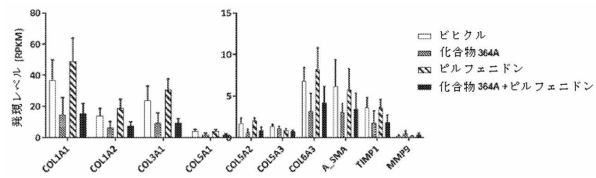
20

30

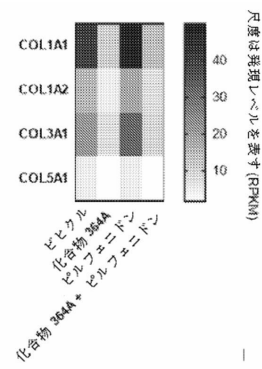
40

50

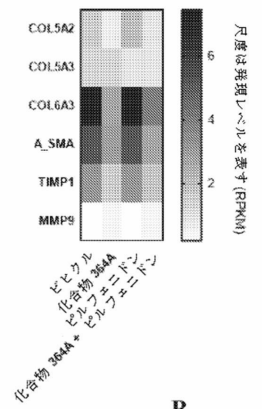
【図 19】



【図 20】

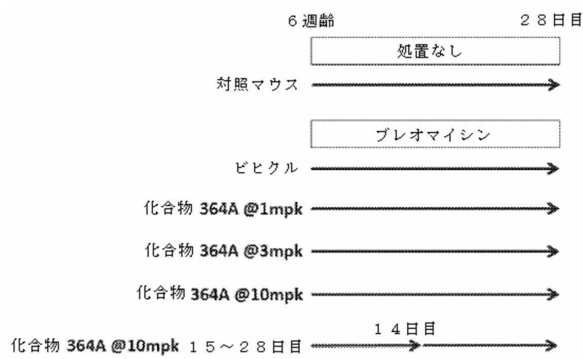


A

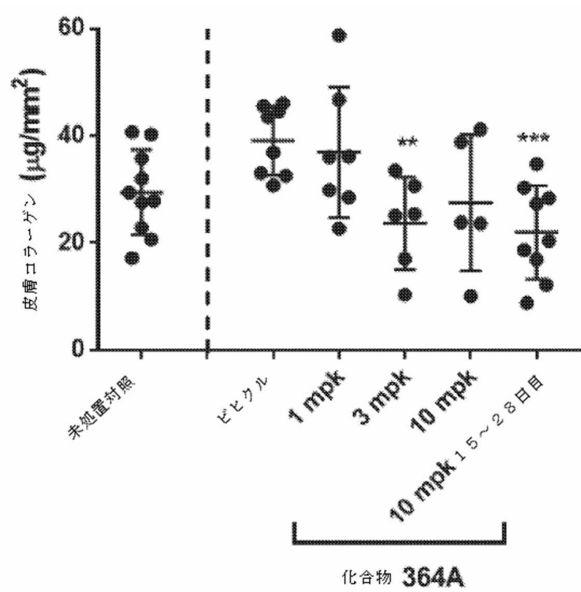


B

【図 21】



【図 22】



10

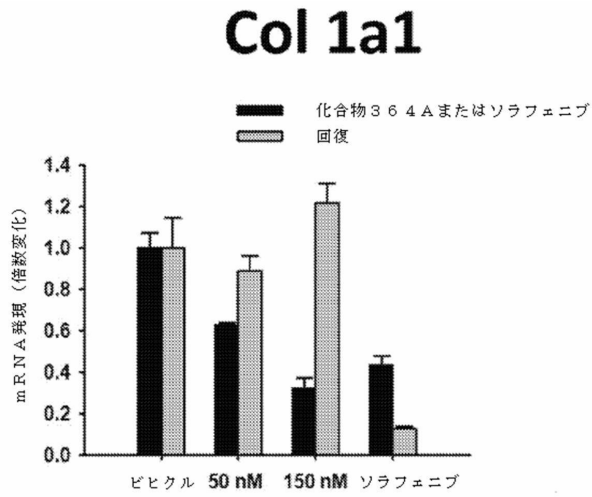
20

30

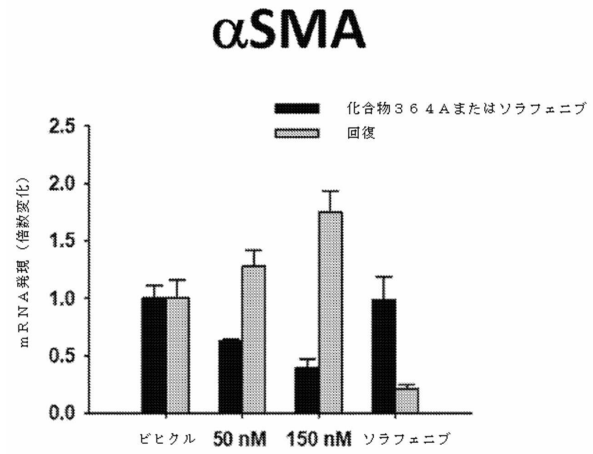
40

50

【図 2 3 A】

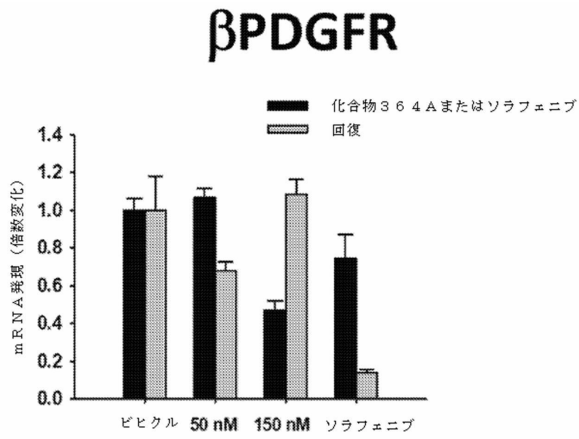


【図 2 3 B】

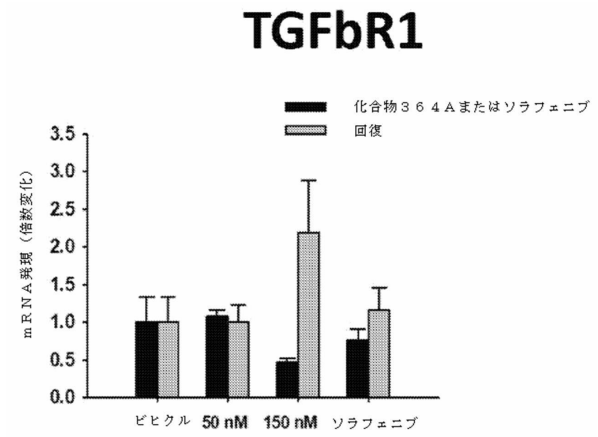


10

【図 2 3 C】



【図 2 3 D】



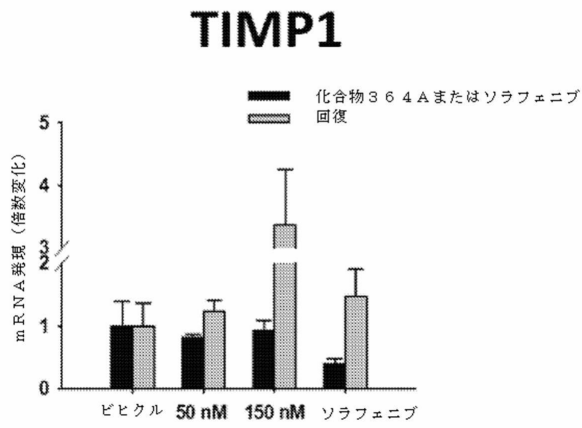
20

30

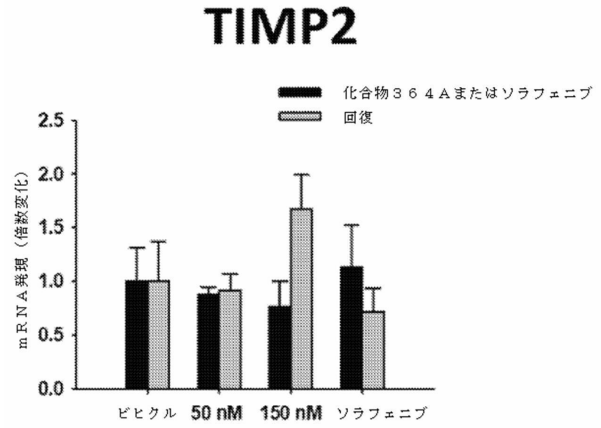
40

50

【図 2 3 E】

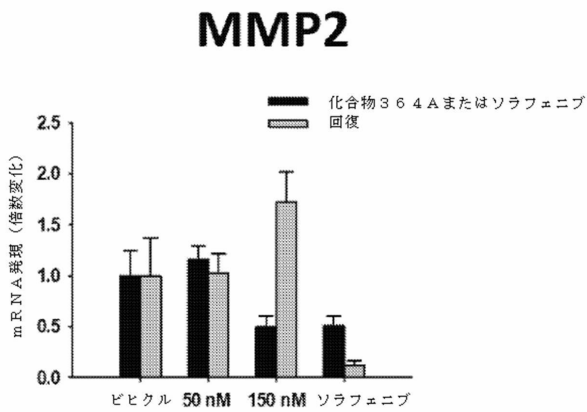


【図 2 3 F】



10

【図 2 3 G】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16
C 0 7 D	211/32 (2006.01)	C 0 7 D	211/32
C 0 7 D	211/34 (2006.01)	C 0 7 D	211/34
C 0 7 D	211/38 (2006.01)	C 0 7 D	211/38
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	401/06
C 0 7 D	401/10 (2006.01)	C 0 7 D	401/10
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	413/10 (2006.01)	C 0 7 D	413/10
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 1
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 7 A
C 0 7 D	491/044 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 7 K
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 5 0
C 0 7 D	491/052 (2006.01)	C 0 7 D	491/044
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	491/048
C 0 7 D	513/04 (2006.01)	C 0 7 D	491/052
		C 0 7 D	491/107
		C 0 7 D	513/04 3 0 1

(31)優先権主張番号 62/574,497

(32)優先日 平成29年10月19日(2017.10.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 バックリー, ダグラス アイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロー パーク, ヘブン アベニュー 3 7 1 5
, スイート 2 2 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 デューク, グレゴリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロー パーク, ヘブン アベニュー 3 7 1 5
, スイート 2 2 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ワグマン, アラン エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロー パーク, ヘブン アベニュー 3 7 1 5
, スイート 2 2 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 エバンチック, マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロー パーク, ヘブン アベニュー 3 7 1 5
, スイート 2 2 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 マクダウェル, ロバート エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 5, メンロー パーク, ヘブン アベニュー 3 7 1 5
, スイート 2 2 0, 3-ブイ バイオサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

合議体

審判長 原田 隆興

審判官 池上 京子

審判官 淵野 留香

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A61K31/403

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAPLUS/REGISTRY(STN)