(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6446433号
(P6446433)
(45)発行日　平成30年12月26日(2018.12.26)　(24)登録日　平成30年12月7日(2018.12.7)

(51)Int.Cl.		FI		
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14	
A61P 3/04	(2006.01)	A61P	3/04	
A61P 3/10	(2006.01)	A61P	3/10	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 3/00	(2006.01)	A61P	3/00	

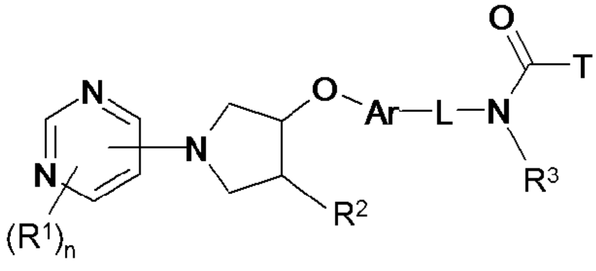
請求項の数 13　(全 154 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-508097 (P2016-508097)
(86)(22)出願日　平成26年4月10日(2014.4.10)
(65)公表番号　特表2016-516790 (P2016-516790A)
(43)公表日　平成28年6月9日(2016.6.9)
(86)国際出願番号　PCT/EP2014/057234
(87)国際公開番号　WO2014/170197
(87)国際公開日　平成26年10月23日(2014.10.23)
審査請求日　平成29年4月10日(2017.4.10)
(31)優先権主張番号　13164172.2
(32)優先日　平成25年4月17日(2013.4.17)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)

(73)特許権者　503385923
ベーリンガー　インゲルハイム　インターナショナル　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３
(74)代理人　100086771
弁理士　西島　孝喜
(74)代理人　100088694
弁理士　弟子丸　健
(74)代理人　100094569
弁理士　田中　伸一郎
(74)代理人　100084663
弁理士　箱田　篤

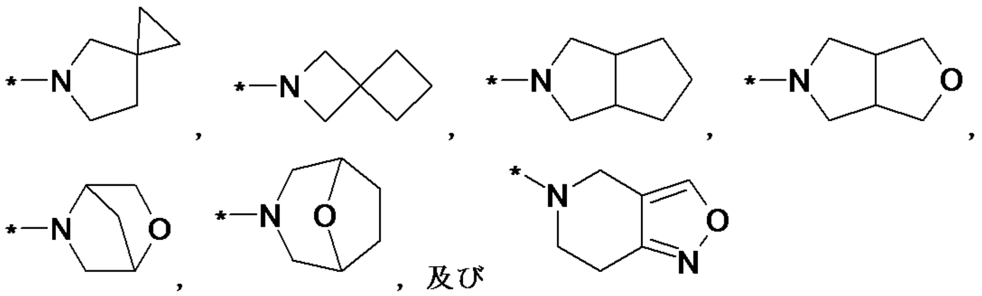
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピリミジン置換ピロリジン誘導体、医薬組成物及びこれらの使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ
【化１】

(I)

の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、又はその塩。
［式中、
Arはフェニレン及びピリジニレンからなる群から選ばれ、これらは夫々Ｆ、Cl、-O-CH_3及びCH_3から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよく；
R^1は互いに独立にハロゲン、CN、C_{1-6}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、アリール、-O-(C_{1-6}-アルキル)、-S-(C_{1-3}-アルキル)、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル)、-O-(C_{5-6}-シクロアルケニル)、-O-$(CH_2)_{1-2}$-(C_{3-6}-シクロアルキル)、-O-(C_{1-3}-アルキル)-アリール、-O-CH_2-(C_{2-4}-アルケニル)、-O-CH_2-(C_{2-4}-アルキニル)、-O-CH_2-複素環、-O-CH_2-ヘテロアリール、-O-複素環、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-(C=O)-NH-アリール、-NR

${}^{N1}R^{N2}$ 、
【化２】



からなる群から選ばれ、
　式中、R^{N1} はＨ、$-CD_3$、又はC_{1-3}-アルキルであり、かつ
　R^{N2} はＨ、$-CD_3$、C_{1-6}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、$-(CH_2)_{1-2}-(C_{3-6}$-シクロアルキル）、複素環、$-CH_2$-複素環、又はアリールであり、或いは
　R^{N1} 及びR^{N2} は連結され、それらが結合されているＮ原子と一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は[1,4]オキサゼパニル環を形成し、前記環の夫々が１～４個のＦ、又は１個もしくは２個のCN、OH、C_{1-3}-アルキル、$-O-C_{1-3}$-アルキルもしくは$-(C_{1-3}$-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル）で置換されていてもよく、前記置換基は同じであり、又は異なり、
　複素環はテトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、
　ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニルからなる群から選ばれ、
　アリールはフェニル、インダニル及びナフチルからなる群から選ばれ、
　夫々のアルキルは線状又は分枝であり、１～６個のＦ又は１個もしくは２個のCN、-OH、-O-(C_{1-4}-アルキル）もしくはフェニルで置換されていてもよく、
　夫々のシクロアルキルは１～４個のＦ又は１個のCN、OH、CH_3 、CF_3 もしくは$-SO_2-(C_{1-3}$-アルキル）で置換されていてもよく、かつ
　夫々のアリール又はヘテロアリールはＦ、Cl、C_{1-3}-アルキル又は-O-(C_{1-3}-アルキル）から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよく；
　ｎは１、２又は３であり；
　R^2はＨ、Ｆ、Cl、CN又は-O-(C_{1-3}-アルキル）であり；
　R^3はＨ又はC_{1-3}-アルキルであり；
　Ｌは直鎖C_{1-3}-アルキレンからなる群から選ばれ、これは１個又は２個のC_{1-3}-アルキル基で置換されていてもよく；かつ
　Ｔは、Ｈ、
　線状又は分枝C_{1-6}-アルキル、ここで、これは１～６個のＦ、１個のCN、OH、$-O-CH_3$もしくは$-O-C(=O)-CH_3$ 、又は、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリミジニル及びピラジニルからなる群から選ばれるヘテロアリール基、で置換されていてもよく、
　前記ヘテロアリール基の夫々が、互いに独立にC_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)$-O-CH_3$ 及び-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル）からなる群から選ばれる１個又は２個の置換基で置換されていてもよい；
　C_{3-6}-シクロアルキル、ここで、これは１個又は２個のＦ、CN、C_{1-3}-アルキル、CF_3 、OH、-O-(C_{1-3}-アルキル）、$-NH_2$、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-(C=O)-O-(C_{1-6}-アルキル）、$-C(=O)-NH_2$、-C(=O)-NH(C_{1-3}-アルキル）又は-C(=O)-N(C_{1-3}-アルキル$)_2$で置換されていてもよく、これらの置換基は同じであり、又は異なる；
　C_{3-7}-シクロアルキルで置換されていてもよい-O-(C_{1-4}-アルキル）；
　$-NR^4R^5$（式中、R^4はＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5はＨ、C_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)$-O-CH_3$ 又はＯ、Ｓ、Ｎ及びNHから独立に選ばれた１～３個のヘテロ原子を含

む５員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基はC_{1-3}-アルキルで置換されていてもよく、又はR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル環を形成し、これは１個もしくは２個のC_{1-3}-アルキル又は１個の-NH-(C=O)-CH_3で置換されていてもよい）；及び

Ｏ、Ｓ、Ｎ及びNHから独立に選ばれた１～３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール基、ここで、これはC_{1-3}-アルキル、-NH_2、-NH-C(=O)-C_{1-3}-アルキル、-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)-OH、-NH-C(=O)-O-(C_{1-6}-アルキル）及び-O-(C_{1-2}-アルキル）からなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよく、夫々のアルキル基は１～３個のＦ又は１個のOHで置換されていてもよい；

からなる群から選ばれる]

【請求項２】

Arが

【化３】

であり、

前述の基がＦで一置換されていてもよく；

R^2がＨ、Ｆ又は-O-CH_3であり；かつ

R^3がＨである、請求項１記載の化合物。

【請求項３】

Arが

【化４】

であり、

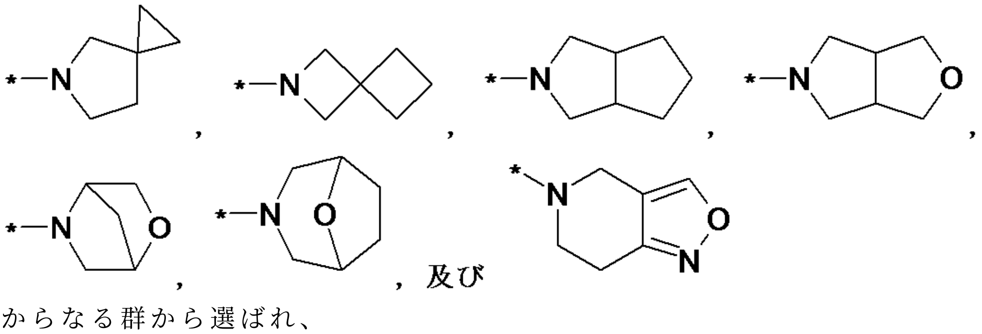
Ｌが-CH(CH_3)- であり；かつ

R^2がＨである、請求項２記載の化合物。

【請求項４】

R^1がＦ、Cl、Br、CN、C_{1-4}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、フェニル、-O-(C_{1-5}-アルキル）、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル）、-O-(C_{5-6}-シクロアルケニル）、-O-$(CH_2)_{1-2}$-(C_{3-6}-シクロアルキル）、-O-(C_{1-2}-アルキル)-フェニル、-O-CH_2-(C_{2-4}-アルケニル）、-O-CH_2-複素環、-O-CH_2-ピリジニル、-O-複素環、-O-フェニル、-O-ピリジニル、-$NR^{N1}R^{N2}$並びに

【化５】



からなる群から選ばれ、

R^{N1} がＨ、-CD_3、又はC_{1-3}-アルキルであり、かつ

R^{N2} が-CD_3、C_{1-5}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、-CH_2-(C_{3-6}-シクロアルキル）、複素環、-CH_2-複素環又はフェニルであり、或いは

R^{N1} 及びR^{N2} は連結され、それらが結合されているＮ原子と一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、モルホリニル、チオモルホリニル又は[1,4]オキサゼパニル環を形成し、前記環の夫々が１～４個のＦ又は１個もしくは２個のCN、OH、C_{1-3}-アルキル、-O-C_{1-3}-アルキル、もしくは-C_{1-3}-アルキル-O-C_{1-3}-アルキルで置換されていてもよく、前記置換基が同じであり、又は異なり、

複素環がテトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、

夫々のアルキルが線状又は分枝であり、１～６個のＦ又は１個もしくは２個のCN、-OH、-O-(C_{1-4}-アルキル) もしくはフェニルで置換されていてもよく、

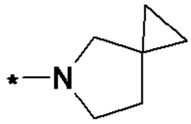
夫々のシクロアルキルが１～４個のＦ又は１個のCN、OH、CH_3 もしくは-SO_2-CH_3で置換されていてもよく、かつ

夫々のフェニルが１個のＦ、Cl又は-O-(C_{1-3}-アルキル) で置換されていてもよい、請求項１から３のいずれかに記載の化合物。

【請求項５】

R^1がＦ、Cl、CN、C_{1-4}-アルキル、C_{3-5}-シクロアルキル、フェニル、-O-(C_{1-5}-アルキル)、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル)、-O-テトラヒドロフラニル、-O-CH_2-(C_{3-4}-シクロアルキル)、-$NR^{N1}R^{N2}$及び

【化６】



からなる群から選ばれ、

R^{N1} がＨ、-CD_3、又はC_{1-2}-アルキルであり、かつ

R^{N2} が-CD_3、C_{1-4}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、又は-CH_2-(C_{3-6}-シクロアルキル) であり、或いは

R^{N1} 及びR^{N2} は連結され、それらが結合されているＮ原子と一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリン環を形成し、前記環の夫々が１個又は２個のＦ、OH又はCH_3 で置換されていてもよく、前記置換基が同じであり、又は異なり、

夫々のアルキルが線状又は分枝であり、１～３個のＦ又は１個の-O-CH_3もしくはOHで置換されていてもよく；

夫々のC_{3-6}-シクロアルキルが１～２個のＦ又は１個のCN、OHもしくはCH_3 で置換されていてもよく；かつ

夫々のフェニルが１個の-O-CH_3で置換されていてもよい、請求項１から４のいずれかに記載の化合物。

【請求項６】

Ｔが、Ｈ、

線状又は分枝C_{1-4}-アルキル、ここで、これは１～６個のＦ、もしくは１個のCN、-O-CH_3 もしくはOH、又は、オキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル及びピラジニルからなる群から選ばれたヘテロアリール基で置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基の夫々が、互いに独立にC_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3及び-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル) からなる群から選ばれる１個又は２個の置換基で置換されていてもよい；

C_{3-6}-シクロアルキル、ここで、これは１個又は２個のＦ、CN、C_{1-3}-アルキル、CF_3 、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル)、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル) 又は-NH-(C=O)-O-(C_{1-4}-アルキル) で置換されていてもよく、置換基が同じであり、又は異なる；

１個のC_{3-5}-シクロアルキルで置換されていてもよい-O-(C_{1-3}-アルキル)；

-NR^4R^5 (式中、R^4がＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5がＨ、C_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 又はＯ、Ｓ、Ｎ及びNHから独立に選ばれた１～３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール基であり、これはオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イソオキ

サゾリル、イソチアゾリル及びイミダゾリルからなる群から選ばれ、或いはR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環を形成し、これらの環は１個又は２個のC_{1-3}-アルキル又は１個の-NH-(C=O)-CH_3で置換されていてもよい）；及び

Ｏ、Ｓ、Ｎ及びNHから独立に選ばれた１～３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール基、ここで、これはC_{1-3}-アルキル、-O-(C_{1-2}-アルキル）、-NH-C(=O)-C_{1-3}-アルキル及び-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 からなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよい；

からなる群から選ばれる、請求項１から５のいずれかに記載の化合物。

【請求項７】

Ｔが、

線状又は分枝C_{1-3}-アルキル、ここで、これは１～６個のＦ、もしくは１個のCN、OHもしくは-O-CH_3、又は、チアゾリル、イソオキサゾリル及びピリミジニルからなる群から選ばれたヘテロアリール基で置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基の夫々が、互いに独立にC_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3及び-NH-(C=O)-CH_3 からなる群から選ばれる１個又は２個の置換基で置換されていてもよい；

１個又は２個のＦ又は１個のCN、CF_3 、C_{1-3}-アルキル、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル）又は-NH-(C=O)-O-(C_{1-4}-アルキル）で置換されていてもよいC_{3-6}-シクロアルキル；

１個のシクロプロピルで置換されていてもよい-O-(C_{1-3}-アルキル)；

-NR^4R^5（式中、R^4がＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5がＨ、C_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 又はイソオキサゾリルであり、或いはR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環を形成し、これらの環は１個又は２個のC_{1-3}-アルキル又は１個の-NH-(C=O)-CH_3で置換されていてもよい）；及び

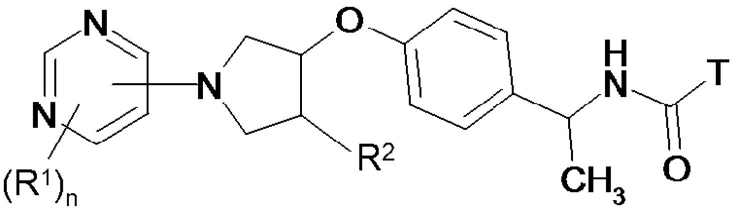
フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリル基、ここで、これらの夫々がC_{1-3}-アルキル、-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 及び-NH-C(=O)-C_{1-3}-アルキルからなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよい；

からなる群から選ばれる、請求項１から６のいずれかに記載の化合物。

【請求項８】

式

【化７】



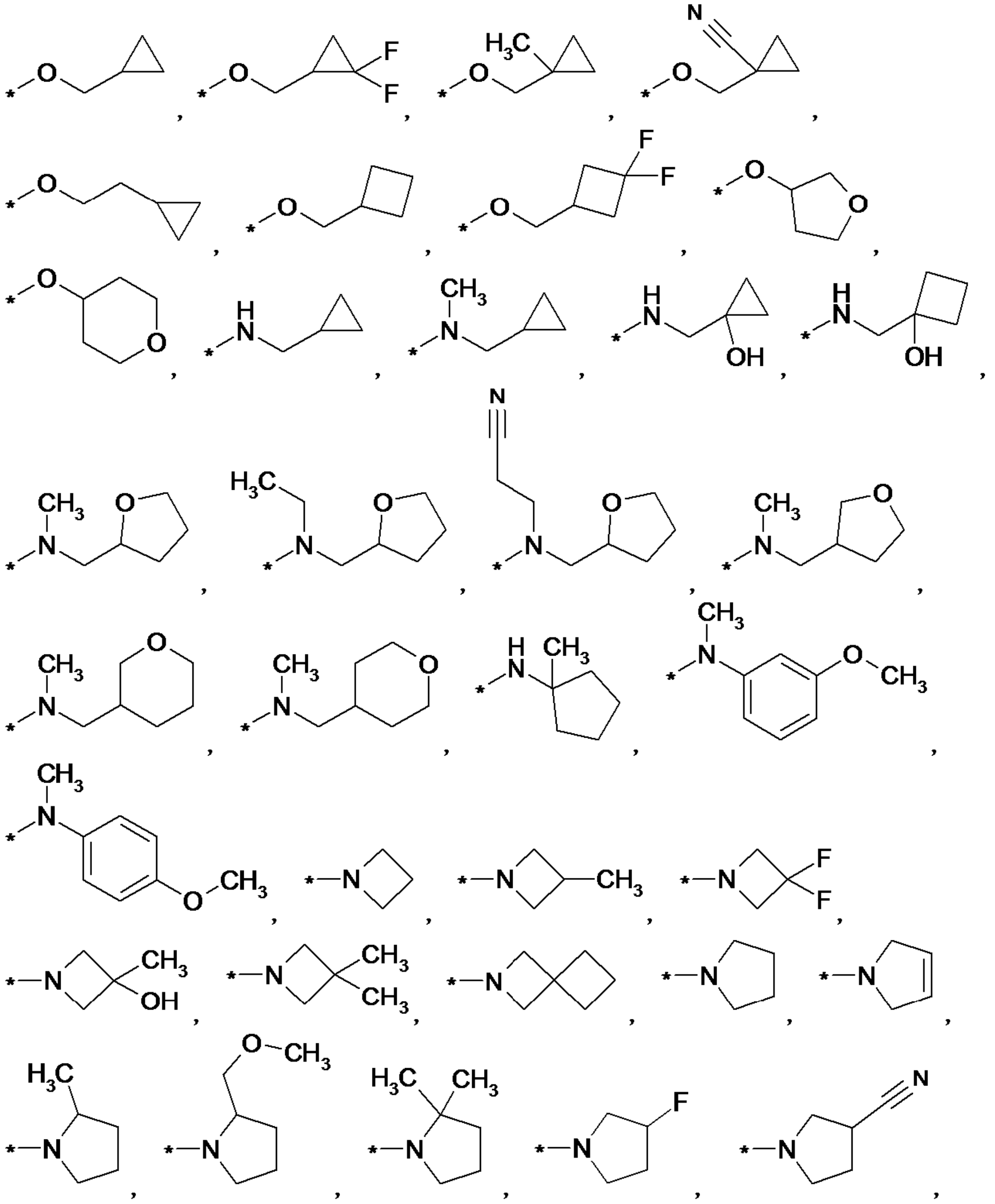
(I.2)

［式中、

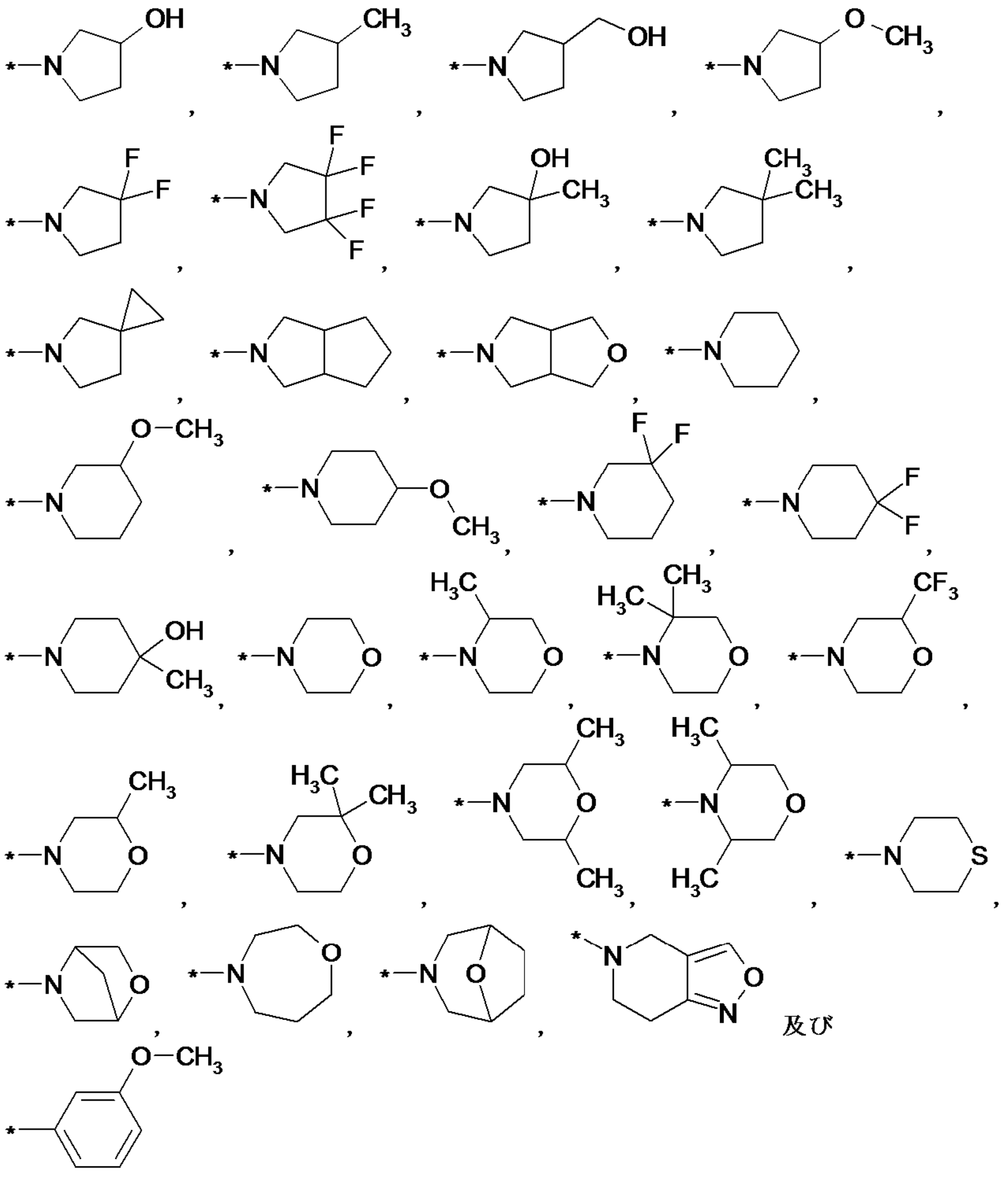
ｎが１又は２又は３であり；

R^1がC_{1-4}-アルキル、-O-(C_{1-5}-アルキル）、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル）、-O-ピリジニル、-$NR^{N1}R^{N2}$、

【化８】



【化９】



からなる群から選ばれ、

R^{N1} がＨ又はC_{1-2}-アルキルであり、かつ

R^{N2} がC_{1-5}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、

夫々のアルキルが線状又は分枝であり、１～３個のＦ又は１個もしくは２個のCN、OH、-O-(C_{1-3}-アルキル) もしくはフェニルで置換されていてもよく、

又は、ｎが２である場合には、第二のR^1基がＦ、Cl、Br、CN、CH_3 及び-O-CH_3からなる群から選ばれ；

R^2がＨであり；かつ

Ｔが、

１～３個のＦで置換されていてもよい線状又は分枝C_{1-3}-アルキル、

１個のＦ、CH_3 、-NH-(C=O)-CH_3 、-NH-(C=O)-CH_2-O-CH_3 又は-NH-(C=O)-O-(C_{1-4}-アルキル) で置換されていてもよいC_{3-6}-シクロアルキル；

１個のシクロプロピルで置換されていてもよい-O-(C_{1-2}-アルキル)；

-NR^4R^5（式中、R^4がＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5がC_{1-3}-アルキル又はイソオキ

サゾリルであり、或いはR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環を形成する）；及び

フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はイソチアゾリル基、ここで、これらの夫々がCH_3 、$-NH-C(=O)-CH_2-O-CH_3$ 、$-NH-C(=O)-CH_3$ 及び$-NH-C(=O)-CH_2CH_3$からなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよい；

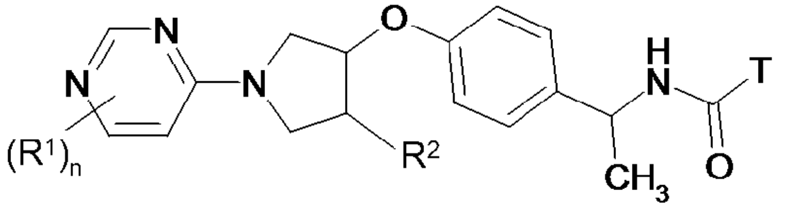
からなる群から選ばれる］

を有する請求項１記載の化合物又はその塩。

【請求項９】

式

【化１０】



(I.2a)

［式中、

ｎが１又は２であり；

R^1が、

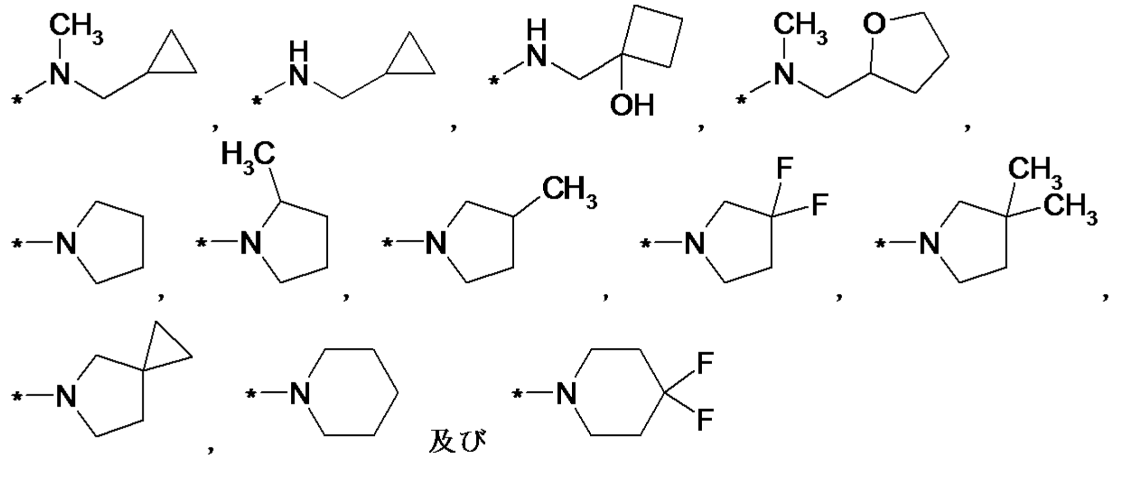
１～３個のＦ又は１個のOHで置換されていてもよい$-O-(C_{1-5}$-アルキル)；

１～２個のＦで置換されていてもよい$-O-CH_2-(C_{3-5}$-シクロアルキル)；

$-O-(C_{3-6}$-シクロアルキル)；

$-NR^{N1}R^{N2}$（式中、R^{N1} がＨ、$-CD_3$又はC_{1-2}-アルキルであり、かつR^{N2} がC_{1-4}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、夫々のアルキルが１～３個のＦ又は１個のOHもしくは$-O-CH_3$で置換されていてもよい）；

【化１１】



からなる群から選ばれ；

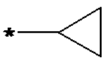
又は、ｎが２である場合には、第二のR^1基がＦ、Cl、Br、CN、CH_3 及び$-O-CH_3$からなる群から選ばれ；

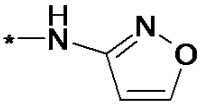
R^2がＨであり；かつ

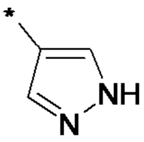
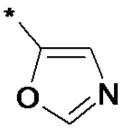
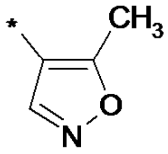
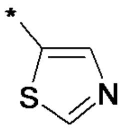
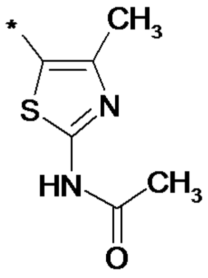
Ｔが、

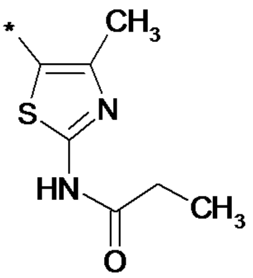
$-CH_3$、$-CHF_2$ 、$-CH_2CH_3$ 、$-N(CH_3)_2$、$-OCH_3$ 、

【化１２】

,

,

, , , ,  及び

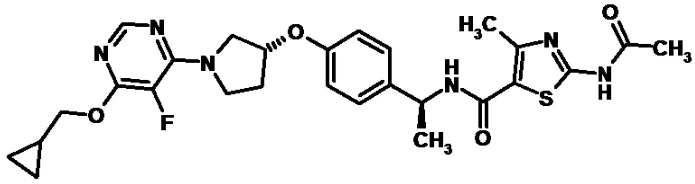


からなる群から選ばれる］
を有する請求項１記載の化合物又はその医薬上許される塩。

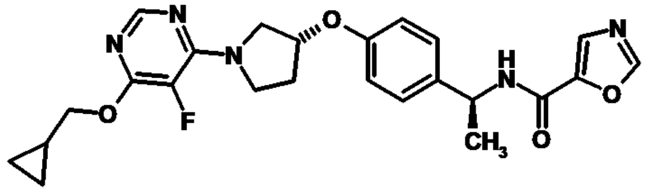
【請求項１０】

下記の化合物から選ばれる請求項１記載の化合物又はその医薬上許される塩。

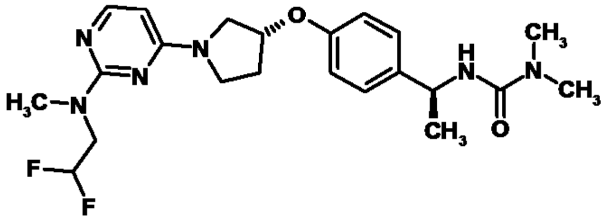
【化１３】



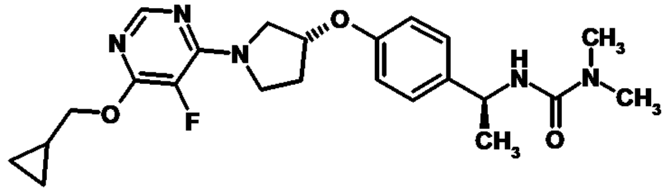
，



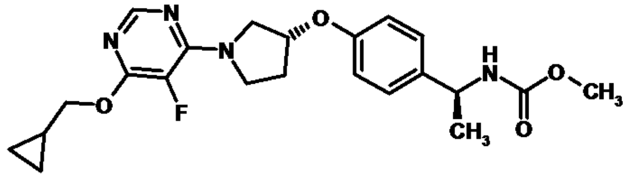
，



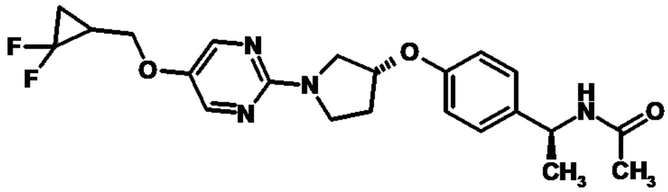
，



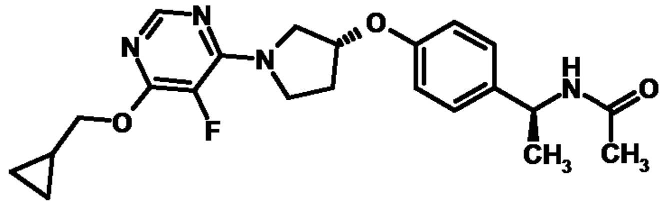
，



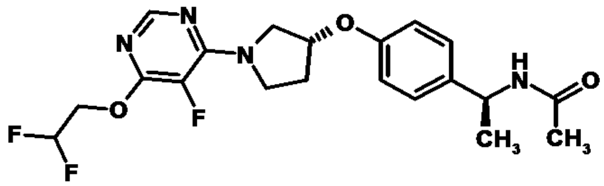
，



，

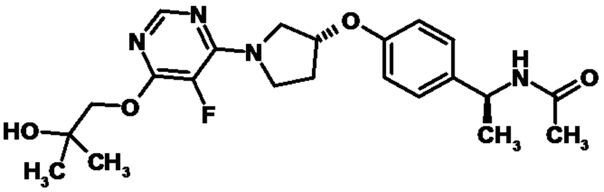


，

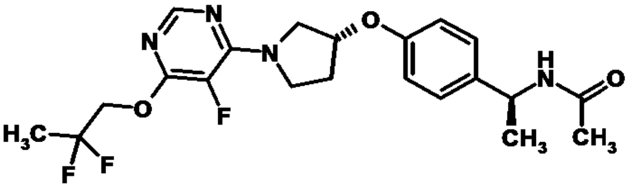


，

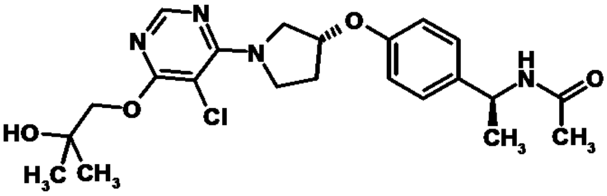
【化１４】



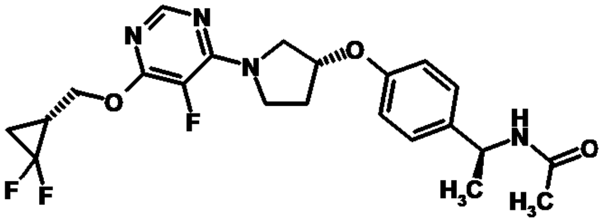
,



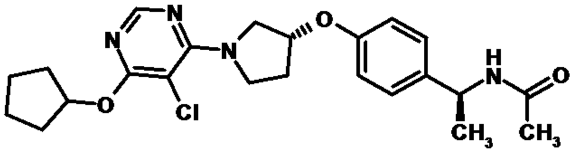
,



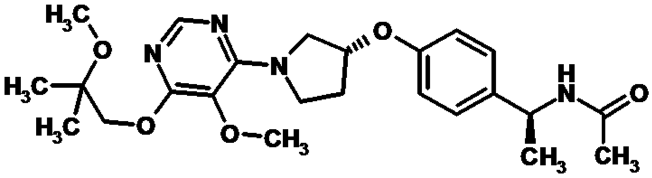
,



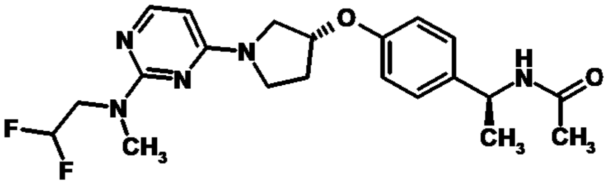
,



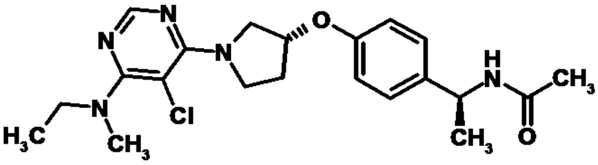
,



,

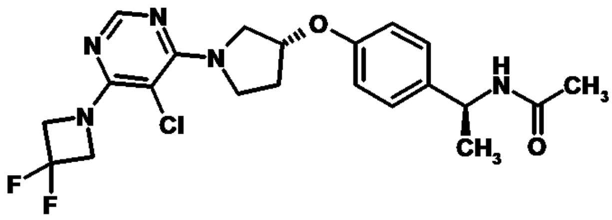


,

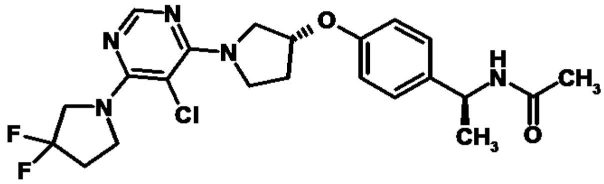


,

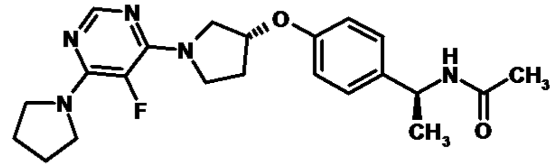
【化１５】



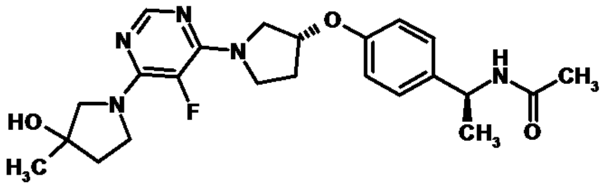
，



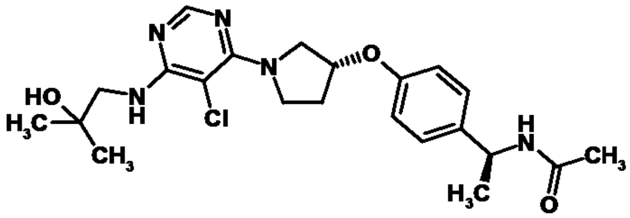
，



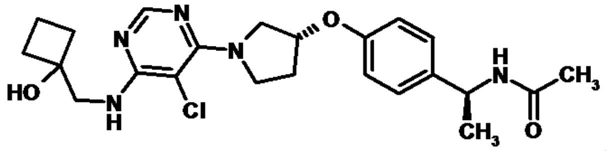
，



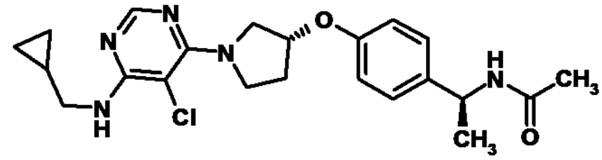
，



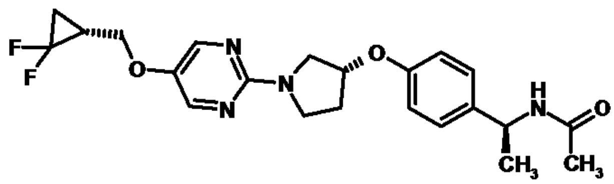
，



，



及び



【請求項１１】

請求項１から１０のいずれかに記載の化合物の医薬上許される塩。

【請求項１２】

請求項１から１０のいずれか１項記載の化合物又はその医薬上許される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項１３】

肥満又は２型糖尿病を治療するための、請求項１２に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は新規化合物、特にピリミジン置換ピロリジン誘導体、このような化合物の調製方法、アセチル-CoAカルボキシラーゼの阻害薬としてのそれらの使用、それらの治療上の使用方法（特に一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼ酵素の抑制により媒介される疾患及び症状における）、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

肥満はEU、米国、日本だけでなく、世界全般にとって重大な公衆の健康上の問題である。それは糖尿病、脂質異常、高血圧、心血管疾患及び脳血管疾患を含む幾つかの重度の疾患と関連している。その基礎となるメカニズムは未だ充分に理解されていないが、過剰の脂質の蓄積による標的組織中のインスリン作用の障害が一般に肥満を二次的な病気に関連させる主要なメカニズムと見なされている（G. Wolf著，Nutrition Reviews Vol. 66(10):597-600; DB Savage，KF Petersen，GI Shulman著，Physiol Rev. 2007;87:507-520)。それ故、インスリン標的組織中の細胞の脂質代謝の理解が肥満と関連する疾患の発生を解明するために重要である。

脂質代謝における重要な事象は２種の哺乳類ACC イソ型ACC1（ACC-アルファ、またACCAと称される）及びACC2（ACC-ベータ、またACCBと称される）によるアセチル-CoAのカルボキシル化によるマロニル-CoAの生成である(Saggerson D.著，Annu Rev Nutr. 2008;28:253-72）。生成されたマロニル-CoAはde novo 脂肪酸合成に使用され、CPT-1 の阻害薬として作用し、それによりミトコンドリアの脂肪酸酸化を調節する。更に、マロニル-CoAはまた食物摂取を調節するのに中心的に作用すると記載されており、膵臓からのインスリン分泌を調節するのに重要な役割を果たし（GD Lopaschuk，JR Ussher，JS Jaswal著．Pharmacol Rev. 2010;62(2):237-64; D Saggerson 著Annu Rev Nutr. 2008;28:253-72)、更に中間期代謝の調節を調整し得る。

【０００３】

それ故、ACC1及びACC2は脂肪酸代謝の主要なレギュレーターであると示されており、肥満、糖尿病及び心血管疾患のヒト疾患を調節するのに魅力的な標的と現在考えられている(SJ Wakil 及びLA Abu-Elheiga著，J. Lipid Res. 2009. 50: S138-S143; L. Tong，HJ Harwood Jr. 著，Journal of Cellular Biochemistry 99:1476-1488，2006）。

中間期代謝におけるその特有の立場の結果として、ACC の抑制は脂肪生成組織（肝臓及び脂肪組織）中のde novo 脂肪酸生成を抑制する能力を与えると同時に酸化性組織（肝臓、心臓、及び骨格筋）中の脂肪酸酸化を刺激し、それ故、肥満、糖尿病、インスリン耐性、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)及びメタボリック症候群と関連する多くの心血管リスク因子を、協力様式で、有利に影響するのに魅力的な方法を与える（L. Tong，HJ Harwood Jr. 著，Journal of Cellular Biochemistry 99:1476-1488，2006; Corbett JW，Harwood JH Jr.著，Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 2007 Nov;2(3):162-80)。

更に、最近のデータは脂質により媒介される細胞毒性（脂質毒性）が糖尿病関連腎障害への罹病性に関係することを示している（総説について、M Murea，BI Freedmann，JS Parks，PA Antinozzi，SC Elbein，LM Ma 著; Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:2373-9 を参照のこと）。日本人患者における大規模のゲノムワイドの関連研究が９の独立のコホート中で複製された糖尿病性腎障害リスクと関連するACC2遺伝子（ACACB)中の単一ヌクレオチド多形を同定した。腎臓中で、増大された脂肪酸レベルをもたらす脂肪酸代謝の脱調節が糸球体及び管の機能不全をもたらすと考えられている（M Murea，BI Freedmann，JS Parks，PA Antinozzi，SC Elbein，LM Ma 著; Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5:2373-9)。それ故、ACC を脂質酸化に関係する主要分子として標的とする阻害薬が糖尿病性腎障害に有利に影響するのに有益であるという潜在性を有する。

【０００４】

更に、インスリン耐性、脱調節された脂質代謝、脂肪毒性及び増大された筋肉内脂質がまた１型糖尿病に役割を果たすと記載されていた（IE Schauer，JK Snell-Bergeon，BC B

ergman, DM Maahs, A Kretowski, RH Eckel, M Rewers 著Diabetes 2011;60:306-14; P Ebeling, B Essen-Gustavsson, JA Tuominen 及びVA Koivisto 著Diabetologia 41: 111-115; KJ Nadeau, JG Regensteiner, TA Bauer, MS Brown,JL Dorosz, A Hull, P Zeitler, B Draznin, JEB. Reusch 著J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95:513-521)。それ故、ACC 阻害薬はまた１型糖尿病の治療に重要な薬物と考えられる。

加えて、ACC 阻害薬はまた悪性細胞又は侵食生物（それらはそれらの増殖を持続するために内在性脂質合成に依存する）の迅速な成長から生じる疾患の進行に介入するという潜在性を有する。De novo 脂肪生成は多くの腫瘍細胞の増殖に必要とされると知られており、ACC アップレギュレーションが迅速な成長及び増殖のための癌細胞の必要を満たすために脂肪生成を促進する、多くのヒトの癌で認められていた（C Wang, S Rajput, K Watabe, DF Liao, D Cao著 Front Biosci 2010; 2:515-26）。これが癌細胞で成長停止及び選択的細胞傷害を誘発するACC 阻害薬を使用する研究で、また異なる型の癌細胞で成長を抑制し、アポトーシスを誘発するACC のRNA 干渉媒介ノックダウンにより更に実証されている。更に、ACC1は乳癌罹患性遺伝子1（BRCA1）と関連し、それにより調節される。普通に生じるBRCA1 突然変異がACC1活性化及び乳癌罹患性をもたらす（C Wang, S Rajput, K Watabe, DF Liao, D Cao著 Front Biosci 2010; 2:515-26）。

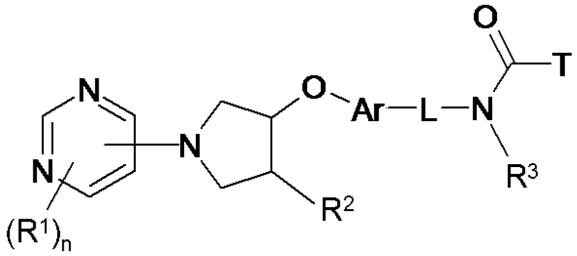
【０００５】

更に、アルツハイマー病、パーキンソン病及び癲癇を含むが、これらに限定されない中枢神経系障害では、ニューロンのエネルギー代謝の障害が記載されていた（Ogawa M, Fukuyama H, Ouchi Y, Yamauchi H, Kimura J著, J Neurol Sci. 1996;139(1):78-82)。この代謝欠陥を標的とする介入が患者に恩恵を与え得る。それ故、一つの有望な介入はグルコース悪化神経大脳ニューロンにケトン体を別の基質として与えることである（ST Henderson著 Neurotherapeutics, 2008, 5:470-480; LC Costantini, LJ Barr, JL Vogel, ST Henderson 著BMC Neurosci. 2008, 9 Suppl 2:S16; KW Baranano, AL Hartman著. Curr Treat Options Neurol. 2008;10:410-9）。増大された脂肪酸酸化をもたらすACC 抑制がそれによりケトン体の血液レベルの増大をもたらし、それにより脳に別のエネルギー基質を与え得る。

予備臨床及び臨床の証拠はケトン体がパーキンソン病、AD、低酸素、虚血、筋萎縮性側索硬化症及びグリオーマのモデルで神経保護効果を与えることができ（LC Costantini, LJ Barr, JL Vogel, ST Henderson著 BMC Neurosci. 2008, 9 Suppl 2:S16）、またアルツハイマー病患者で改善された認知スコアを与えることができることを示す（MA Reger, ST Henderson, C Hale, B Cholerton, LD Baker, GS Watson, K Hydea, D Chapmana, S Craft著 Neurobiology of Aging 25 (2004) 311-314)。増大されたケトンレベルの最終結果はミトコンドリアの効率の改善及び反応性酸素種の生成の減少である（総説について、LC Costantini, LJ Barr, JL Vogel, ST Henderson著 BMC Neurosci. 2008, 9 Suppl 2:S16; KW Baranano, AL Hartman 著. Curr Treat Options Neurol. 2008;10:410-9を参照のこと）。

更に、坑真菌性物質及び坑菌性物質としてのACC 阻害薬の潜在性が良く証明されている(L. Tong, HJ Harwood Jr 著. Journal of Cellular Biochemistry 99:1476-1488, 2006）。加えて、ACC 阻害薬はウイルス感染症と闘うのに使用し得る。ウイルスはウイルス複製のためにエネルギー及びビルディングブロックを与えるためにそれらの細胞ホストの代謝ネットワークに頼ることが最近発見された（Munger J, BD Bennett, A Parikh, XJ Feng, J McArdle, HA Rabitz, T Shenk, JD Rabinowitz 著Nat Biotechnol. 2008;26:1179-86)。ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)により誘発される代謝活性の変化を定量するためのフラックス測定アプローチはHCMVによる感染が解糖、トリカルボン酸サイクル及び脂肪酸生合成を含む、重要な炭素代謝の多くによりフラックスを著しく変化することを解明した。脂肪酸生合成の薬理学的抑制が２種の分岐エンベロープウイルス（HCMV及びインフルエンザＡ）の複製を抑制し、脂肪酸合成がその複製に必須であることを示した。これらの例はアセチル-CoAフラックス及びde novo 脂肪酸生合成がウイルス生存及び増殖に重要であることを示す。何となならば、新たに合成された脂肪酸及びリン脂質がウイルスのエンベロ

ープの生成に重要であるからである。代謝フラックスの変化は利用できるリン脂質の絶対量に影響し、エンベロープの化学組成及び物理的性質がウイルスの増殖及び複製に悪影響する。それ故、脂肪酸代謝に重要な酵素に作用するACC 阻害薬は、坑ウイルス薬である潜在性を有する。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
本発明の目的は新規化合物、特に新規ピロリジン誘導体を提供することであり、これらは一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼ酵素に対して活性である。
本発明の別の目的は新規化合物、特に新規ピロリジン誘導体を提供することであり、これらはACC2に対して活性である。
本発明の更なる目的は新規化合物、特に新規ピロリジン誘導体を提供することであり、これらはin vitro及び／又はin vivo で一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼについて抑制効果を有し、かつそれらを薬物として使用するのに適した薬理学的性質及び薬物動態学的性質を有する。
本発明の更なる目的は新規化合物、特に新規ピロリジン誘導体を提供することであり、これらはin vitro及び／又はin vivo でACC2について抑制効果を有し、かつそれらを薬物として使用するのに適した薬理学的性質及び薬物動態学的性質を有する。
本発明の更なる目的は、特に代謝障害、例えば、肥満及び／又は糖尿病の治療のための、有効なACC 阻害薬を提供することである。
本発明の更なる目的は患者における一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼの抑制により媒介される疾患又は症状の治療方法を提供することである。
本発明の更なる目的は本発明の少なくとも一種の化合物を含む医薬組成物を提供することである。
本発明の更なる目的は本発明の少なくとも一種の化合物と一種以上の付加的な治療薬の組み合わせを提供することである。
本発明の更なる目的は新規化合物、特にピロリジン誘導体の合成方法を提供することである。
本発明の更なる目的は新規化合物の合成方法に適した出発化合物及び／又は中間体化合物を提供することである。
本発明の更なる目的は先の記載及び以下の記載並びに実施例により当業者に明らかになる。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明の範囲内で、以下に記載される一般式（I)の新規化合物は一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼに対して抑制活性を示すことが今驚くべきことにわかった。
本発明の別の局面によれば、以下に記載される一般式（I)の新規化合物はACC2に対して抑制活性を示すことがわかった。
本発明の第一の局面において、本発明は一般式（I)の化合物、その互変異性体もしくは立体異性体、又はその塩、或いはその溶媒和物もしくは水和物を提供する。
【０００８】
【化１】



(I)

【０００９】

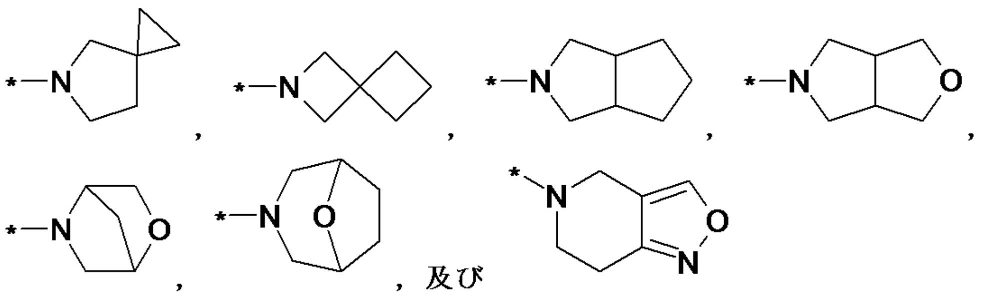
式中、

Arはフェニレン及びピリジニレンからなる群Ar-G1 から選ばれ、これらは夫々Ｆ、Cl、-O-CH_3及びCH_3 から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよく、

R^1は互いに独立にハロゲン、CN、C_{1-6}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、アリール、-O-(C_{1-6}-アルキル)、-S-(C_{1-3}-アルキル)、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル)、-O-(C_{5-6}-シクロアルケニル)、-O-(CH_2)$_{1-2}$-(C_{3-6}-シクロアルキル)、-O-(C_{1-3}-アルキル)-アリール、-O-CH_2-(C_{2-4}-アルケニル)、-O-CH_2-(C_{2-4}-アルキニル)、-O-CH_2-複素環、-O-CH_2-ヘテロアリール、-O-複素環、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-(C=O)-NH-アリール、-$NR^{N1}R^{N2}$ 、下記の基R^1-G1 からなる群から選ばれ、

【００１０】

【化２】



【００１１】

式中、R^{N1} はＨ、-CD_3、又はC_{1-3}-アルキルであり、かつ

R^{N2} はＨ、-CD_3、C_{1-6}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、-(CH_2)$_{1-2}$-(C_{3-6}-シクロアルキル)、複素環、-CH_2-複素環、又はアリールであり、或いは

R^{N1} 及びR^{N2} は連結され、それらが結合されているＮ原子と一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、モルホリニル、チオモルホリニル、又は[1,4]オキサゼパニル環を形成し、前記環の夫々が１～４個のＦ、又は１個もしくは２個のCN、OH、C_{1-3}-アルキル、-O-C_{1-3}-アルキル又は-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル)で置換されていてもよく、前記置換基は同じであり、又は異なり、

複素環はテトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、

ヘテロアリールはピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニルからなる群から選ばれ、

アリールはフェニル、インダニル及びナフチルからなる群から選ばれ、

夫々のアルキルは線状又は分枝であり、１～６個のＦ又は１個もしくは２個のCN、-OH、-O-(C_{1-4}-アルキル)もしくはフェニルで置換されていてもよく、

夫々のシクロアルキルは１～４個のＦ又は１個のCN、OH、CH_3 、CF_3 もしくは-SO_2-(C_{1-3}-アルキル)で置換されていてもよく、かつ

夫々のアリール又はヘテロアリールはＦ、Cl、C_{1-3}-アルキル又は-O-(C_{1-3}-アルキル)から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよく、

ｎは１、２又は３であり、

R^2はＨ、Ｆ、Cl、CN又は-O-(C_{1-3}-アルキル)からなる群R^2-G1 から選ばれ、

R^3はＨ又はC_{1-3}-アルキルからなる群R^3-G1 から選ばれ、

Ｌは直鎖C_{1-3}-アルキレンからなる群L-G1から選ばれ、これは１個又は２個のC_{1-3}-アルキル基で置換されていてもよく、かつ

【００１２】

ＴはＨ、

線状又は分枝C_{1-6}-アルキル（これは１～６個のＦ、１個のCN、OH、-O-CH_3もしくは-O-C(=O)-CH_3 、又はヘテロアリール基（好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリミジニル及びピラジニルからなる群から選ばれる）で置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基の夫々が１個又は２個の置換基（これらは互いに独立にC_{1-3}-ア

ルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 及び-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル) からなる群から選ばれる）で置換されていてもよい）、

C_{3-6}-シクロアルキル（これは１個又は２個のＦ、CN、C_{1-3}-アルキル、CF_3 、OH、-O-(C_{1-3}-アルキル）、-NH_2、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-(C=O)-O-(C_{1-6}-アルキル）、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-NH(C_{1-3}-アルキル）又は-C(=O)-N(C_{1-3}-アルキル)$_2$で置換されていてもよく、これらの置換基は同じであり、又は異なる）、

-O-(C_{1-4}-アルキル）（これはC_{3-7}-シクロアルキルで置換されていてもよい）、

-NR^4R^5（式中、R^4はＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5はＨ、C_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 又はＯ、Ｓ、Ｎ及びNHから独立に選ばれた１～３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール基であり、前記ヘテロアリール基はC_{1-3}-アルキルで置換されていてもよく、又はR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル環を形成し、これは１個もしくは２個のC_{1-3}-アルキル又は１個の-NH-(C=O)-CH_3で置換されていてもよい）、及び

Ｏ、Ｓ、Ｎ及びNHから独立に選ばれた１～３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール基（これはC_{1-3}-アルキル、-NH_2、-NH-C(=O)-C_{1-3}-アルキル、-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)-OH、-NH-C(=O)-O-(C_{1-6}-アルキル）及び-O-(C_{1-2}-アルキル）からなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよく、夫々のアルキル基は１～３個のＦ又は１個のOHで置換されていてもよい）

からなる群T-G1から選ばれる。

【００１３】

更なる局面において、本発明は一般式（I)の化合物の調製方法及びこれらの方法における新規中間体化合物に関する。

本発明の更なる局面は本発明の一般式（I)の化合物の塩、特にその医薬上許される塩に関する。

更なる局面において、本発明は任意で一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、本発明の一般式（I)の一種以上の化合物又はその一種以上の医薬上許される塩を含む、医薬組成物に関する。

更なる局面において、本発明は一般式（I)の化合物又はその医薬上許される塩を患者に投与することを特徴とするそれを要する患者の一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼ酵素の活性を抑制することにより媒介される疾患又は症状の治療方法に関する。

本発明の別の局面によれば、一般式（I)の化合物又はその医薬上許される塩を患者に投与することを特徴とするそれを要する患者の代謝疾患又は障害の治療方法が提供される。

本発明の別の局面によれば、一般式（I)の化合物又はその医薬上許される塩を患者に投与することを特徴とするそれを要する患者の心血管疾患又は障害の治療方法が提供される。

本発明の別の局面によれば、一般式（I)の化合物又はその医薬上許される塩を患者に投与することを特徴とするそれを要する患者の神経変性疾患もしくは障害又は中枢神経系の疾患もしくは障害の治療方法が提供される。

本発明の別の局面によれば、一般式（I)の化合物又はその医薬上許される塩を患者に投与することを特徴とするそれを要する患者の癌、悪性疾患又は腫瘍形成の治療方法が提供される。

本発明の別の局面によれば、先に、また後に記載される治療方法のための薬物の製造のための一般式（I)の化合物又はその医薬上許される塩の使用が提供される。

本発明の別の局面によれば、先に、また後に記載される治療方法のための一般式（I)の化合物又はその医薬上許される塩が提供される。

更なる局面において、本発明はこのような治療を要する患者に治療有効量の一種以上の付加的な治療薬と組み合わせて治療有効量の一般式（I)の化合物又はその医薬上許される

塩を投与する工程を含む患者における一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼの抑制により媒介される疾患又は症状の治療方法に関する。

更なる局面において、本発明は一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼの抑制により媒介される疾患又は症状の治療又は予防のための一種以上の付加的な治療薬と組み合わせての一般式 (I)の化合物又はその医薬上許される塩の使用に関する。

更なる局面において、本発明は任意で一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、一般式 (I)の化合物又はその医薬上許される塩及び一種以上の付加的な治療薬を含む医薬組成物に関する。

本発明のその他の局面は先に、また後に記載される明細書及び実験部分から当業者に明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

特にことわらない限り、基、残基、及び置換基、特にAr、R^1、R^2、R^3、R^4、Ｌ、T及びｎは、先に、また以下に定義される。残基、置換基、又は基、例えば、R^1 が化合物中に数回現れる場合、それらは同じ又は異なる意味を有してもよい。本発明の化合物の個々の基及び置換基の幾つかの好ましい意味が以下に示されるであろう。これらの定義のいずれか及び夫々が互いに組み合わされてもよい。

Ar:

Ar-G1:

基Arは先に、また後に定義される群Ar-G1 から選ばれることが好ましい。

Ar-G2:

別の実施態様において、基Arはフェニレンからなる群Ar-G2 から選ばれ、これはＦで一置換されていてもよい。

Ar-G3:

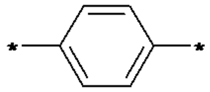
別の実施態様において、基Arはフェニレンからなる群Ar-G3 から選ばれる。

Ar-G4:

別の実施態様において、基Arは下記の基からなる群Ar-G4 から選ばれ、

【００１５】

【化３】



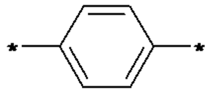
前記基はＦで一置換されていてもよい。

Ar-G5:

別の実施態様において、基Arは下記の基からなる群Ar-G5 から選ばれる。

【００１６】

【化４】



【００１７】

R^1:

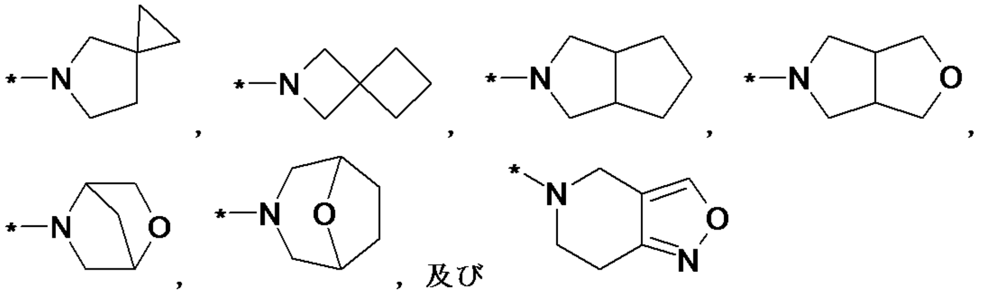
R^1-G1:

基R^1は先に、また後に定義される群R^1-G1 から選ばれることが好ましい。

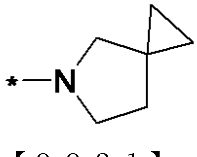
R^1-G2:

別の実施態様において、基R^1は互いに独立にＦ、Cl、Br、CN、C_{1-4}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、フェニル、-O-(C_{1-5}-アルキル) 、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル) 、-O-(C_{5-6}-シクロアルケニル) 、-O-$(CH_2)_{1-2}$-(C_{3-6}-シクロアルキル) 、-O-(C_{1-2}-アルキル)-フェニル、-O-CH_2-(C_{2-4}-アルケニル) 、-O-CH_2-複素環、-O-CH_2-ピリジニル、-O-複素環、-O-フェニル、-O-ピリジニル、-$NR^{N1}R^{N2}$及び下記の基からなる群R^1-G2 から選ばれ、

【００１８】
【化５】



【００１９】
R^{N1} はＨ、-CD_3、又はC_{1-3}-アルキルであり、かつ
R^{N2} は-CD_3、C_{1-5}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、-CH_2-(C_{3-6}-シクロアルキル)、複素環、-CH_2-複素環又はフェニルであり、或いは
R^{N1} 及びR^{N2} は連結され、それらが結合されている窒素原子と一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、モルホリニル、チオモルホリニル又は[1,4]オキサゼパニル環を形成し、前記環の夫々が１～４個のＦ又は１個もしくは２個のCN、OH、C_{1-3}-アルキル、-O-C_{1-3}-アルキル、もしくは-C_{1-3}-アルキル-O-C_{1-3}-アルキルで置換されていてもよく、前記置換基は同じであり、又は異なり、
複素環はテトラヒドロフラニル又はテトラヒドロピラニルであり、
夫々のアルキルは線状又は分枝であり、１～６個のＦ又は１個もしくは２個のCN、-OH、-O-(C_{1-4}-アルキル) もしくはフェニルで置換されていてもよく、
夫々のシクロアルキルは１～４個のＦ又は１個のCN、OH、CH_3 もしくは-SO_2-CH_3 で置換されていてもよく、かつ
夫々のフェニルは１個のＦ、Cl又は-O-(C_{1-3}-アルキル) により置換されていてもよい。
R^1-G3:
別の実施態様において、基R^1がＦ、Cl、CN、C_{1-4}-アルキル、C_{3-5}-シクロアルキル、フェニル、-O-(C_{1-5}-アルキル)、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル)、-O-テトラヒドロフラニル、-O-CH_2-(C_{3-4}-シクロアルキル)、-$NR^{N1}R^{N2}$ 及び下記の基からなる群R^1-G3 から選ばれ、
【００２０】
【化６】

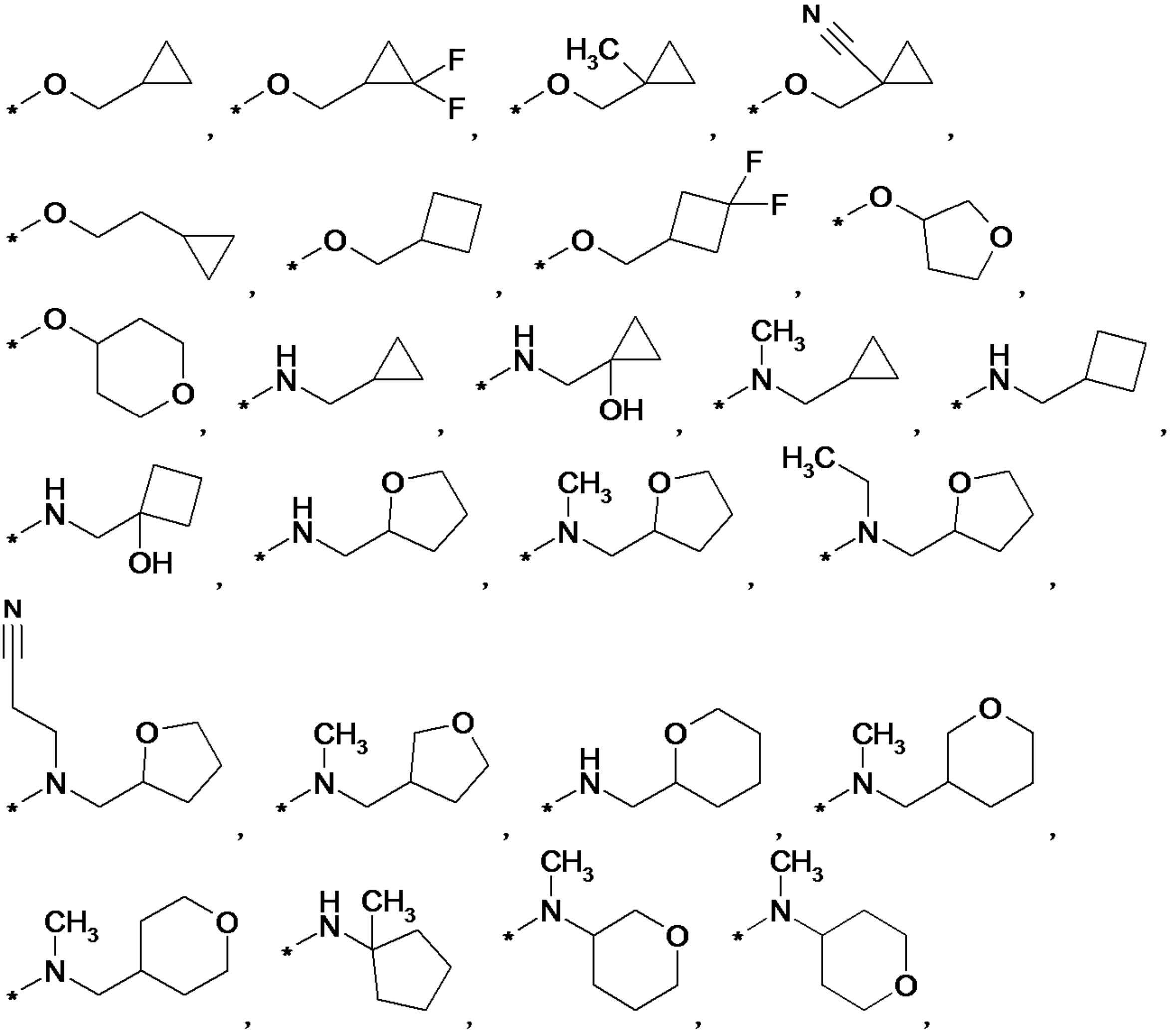


【００２１】
R^{N1} がＨ、-CD_3、又はC_{1-2}-アルキルであり、かつ
R^{N2} が-CD_3、C_{1-4}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、又は-CH_2-(C_{3-6}-シクロアルキル) であり、或いは
R^{N1} 及びR^{N2} は連結され、それらが結合されているＮ原子と一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環を形成し、前記環の夫々が１個又は２個のＦ、OH又はCH_3 で置換されていてもよく、前記置換基は同じであり、又は異なり、
夫々のアルキルが線状又は分枝であり、１～３個のＦ又は１個の-O-CH_3もしくはOHで置換されていてもよく、
夫々のC_{3-6}-シクロアルキルが１～２個のＦ又は１個のCN、OHもしくはCH_3 で置換されていてもよく、かつ
夫々のフェニルが１個の-O-CH_3で置換されていてもよい。
R^1-G4:

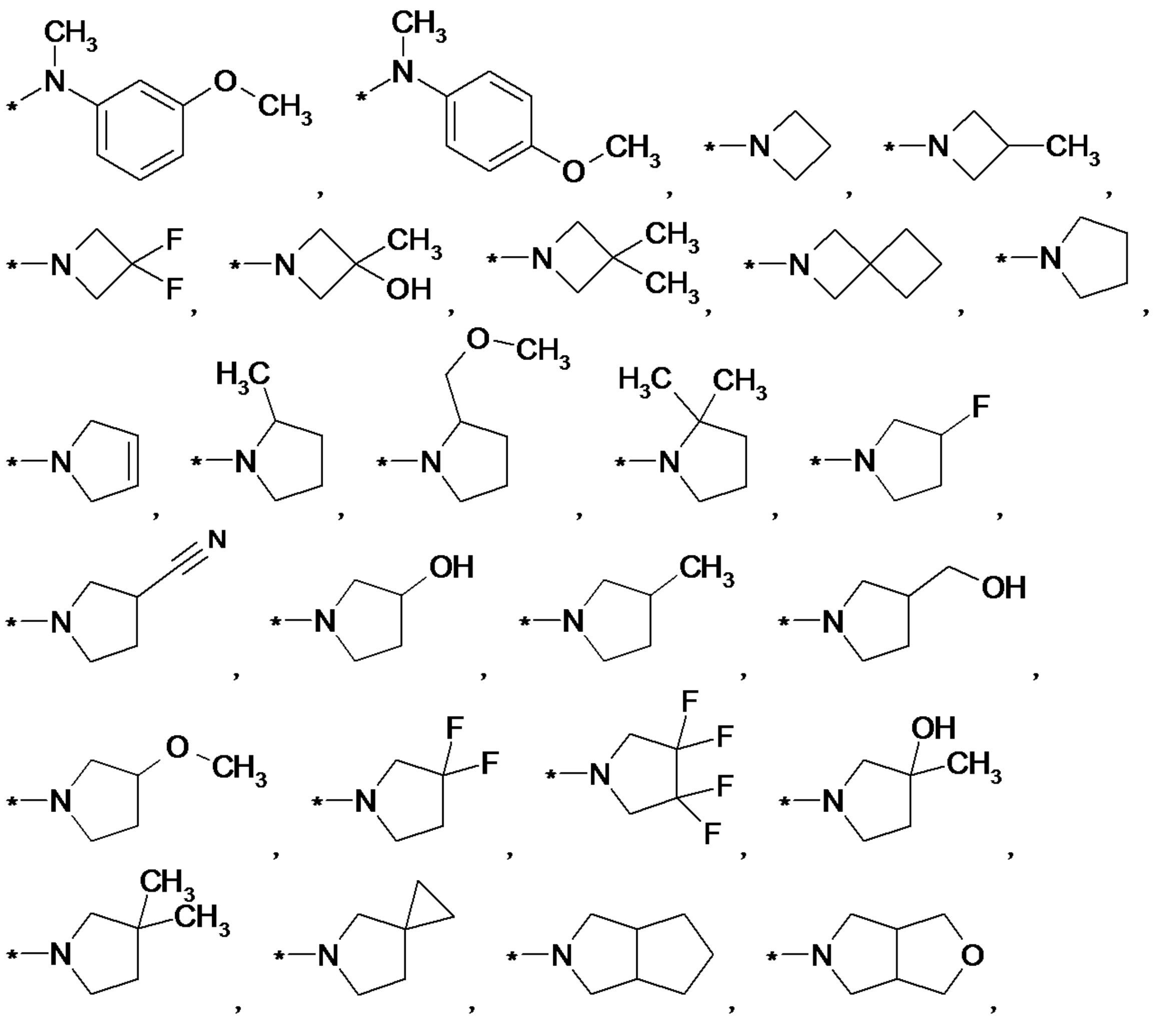
別の実施態様において、基R^1がＦ、Cl、Br、CN、C_{1-4}-アルキル、-O-(C_{1-5}-アルキル)、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル)、-O-ピリジニル、-$NR^{N1}R^{N2}$、下記の基からなる群R^1-G4から選ばれ、

【００２２】

【化７】

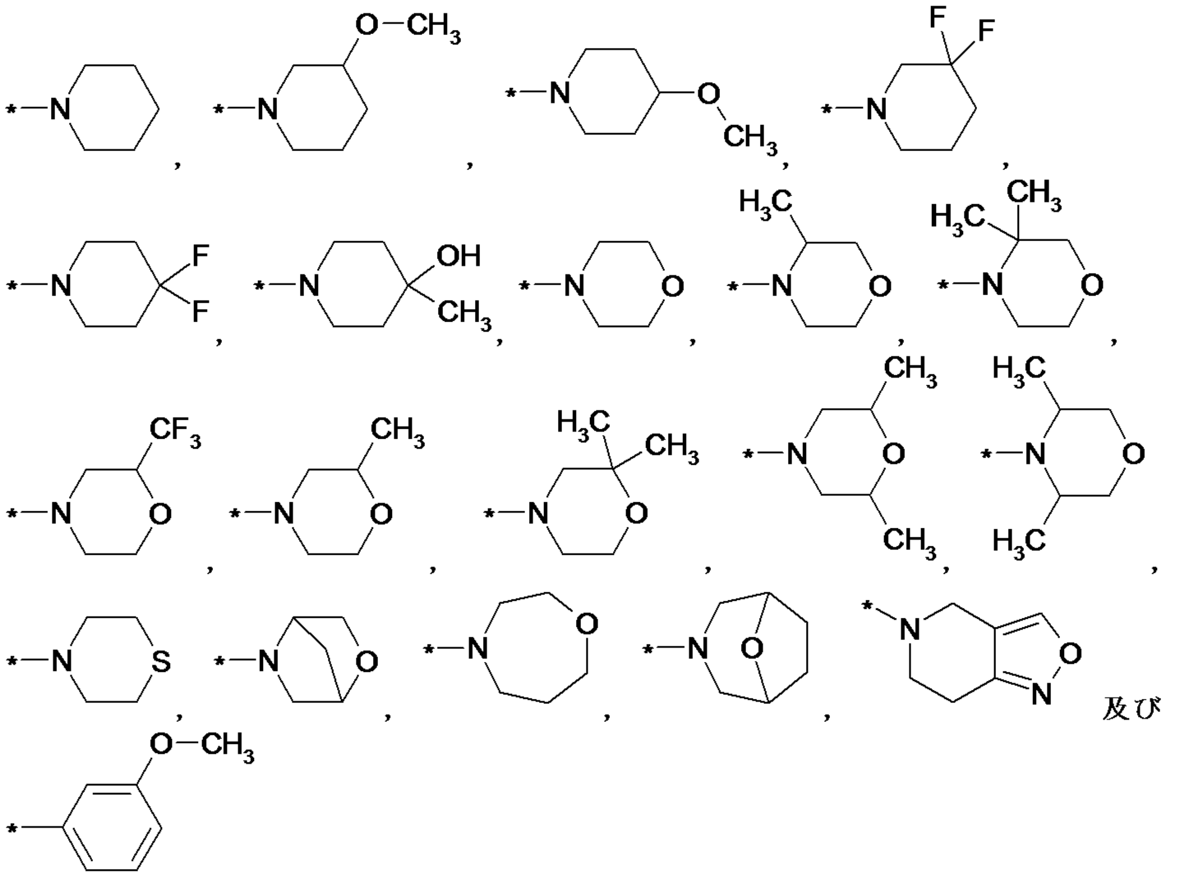


【化８】



【００２４】

【化９】



【００２５】

R^{N1} がＨ、-CD_3又はC_{1-2}-アルキルであり、かつ

R^{N2} が-CD_3、C_{1-5}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、

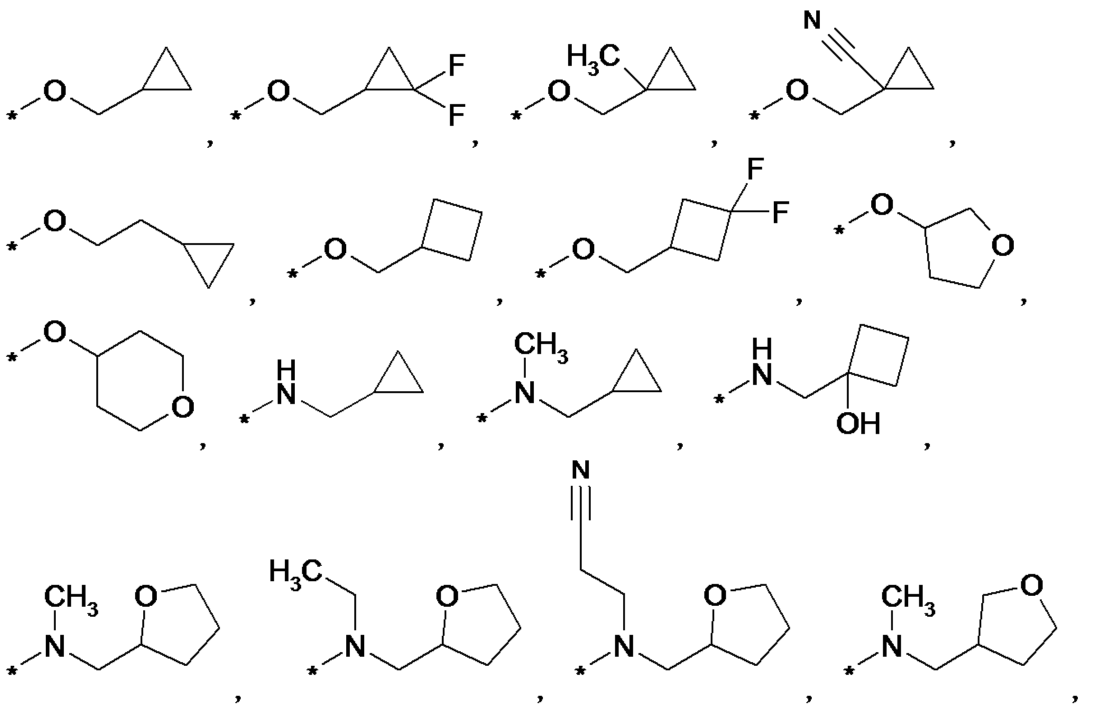
夫々のアルキルが線状又は分枝であり、１～３個のＦ又は１個もしくは２個のCN、OH、-O-(C_{1-3}-アルキル）もしくはフェニルで置換されていてもよい。

R^1-G4a:

別の実施態様において、基R^1がC_{1-4}-アルキル、-O-(C_{1-5}-アルキル）、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル）、-O-ピリジニル、-$NR^{N1}R^{N2}$、下記の基からなる群R^1-G4aから選ばれ、

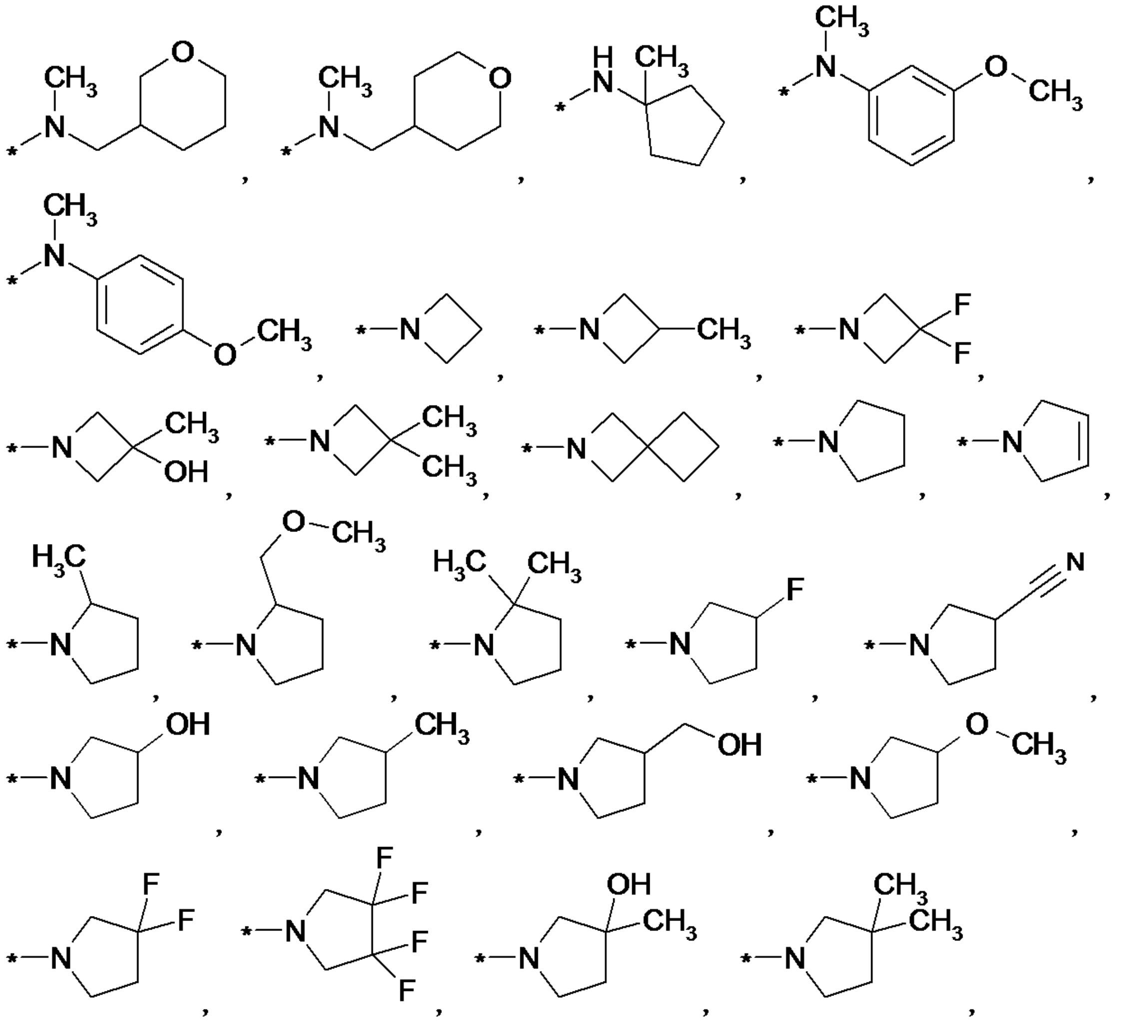
【００２６】

【化１０】



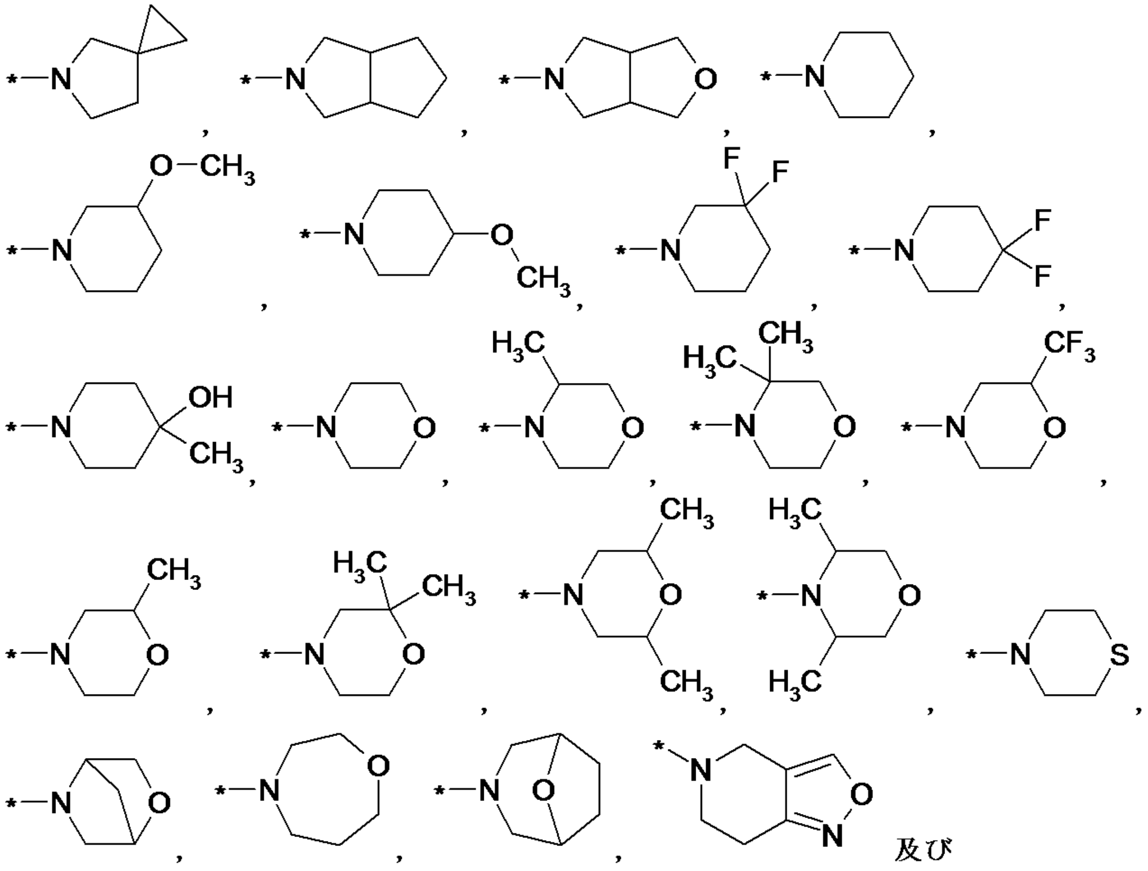
【００２７】

【化１１】

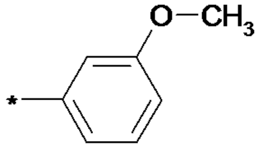


【００２８】

【化１２】



及び



【００２９】

R^{N1} がＨ、$-CD_3$又はC_{1-2}-アルキルであり、かつ

R^{N2} が$-CD_3$、C_{1-5}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、

夫々のアルキルが線状又は分枝であり、１～３個のＦ又は１個もしくは２個のCN、OH、-O-(C_{1-3}-アルキル）もしくはフェニルで置換されていてもよく、

又は、ｎが２である場合には、第二のR^1基がＦ、Cl、Br、CN、CH_3 及び$-O-CH_3$からなる群から選ばれ、又は

ｎが３である場合には、第三のR^1基がＦである。

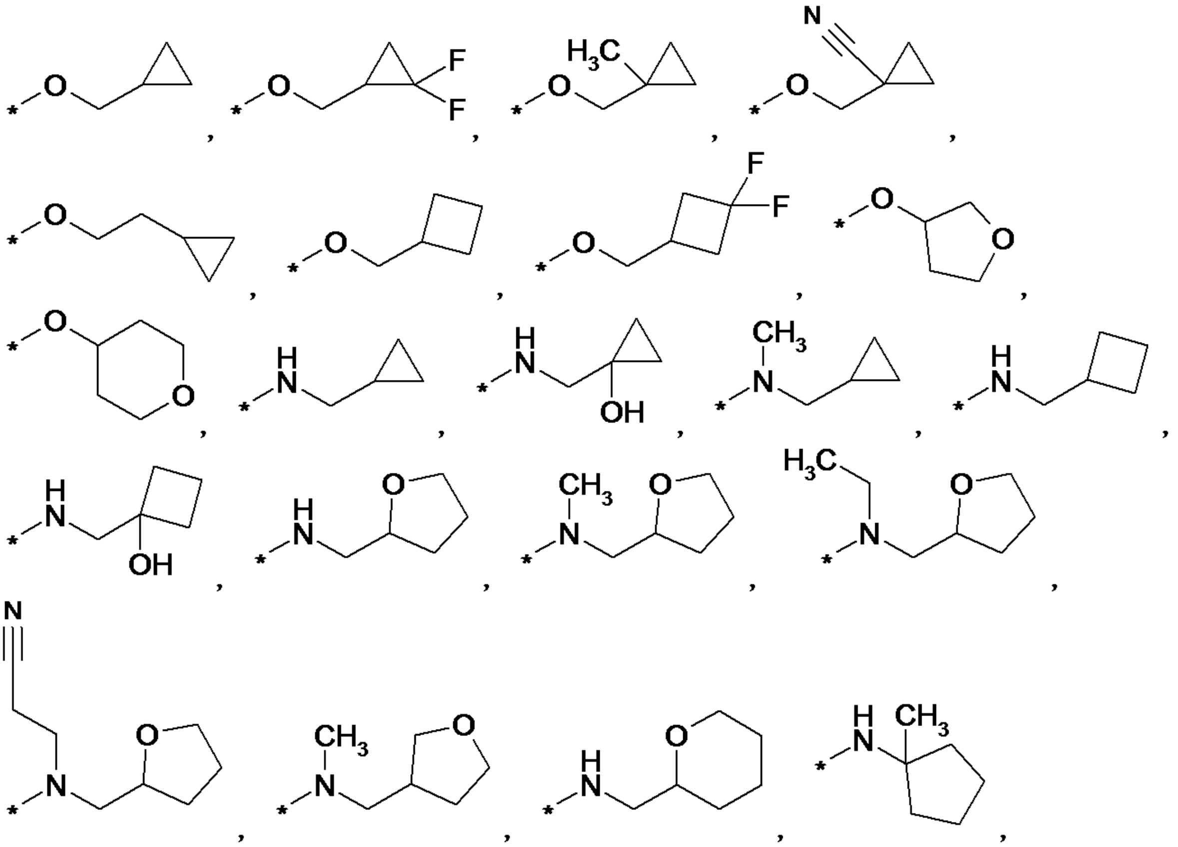
ｎが１又は２であることが好ましい。

R^1-G4b:

別の実施態様において、基R^1がC_{1-4}-アルキル、-O-(C_{1-5}-アルキル）、-O-(C_{3-6}-シクロアルキル）、-O-ピリジニル、$-NR^{N1}R^{N2}$、下記の基からなる群R^1-G4bから選ばれ、

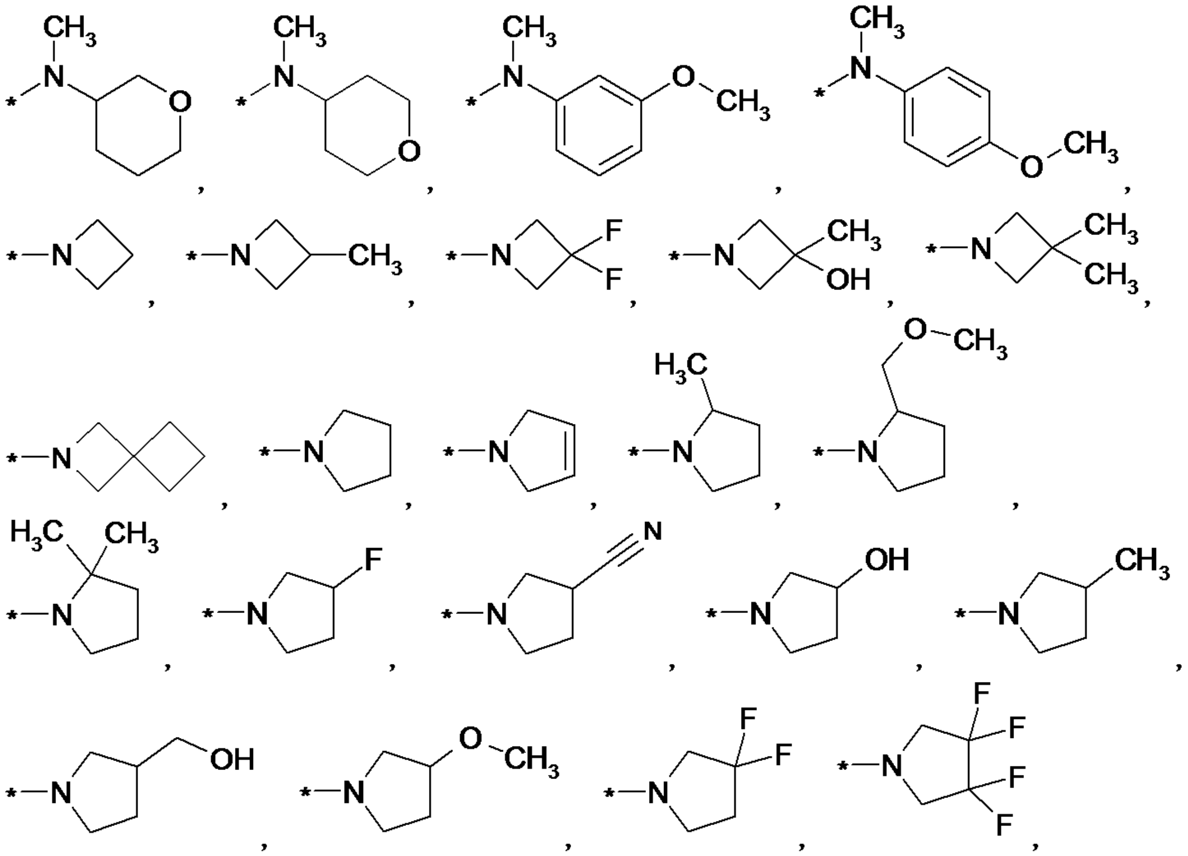
【００３０】

【化１３】



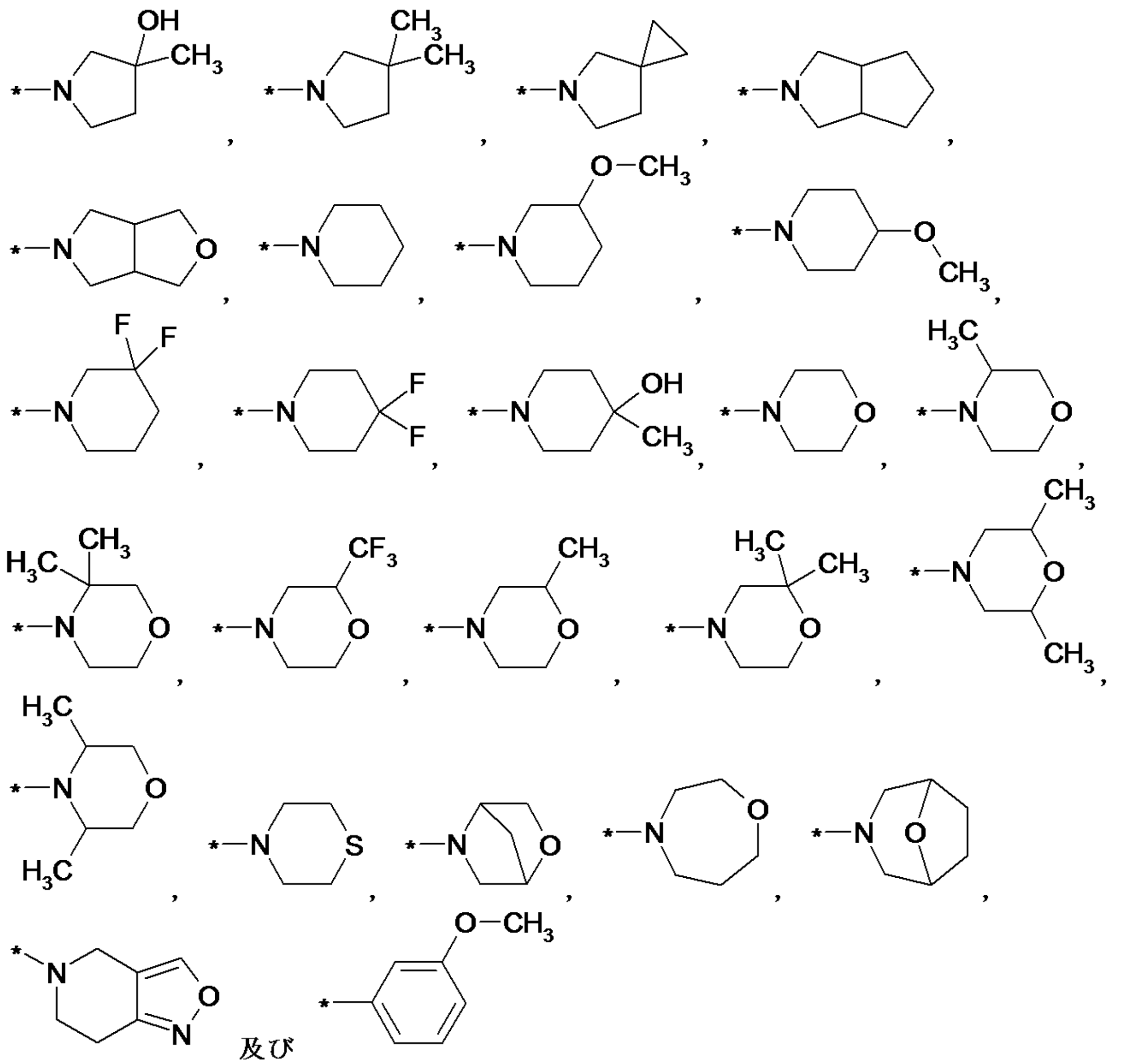
【００３１】

【化１４】



【００３２】

【化１５】



及び

【００３３】

R^{N1} がＨ、-CD_3又はC_{1-2}-アルキルであり、かつ

R^{N2} が-CD_3、C_{1-5}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、

夫々のアルキルが線状又は分枝であり、１～３個のＦ又は１個もしくは２個のCN、OH、-O-(C_{1-3}-アルキル) もしくはフェニルで置換されていてもよく、

又は、ｎが２である場合には、第二のR^1基がＦ、Cl、Br、CN、CH_3 及び-O-CH_3からなる群から選ばれ、又は

ｎが３である場合には、第三のR^1基がＦである。

ｎが１又は２であることが好ましい。

【００３４】

R^1-G5:

別の実施態様において、基R^1が

Ｆ、Cl、

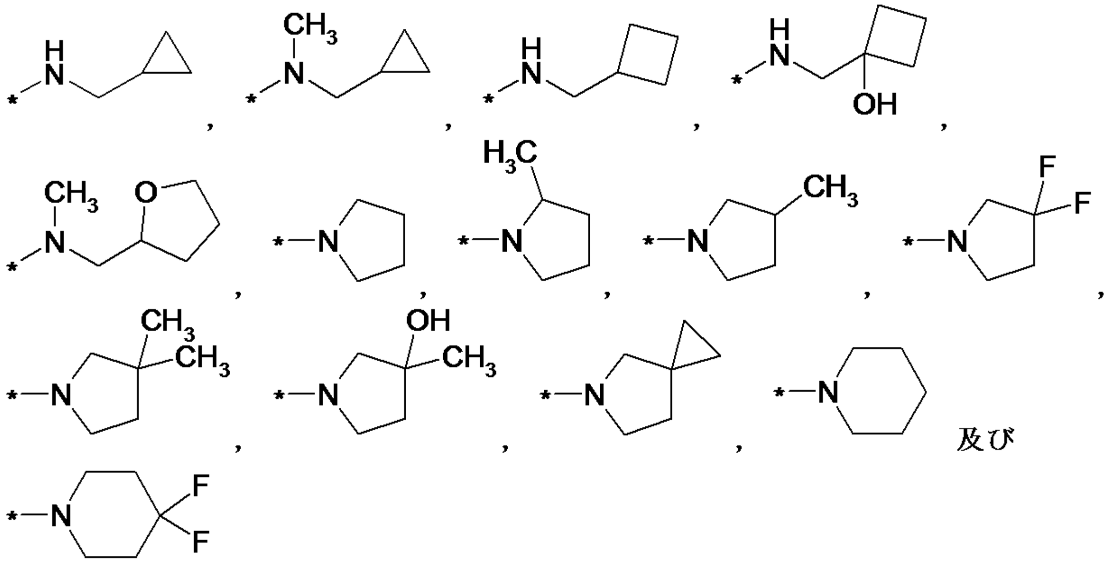
-O-(C_{1-5}-アルキル) （これは１～３個のＦ又は１個のOHで置換されていてもよい）、

-O-CH_2-(C_{3-5}-シクロアルキル) （これは１～２個のＦで置換されていてもよい）、

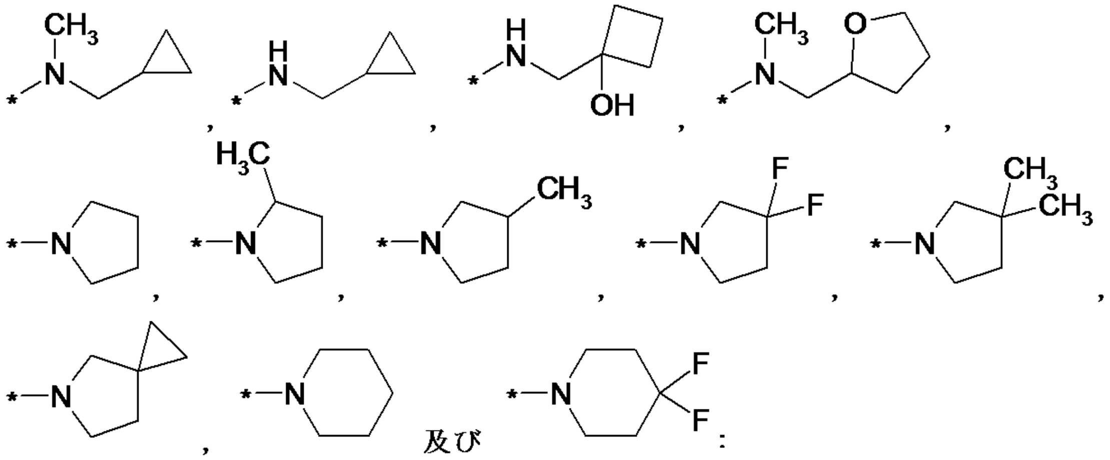
-O-(C_{3-6}-シクロアルキル)、

-$NR^{N1}R^{N2}$（式中、R^{N1} がＨ又はC_{1-2}-アルキルであり、かつR^{N2} がC_{1-4}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、夫々のアルキルが１～３個のＦ又は１個のOHもしくは-O-CH_3で置換されていてもよい）、

下記の基からなる群R^1-G5 から選ばれる。

【００３５】
【化１６】


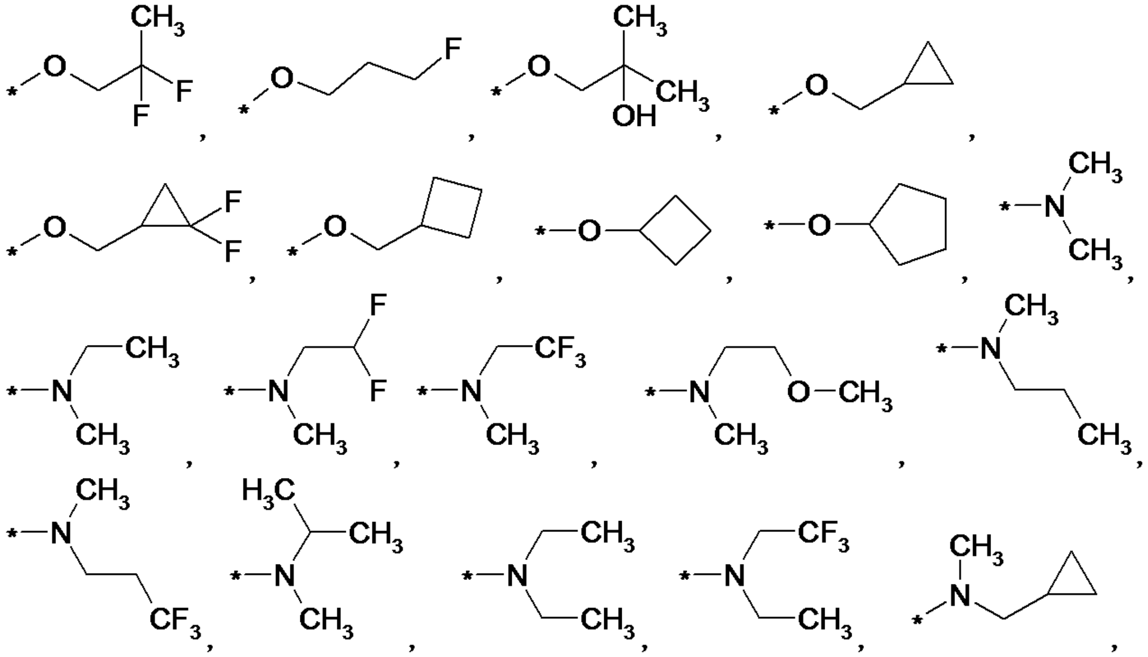
【００３６】
R^1-G5a:
別の実施態様において、基R^1が
-O-(C_{1-5}-アルキル)（これは１～３個のＦ又は１個のOHで置換されていてもよい）、
-O-CH_2-(C_{3-5}-シクロアルキル)（これは１～２個のＦで置換されていてもよい）、
-O-(C_{3-6}-シクロアルキル)、
-$NR^{N1}R^{N2}$（式中、R^{N1} がＨ又はC_{1-2}-アルキルであり、かつR^{N2} がC_{1-4}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、夫々のアルキルが１～３個のＦ又は１個のOHもしくは-O-CH_3で置換されていてもよい）、
下記の基からなる群R^1-G5aから選ばれ、

【００３７】
【化１７】


【００３８】
又は、ｎが２である場合には、第二のR^1基がＦ、Cl、Br、CN、CH_3 及び-O-CH_3からなる群から選ばれ、又は
ｎが３である場合には、第三のR^1基がＦである。
ｎが１又は２であることが好ましい。
R^1-G6:
別の実施態様において、基R^1がＦ、Cl、-O-(C_{1-5}-アルキル)、下記の基からなる群R^1-G6から選ばれる。

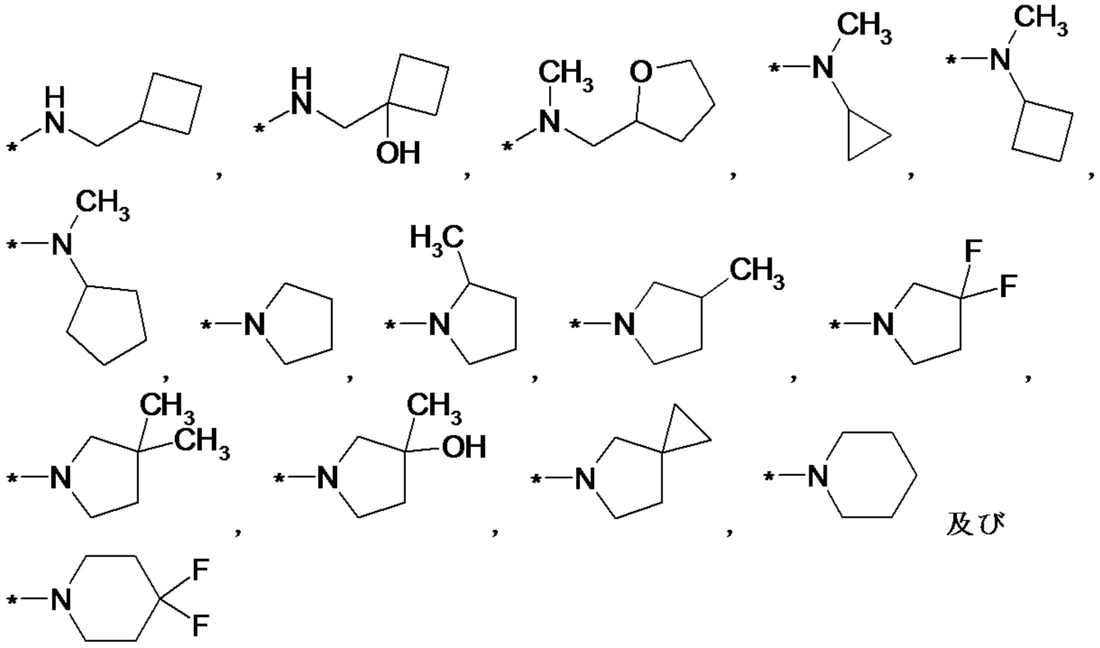
【００３９】

【化１８】



【００４０】

【化１９】

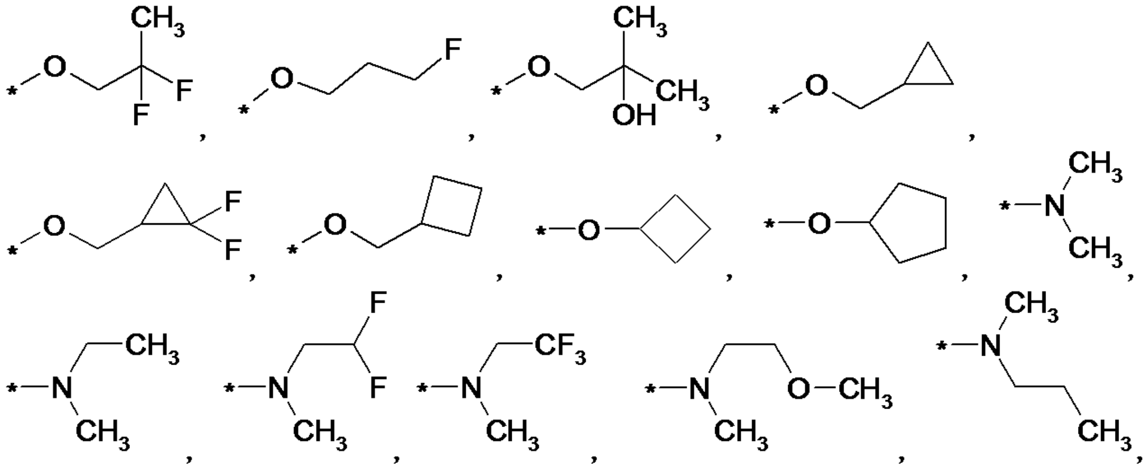


【００４１】

R^1-G6a:

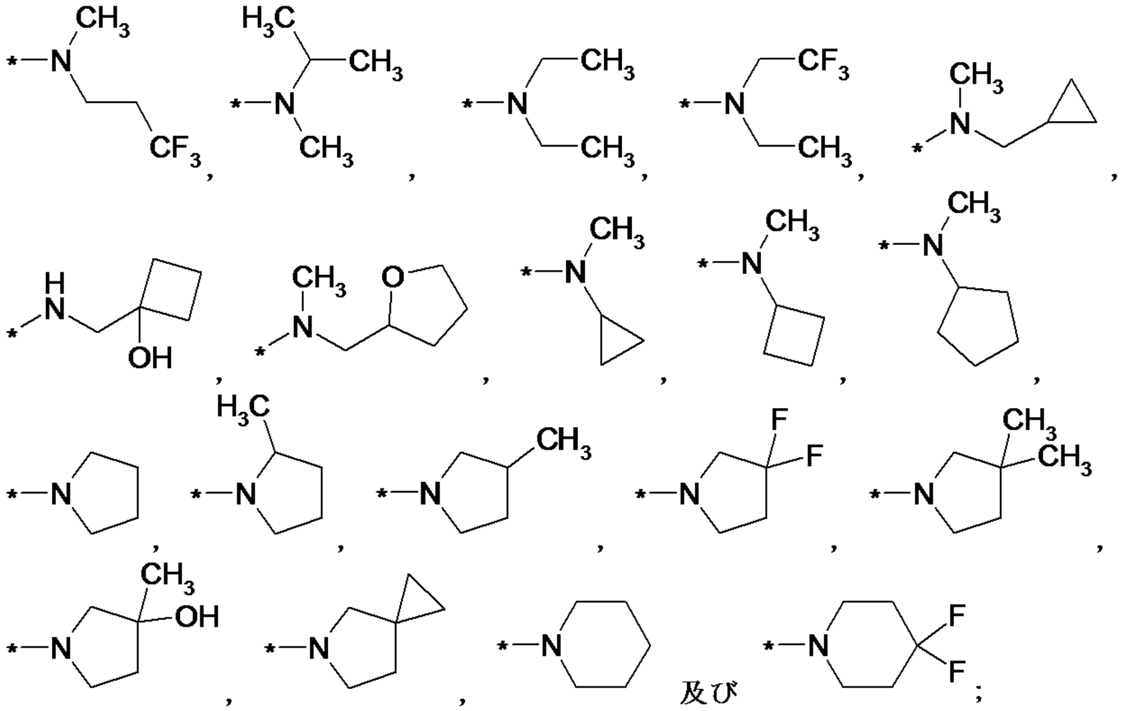
別の実施態様において、基R^1がＦ、Cl、-O-(C_{1-5}-アルキル)、下記の基からなる群R^1-G6a から選ばれ、

【化２０】



【００４２】

【化２１】



【００４３】

又は、ｎが２である場合には、第二のR^1基がＦ、Cl、Br、CN、CH_3 及び-O-CH_3からなる群から選ばれ、又は

ｎが３である場合には、第三のR^1基がＦである。

ｎが１又は２であることが好ましい。

<u>n</u>

ｎは１、２又は３である。

ｎが１又は２であることが好ましい。

一実施態様において、ｎが２である。

別の実施態様において、ｎが１である。

<u>R^2</u>

R^2-G1:

基R^2は先に、また後に定義される群R^2-G1 から選ばれることが好ましい。

R^2-G2:

別の実施態様において、基R^2がＨ、Ｆ及び-O-CH_3からなる群R^2-G2 から選ばれる。

R^2-G3:

別の実施態様において、基R^2がＨからなる群R^2-G3 から選ばれる。

【００４４】

R^3:

R^3-G1:

基R^3は先に、また後に定義される群R^3-G1 から選ばれることが好ましい。

R^3-G2:

一実施態様において、基R^3がＨ及びCH_3 からなる群R^3-G2 から選ばれる。

R^3-G3:

別の実施態様において、基R^3がＨからなる群R^3-G3 から選ばれる。

L:

L-G1:

基Ｌは先に、また後に定義される群L-G1から選ばれることが好ましい。

L-G2:

一実施態様において、基Ｌが直鎖C_{1-3}-アルキレン基（これは１個又は２個のCH_3 基で置換されていてもよい）からなる群L-G2から選ばれる。

L-G3:

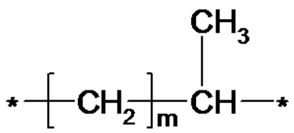
別の実施態様において、基Ｌが直鎖C_{1-2}-アルキレン基（これは１個のメチル基で置換されていてもよい）からなる群L-G3から選ばれる。

L-G4:

別の実施態様において、基Ｌが下記の基からなる群L-G4から選ばれ、

【００４５】

【化２２】



【００４６】

式中、ｍは０又は１であり、かつ

左手側のアステリスクはArに連結され、また右手側のアステリスクは式（I)に示されたＮ原子に連結される。

L-G5:

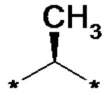
別の実施態様において、基Ｌが-CH(CH_3)- からなる群L-G5から選ばれる。

L-G5a:

別の実施態様において、基Ｌが下記の基からなる群L-G5a から選ばれ、

【００４７】

【化２３】



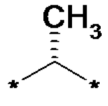
【００４８】

式中、左手側のアステリスクはArに連結され、また右手側のアステリスクは式（I)に示されたＮ原子に連結される。

L-G5b:

別の実施態様において、基Ｌが下記の基からなる群L-G5b から選ばれ、

【化２４】



【００４９】

式中、左手側のアスタリスクはArに連結され、また右手側のアスタリスクは式（I)に示されたＮ原子に連結される。

【００５０】

T:

T-G1:

基Ｔは先に、また後に定義される群T-G1から選ばれることが好ましい。

T-G2:

一実施態様において、基Ｔが

Ｈ、

線状又は分枝C_{1-4}-アルキル（これは１～６個のＦ、もしくは１個のCN、-O-CH_3 もしくはOH或いはヘテロアリール基（好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イソオキサゾリル、ピリミジニル及びピラジニルからなる群から選ばれる）で置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基の夫々が１個又は２個の置換基（これらは互いに独立にC_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 及び-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル）からなる群から選ばれる）で置換されていてもよい）、

C_{3-6}-シクロアルキル（これは１個又は２個のＦ、CN、C_{1-3}-アルキル、CF_3 、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル）又は-NH-(C=O)-O-(C_{1-4}-アルキル）で置換されていてもよく、これらの置換基は同じであり、又は異なる）、

-O-(C_{1-3}-アルキル）（これは１個のC_{3-5}-シクロアルキルで置換されていてもよい）、

-NR^4R^5（式中、R^4はＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5はＨ、C_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 又はＯ、Ｓ、Ｎ及びNHから独立に選ばれた１～３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール基（これは好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル及びイミダゾリルからなる群から選ばれる）であり、或いはR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環（これは１個もしくは２個のC_{1-3}-アルキル又は１個の-NH-(C=O)-CH_3 で置換されていてもよい）を形成する）、及び

Ｏ、Ｓ、Ｎ及びNHから独立に選ばれた１～３個のヘテロ原子を含む５員ヘテロアリール基（これはC_{1-3}-アルキル、-O-(C_{1-2}-アルキル）、-NH-C(=O)-C_{1-3}-アルキル及び-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 からなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよい）

からなる群T-G2から選ばれる。

【００５１】

T-G3:

一実施態様において、基Ｔが

線状又は分枝C_{1-3}-アルキル（これは１～６個のＦ、もしくは１個のCN、OHもしくは-O-CH_3、又は好ましくはチアゾリル、イソオキサゾリル及びピリミジニルからなる群から選ばれたヘテロアリール基で置換されていてもよく、

前記ヘテロアリール基の夫々が１個又は２個の置換基（これらは互いに独立にC_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3及び-NH-(C=O)-CH_3からなる群から選ばれる）で置換されていてもよい）、

C_{3-6}-シクロアルキル（これは１個又は２個のＦ又は１個のCN、CF_3 、C_{1-3}-アルキル、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル）、-NH-(C=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-(C_{1-3}-アルキル）もしくは-NH-(C=O)-O-(C_{1-4}-アルキル）で置換されていてもよい）、

-O-(C_{1-3}-アルキル）（これは１個のシクロプロピルで置換されていてもよい）、

-NR^4R^5（式中、R^4がＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5がＨ、C_{1-3}-アルキル、-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 又はイソオキサゾリルであり、或いはR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環を形成し、これらの環は１個又は２個のC_{1-3}-アルキル又は１個の-NH-(C=O)-CH_3

で置換されていてもよい）、及び

フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル又はチアジアゾリル基（これらの夫々がC_{1-3}-アルキル、-NH-C(=O)-(C_{1-3}-アルキル)-O-CH_3 及び-NH-C(=O)-C_{1-3}-アルキルからなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよい）

からなる群T-G3から選ばれる。

【００５２】

T-G4:

一実施態様において、基Ｔが

線状又は分枝C_{1-3}-アルキル（これは１～３個のＦで置換されていてもよい）、

C_{3-6}-シクロアルキル（これは１個のＦ、CH_3 、-NH-(C=O)-CH_3、-NH-(C=O)-CH_2-O-CH_3 又は-NH-(C=O)-O-(C_{1-4}-アルキル) で置換されていてもよい）、

-O-(C_{1-2}-アルキル) （これは１個のシクロプロピルで置換されていてもよい）、

-NR^4R^5（式中、R^4がＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5がC_{1-3}-アルキル又はイソオキサゾリルであり、或いはR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環を形成する）、及び

フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はイソチアゾリル基（これらの夫々がCH_3 、-NH-C(=O)-CH_2-O-CH_3 、-NH-C(=O)-CH_3 及び-NH-C(=O)-CH_2CH_3からなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよい）

からなる群T-G4から選ばれる。

T-G4a:

一実施態様において、基Ｔが

線状又は分枝C_{1-3}-アルキル（これは１～３個のＦで置換されていてもよい）、

C_{3-6}-シクロアルキル（これは１個のCH_3 、-NH-(C=O)-CH_3 、-NH-(C=O)-CH_2-O-CH_3又は-NH-(C=O)-O-(C_{1-4}-アルキル) で置換されていてもよい）、

-O-(C_{1-2}-アルキル) （これは１個のシクロプロピルで置換されていてもよい）、

-NR^4R^5（式中、R^4はＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5はC_{1-3}-アルキル又はイソオキサゾリルであり、或いはR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環を形成する）、及び

チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はイソチアゾリル基（これらの夫々がCH_3 、-NH-C(=O)-CH_2-O-CH_3 及び-NH-C(=O)-CH_3 からなる群から選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよい）

からなる群T-G4a から選ばれる。

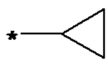
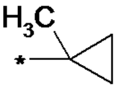
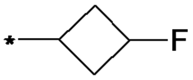
【００５３】

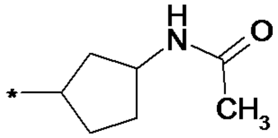
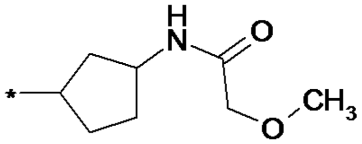
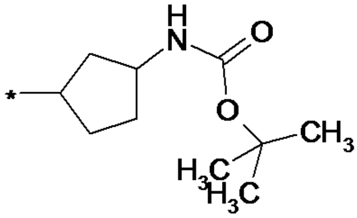
T-G5:

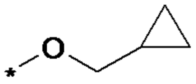
一実施態様において、基Ｔが

線状又は分枝C_{1-3}-アルキル（これは１～３個のＦで置換されていてもよい）、

【化２５】

, , ,

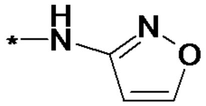
, , ;

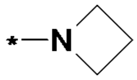
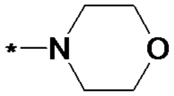
$-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 

【００５４】

-NH_2（夫々のＨが互いに独立にメチル又はエチルで置換されていてもよい）、

【化２６】

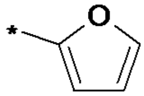
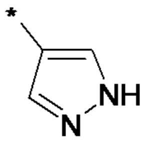
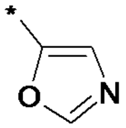
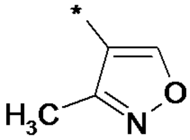
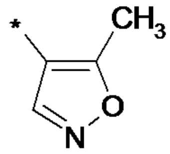
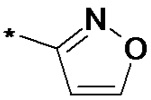
;

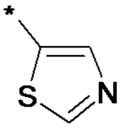
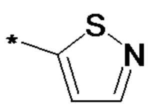
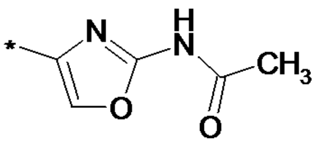
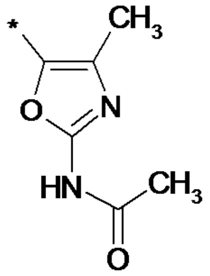
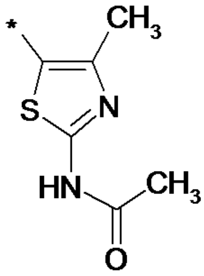
, 

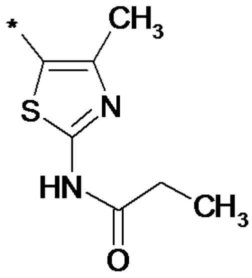
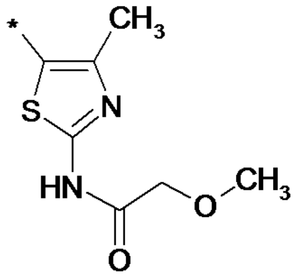
【００５５】

及び下記の基からなる５ヘテロアリール基

【化２７】

, , , , , ,

, , , , ,

 及び 

からなる群T-G5から選ばれる。

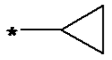
T-G5a:

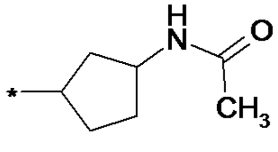
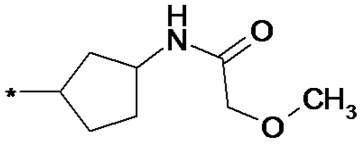
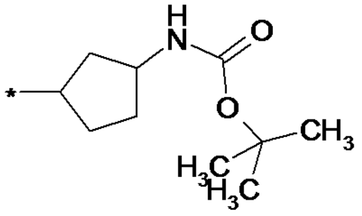
一実施態様において、基Ｔが

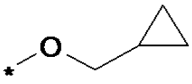
線状又は分枝C_{1-3}-アルキル（これは１～３個のＦで置換されていてもよい）、

【００５６】

【化２８】


,

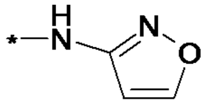

,

,

;

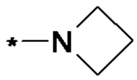
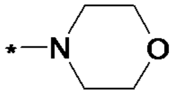
$-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$,


【００５７】

$-NH_2$（夫々のＨが互いに独立にメチル又はエチルで置換されていてもよい）、

【化２９】

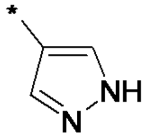
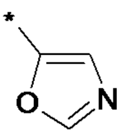
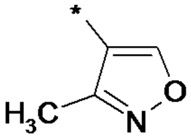
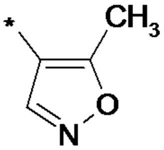
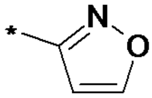
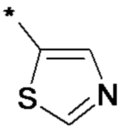

;

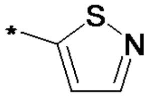
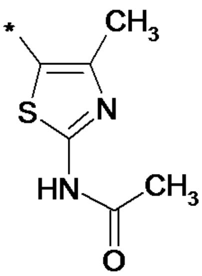
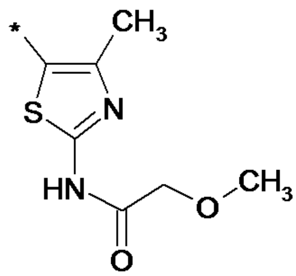

,


【００５８】

及び下記の基から選ばれた５員ヘテロアリール基

【化３０】


,

,

,

,

,

,


,

及び


からなる群T-G5a から選ばれる。

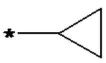
【００５９】

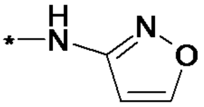
T-G6:

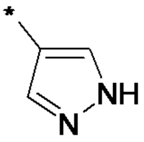
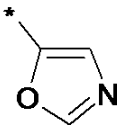
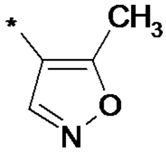
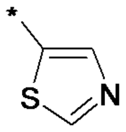
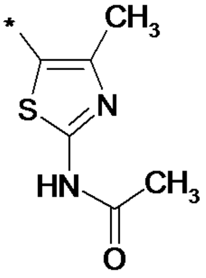
一実施態様において、基Ｔが

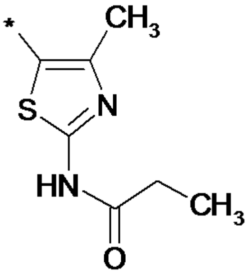
$-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$,

【化３１】

,

,

, , , ,  及び



からなる群T-G6から選ばれる。

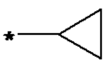
【００６０】

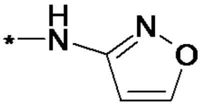
T-G6a:

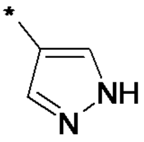
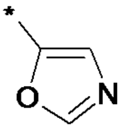
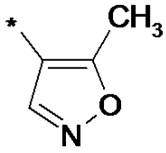
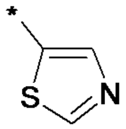
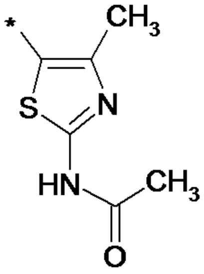
　一実施態様において、基Ｔが

$-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$,

【化３２】

,

,

, , ,  及び 

からなる群T-G6a から選ばれる。

【００６１】

T-G7:

　一実施態様において、基ＴがCH_3 からなる群T-G7から選ばれる。

　本発明の好ましい下位概念の実施態様の例が下記の表に示され、表中、夫々の実施態様の夫々の置換基は先に示された定義に従って定義され、また式（I)の全てのその他の置換

基が先に示された定義に従って定義される。

【００６２】

【表１】

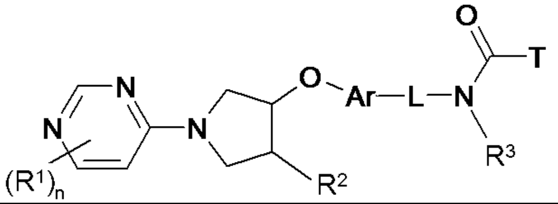
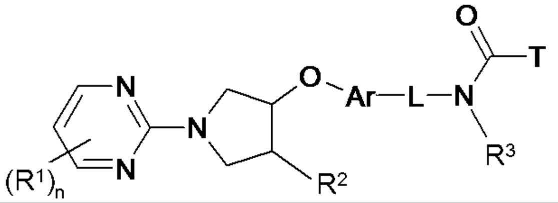
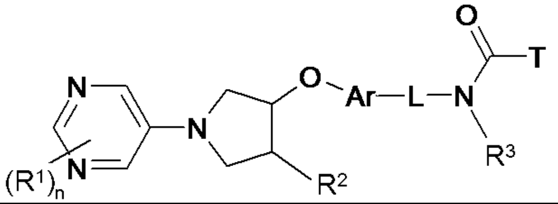
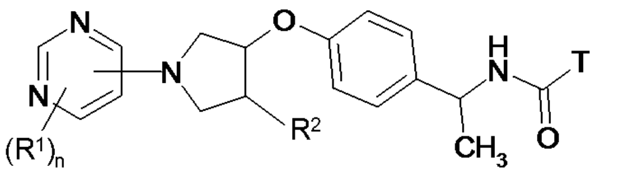
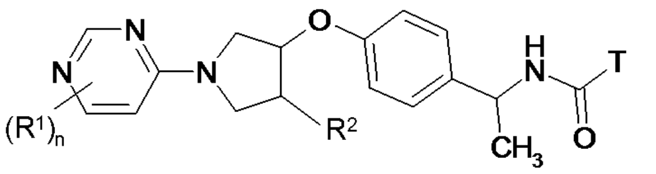
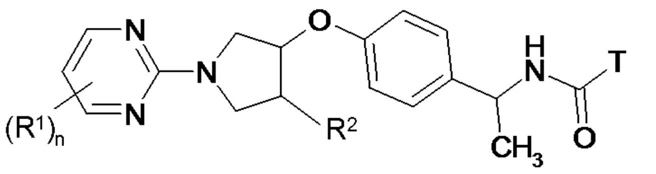
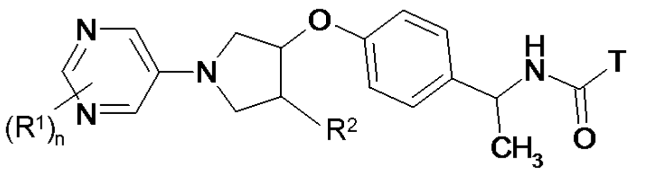
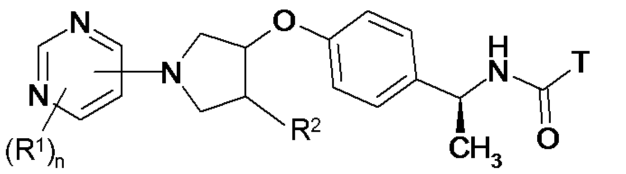
実施態様	R^1	Ar	R^2	L	R^3	T	n
E-1	R^1-G1	Ar-G2	R^2-G2	L-G2	R^3-G2	T-G1	1，2 又は3
E-2	R^1-G2	Ar-G2	R^2-G2	L-G3	R^3-G2	T-G2	1，2 又は3
E-3	R^1-G3	Ar-G3	R^2-G3	L-G3	R^3-G3	T-G3	1，2 又は3
E-4	R^1-G4	Ar-G3	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G3	1，2 又は3
E-5	R^1-G4a	Ar-G3	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G3	1，2 又は3
E-6	R^1-G3	Ar-G4	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G4	1 又は2
E-7	R^1-G4	Ar-G4	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G6	1 又は2
E-8	R^1-G4a	Ar-G4	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G7	1 又は2
E-9	R^1-G3	Ar-G5	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G4	1 又は2
E-10	R^1-G4	Ar-G5	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G6	1 又は2
E-11	R^1-G4a	Ar-G5	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G7	1 又は2
E-12	R^1-G5	Ar-G3	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G3	1 又は2
E-13	R^1-G5a	Ar-G5	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G4	1 又は2
E-14	R^1-G5a	Ar-G5	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G5	1 又は2
E-15	R^1-G6	Ar-G3	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G3	1 又は2
E-16	R^1-G6a	Ar-G5	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G4	1 又は2
E-17	R^1-G6a	Ar-G5	R^2-G3	L-G5	R^3-G3	T-G5	1 又は2

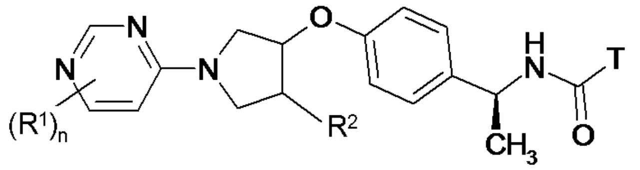
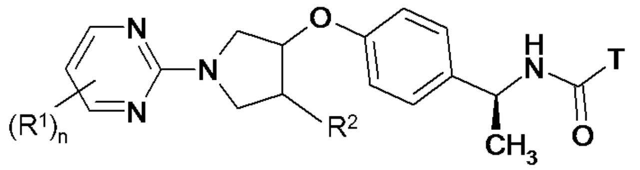
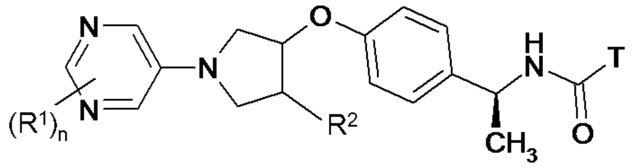
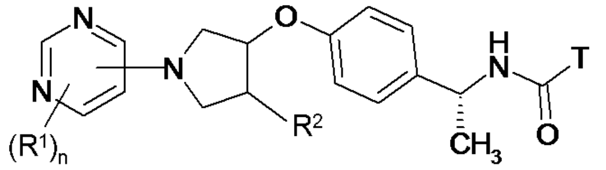
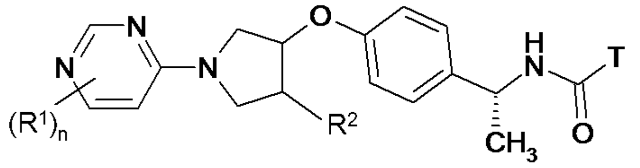
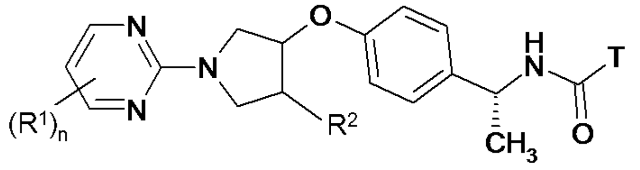
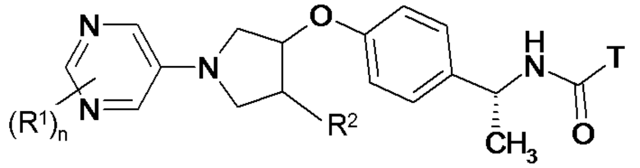
【００６３】

式（I)の化合物の下記の好ましい実施態様は一般式（I.1a）～（I.4c）を使用して記載され、この場合、これらのあらゆる互変異性体及び立体異性体、溶媒和物、水和物及び塩、特にこれらの医薬上許される塩が、含まれる。

【００６４】

【化３３】

(I.1a)	
(I.1b)	
(I.1c)	
(I.2)	
(I.2a)	
(I.2b)	
(I.2c)	
(I.3)	

(I.3a)	
(I.3b)	
(I.3c)	
(I.4)	
(I.4a)	
(I.4b)	
(I.4c)	

【００６５】

この場合、上記式（I.1a）～（I.4c）の夫々において、基Ar、R^1、R^2、R^3、Ｌ、Ｔ及びｎは先に、また後に定義されるとおりである。

本発明の好ましい下位概念の実施態様の例が下記の表に示され、表中、夫々の実施態様の夫々の置換基は先に示された定義に従って定義され、また式Ｉの全てのその他の置換基が先に示された定義に従って定義される。

【００６６】

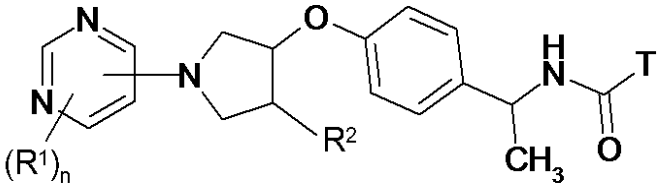
【表２】

実施態様	式	R^1	Ar	R^2	L	R^3	T	n
E-18	(I.1a)	R^1-G3	Ar-G3	R^2-G2	L-G2	R^3-G2	T-G2	1, 2 又は3
E-19	(I.1a)	R^1-G4	Ar-G3	R^2-G2	L-G3	R^3-G2	T-G5	1, 2 又は3
E-20	(I.1a)	R^1-G4a	Ar-G3	R^2-G3	L-G3	R^3-G3	T-G5	1, 2 又は3
E-21	(I.1a)	R^1-G5	Ar-G3	R^2-G3	L-G3	R^3-G2	T-G5	1, 2 又は3
E-22	(I.1a)	R^1-G5a	Ar-G3	R^2-G3	L-G3	R^3-G3	T-G5	1, 2 又は3
E-23	(I.1b)	R^1-G3	Ar-G3	R^2-G3	L-G2	R^3-G2	T-G3	1, 2 又は3
E-24	(I.1b)	R^1-G4	Ar-G3	R^2-G3	L-G3	R^3-G2	T-G5	1, 2 又は3
E-25	(I.1b)	R^1-G4a	Ar-G3	R^2-G3	L-G3	R^3-G3	T-G5	1, 2 又は3
E-26	(I.1b)	R^1-G5	Ar-G3	R^2-G3	L-G3	R^3-G2	T-G5	1, 2 又は3
E-27	(I.1b)	R^1-G5a	Ar-G3	R^2-G3	L-G3	R^3-G3	T-G5	1, 2 又は3
E-28	(I.2a)	R^1-G3	-	R^2-G2	-	-	T-G2	1 又は2
E-29	(I.2a)	R^1-G4	-	R^2-G2	-	-	T-G5	1 又は2
E-30	(I.2a)	R^1-G4a	-	R^2-G3	-	-	T-G5	1 又は2
E-31	(I.2a)	R^1-G5	-	R^2-G2	-	-	T-G5	1 又は2
E-32	(I.2a)	R^1-G5a	-	R^2-G3	-	-	T-G5	1 又は2
E-33	(I.2b)	R^1-G3	-	R^2-G2	-	-	T-G3	1 又は2
E-34	(I.2b)	R^1-G4	-	R^2-G2	-	-	T-G5	1 又は2
E-35	(I.2b)	R^1-G4a	-	R^2-G3	-	-	T-G5	1 又は2
E-36	(I.2b)	R^1-G5	-	R^2-G2	-	-	T-G5	1 又は2
E-37	(I.2b)	R^1-G5a	-	R^2-G3	-	-	T-G5	1 又は2
E-38	(I.3a)	R^1-G4a	-	R^2-G3	-	-	T-G4	1 又は2
E-39	(I.4a)	R^1-G5a	-	R^2-G3	-	-	T-G6	1 又は2

【００６７】

本発明の好ましい実施態様は下記の一般式の化合物又はその塩に関する。

【化３４】



(I.2)

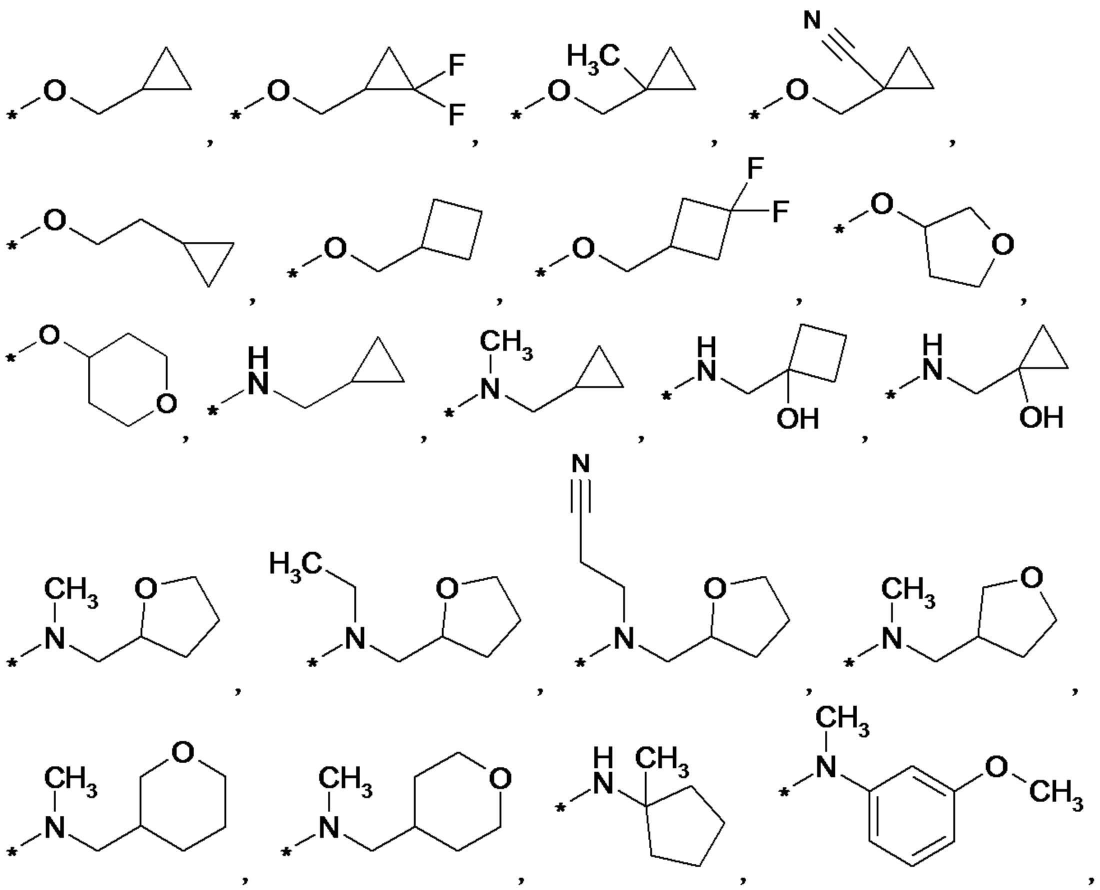
【００６８】

式中、

ｎは１又は２又は３であり、

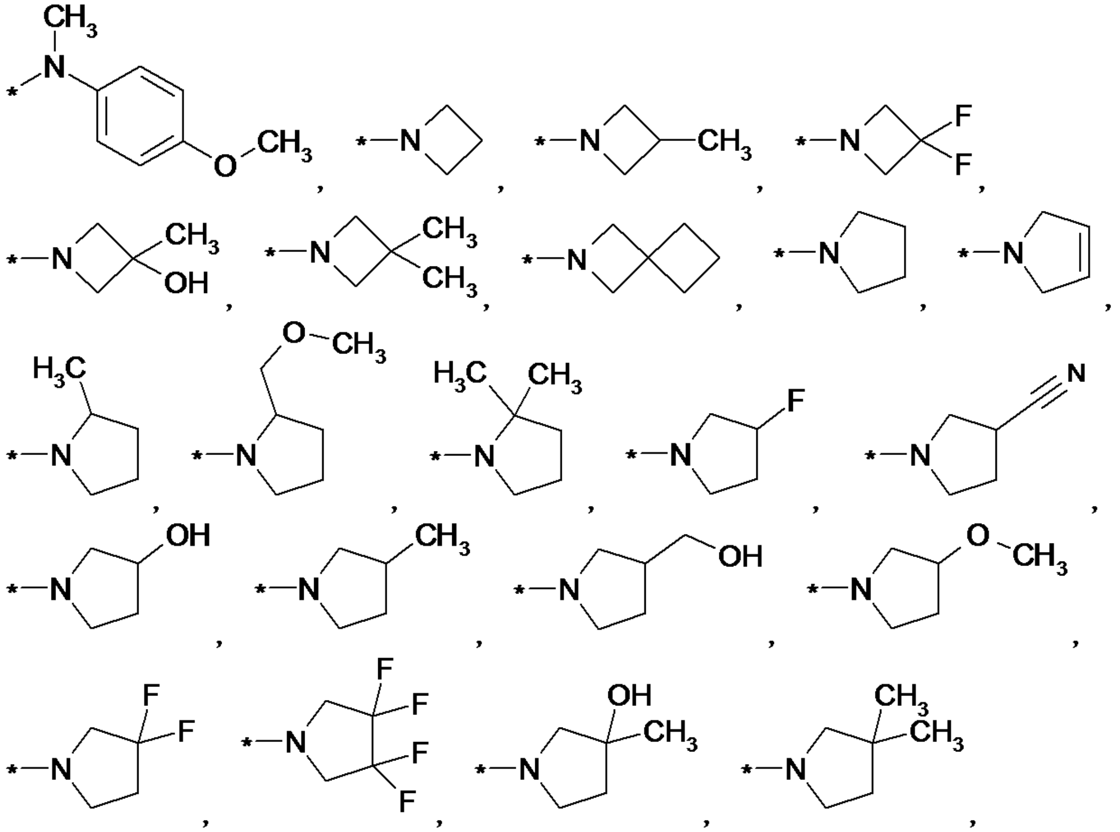
R^1はC$_{1-4}$-アルキル、-O-(C$_{1-5}$-アルキル)、-O-(C$_{3-6}$-シクロアルキル)、-O-ピリジニル、-NR^{N1}R^{N2}、下記の基からなる群から選ばれ、

【化３５】



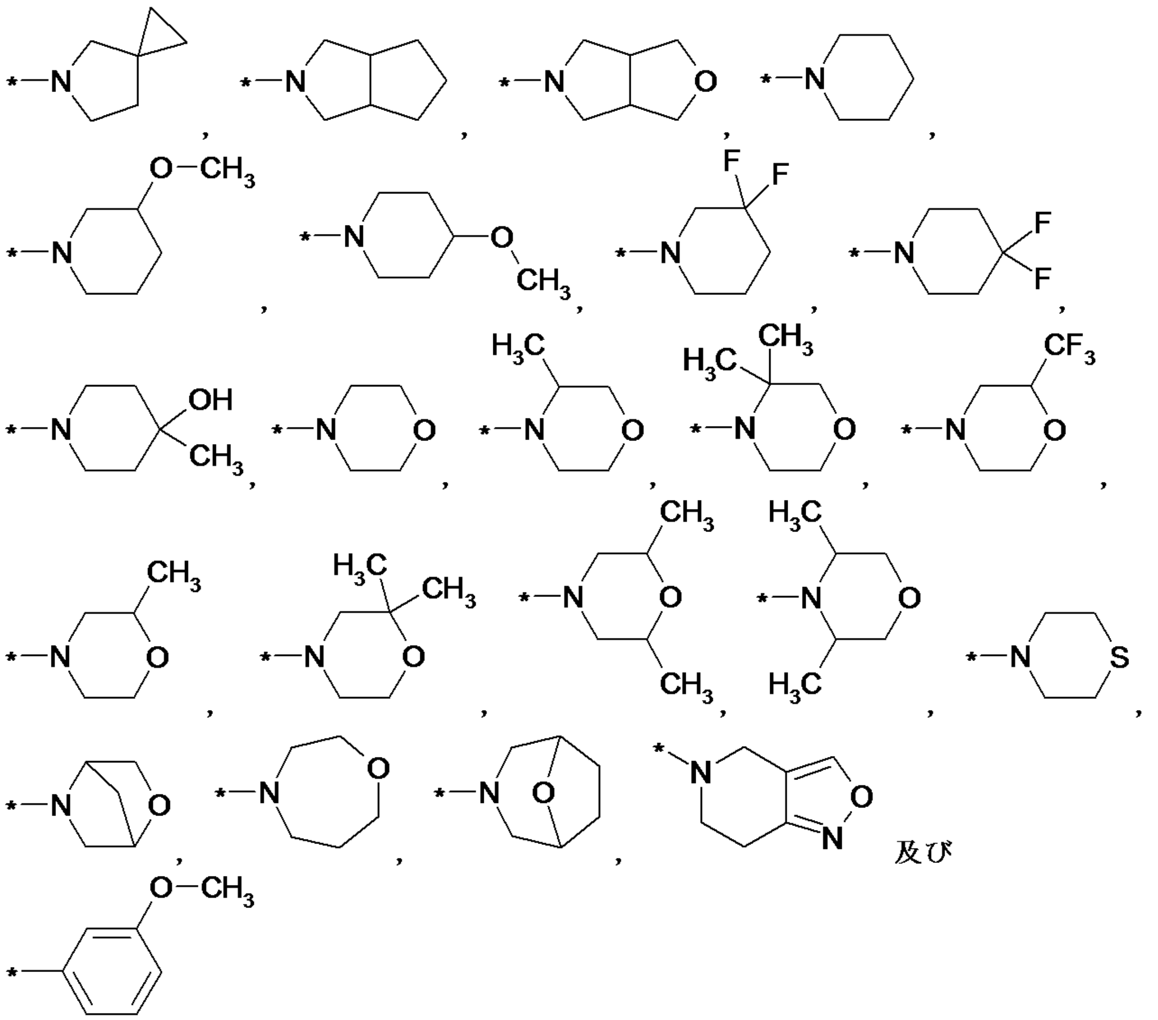
【００６９】

【化３６】



【００７０】

【化３７】



【００７１】

式中、

R^{N1} はＨ又はC_{1-2}-アルキルであり、かつ

R^{N2} はC_{1-5}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、

夫々のアルキルは線状又は分枝であり、１～３個のＦ又は１個もしくは２個のCN、OH、-O-(C_{1-3}-アルキル) もしくはフェニルで置換されていてもよく、

又は、ｎが２である場合には、第二のR^1基はＦ、Cl、Br、CN、CH_3 及び-O-CH_3からなる群から選ばれ、

R^2はＨであり、かつ

Ｔは

線状又は分枝C_{1-3}-アルキル（これは１～３個のＦで置換されていてもよい）、

C_{3-6}-シクロアルキル（これは１個のＦ、CH_3 、-NH-(C=O)-CH_3 、-NH-(C=O)-CH_2-O-CH_3 又は-NH-(C=O)-O-(C_{1-4}-アルキル) で置換されていてもよい）、

-O-(C_{1-2}-アルキル) （これは１個のシクロプロピルで置換されていてもよい）、

-NR^4R^5（式中、R^4はＨ又はC_{1-3}-アルキルであり、かつR^5はC_{1-3}-アルキル又はイソオキサゾリルであり、或いはR^4及びR^5は連結され、それらが結合されているＮと一緒になってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル又はモルホリニル環を形成する）、及び

フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル又はイソチアゾリル基（これらの夫々がCH_3 、-NH-C(=O)-CH_2-O-CH_3 、-NH-C(=O)-CH_3 及び-NH-C(=O)-CH_2CH_3からなる群から独立に選ばれた１個又は２個の置換基で置換されていてもよい）

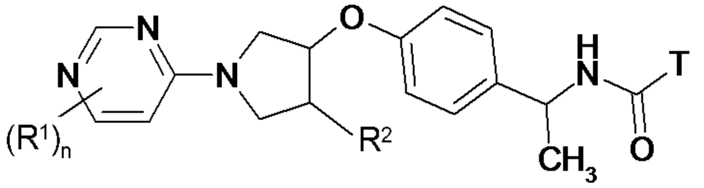
からなる群から選ばれる。

本発明の好ましい実施態様は下記の一般式の化合物又はその医薬上許される塩に関する

。

【００７２】

【化３８】



(I.2a)

【００７３】

式中、

ｎは１又は２であり、

R^1は

-O-(C_{1-5}-アルキル)（これは１～３個のＦ又は１個のOHで置換されていてもよい）、

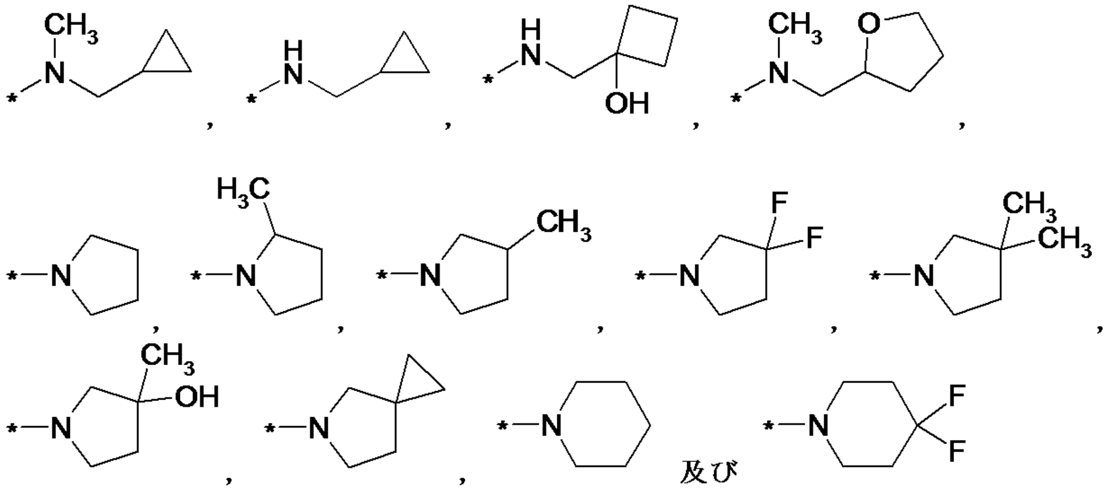
-O-CH_2-(C_{3-5}-シクロアルキル)，（これは１～２個のＦで置換されていてもよい）、

-O-(C_{3-6}-シクロアルキル)、

-$NR^{N1}R^{N2}$（式中、R^{N1} はＨ又はC_{1-2}-アルキルであり、かつR^{N2} は-CD_3、C_{1-4}-アルキル又はC_{3-6}-シクロアルキルであり、夫々のアルキルは１～３個のＦ又は１個のOH もしくは-O-CH_3で置換されていてもよい）、

【００７４】

【化３９】



からなる群から選ばれ、

【００７５】

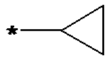
又は、ｎが２である場合には、第二のR^1基はＦ、Cl、Br、CN、CH_3 及び-O-CH_3からなる群から選ばれ、

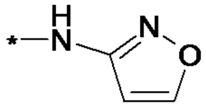
R^2はＨであり、かつ

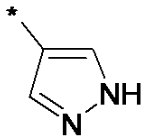
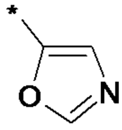
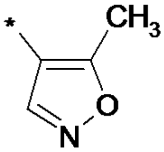
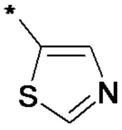
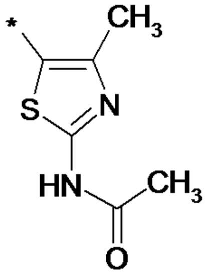
Ｔは

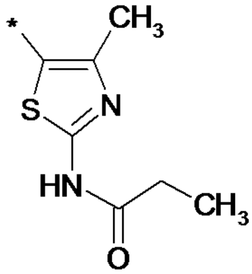
-CH_3、-CHF_2 、-CH_2CH_3 、-$N(CH_3)_2$、-OCH_3 、

【化４０】

,

,

, , , ,  及び

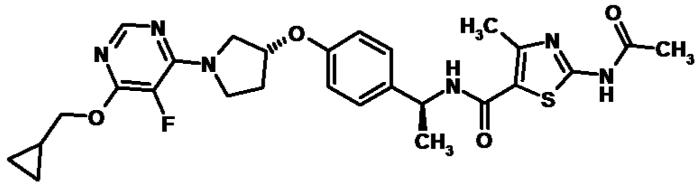


からなる群から選ばれる。

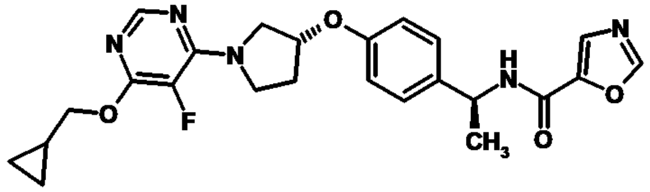
【００７６】

本発明の好ましい化合物として、下記の化合物及びこれらの医薬上許される塩が挙げられる。

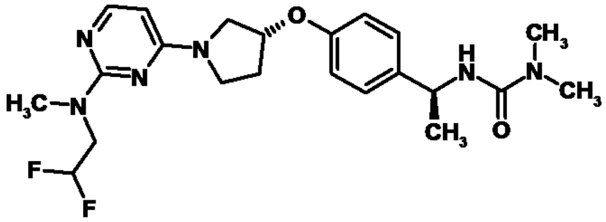
【化４１】



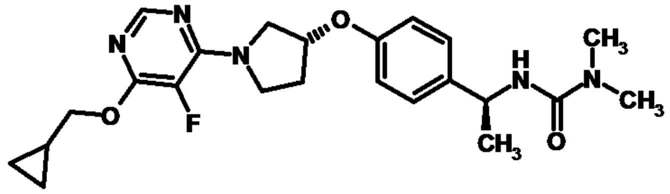
,



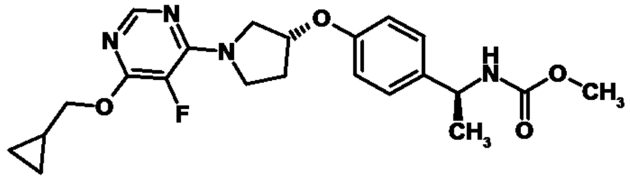
,



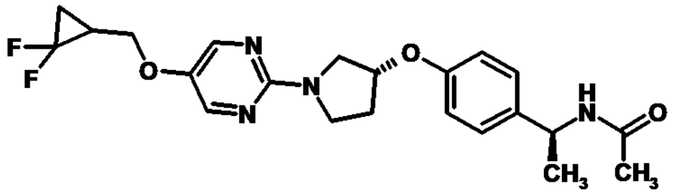
,



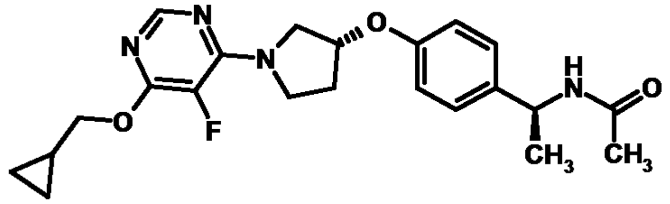
,



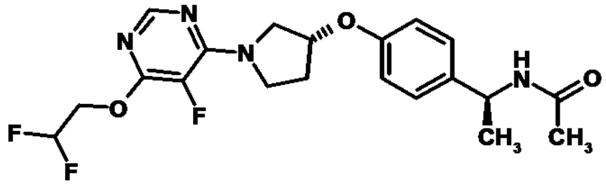
,



,



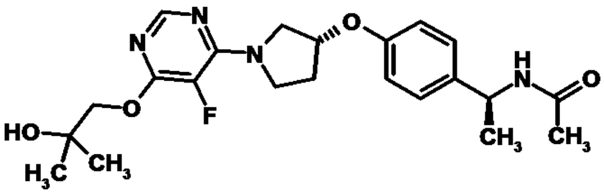
,



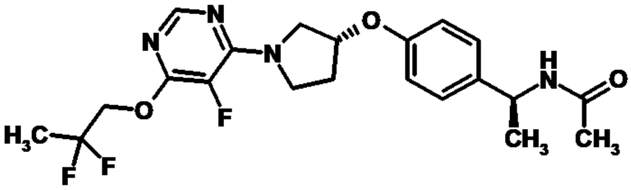
,

【００７７】

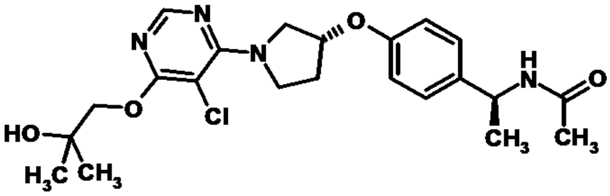
【化４２】



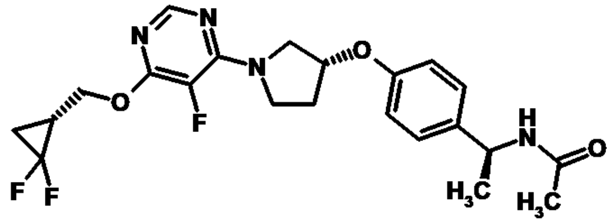
,



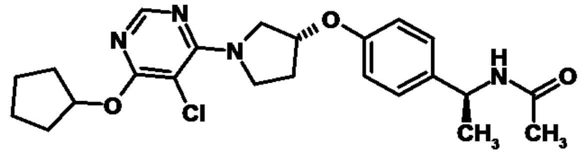
,



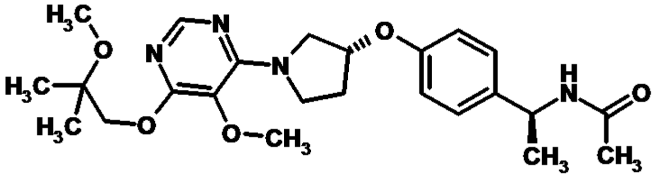
,



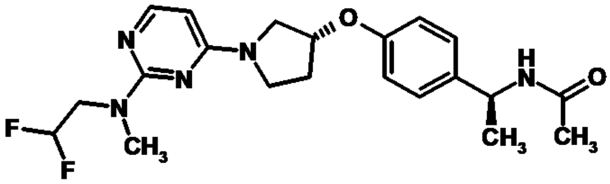
,



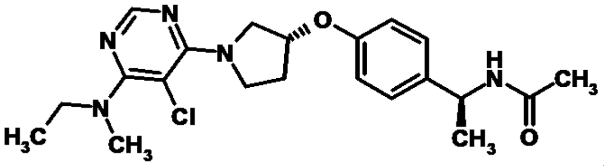
,



,



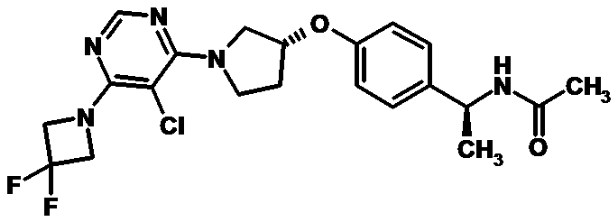
,



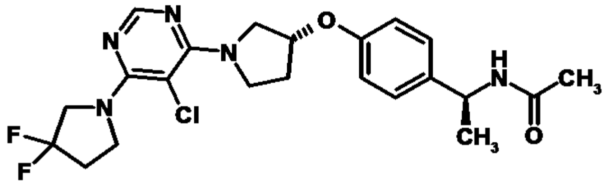
,

【００７８】

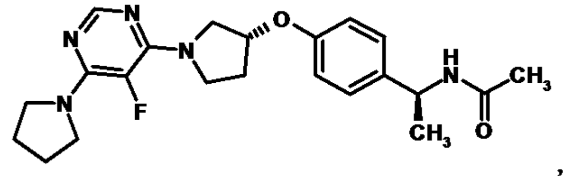
【化４３】



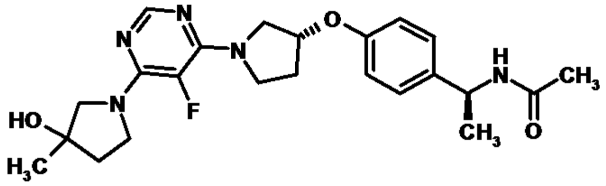
,



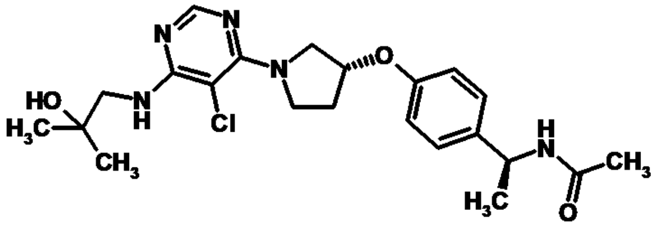
,



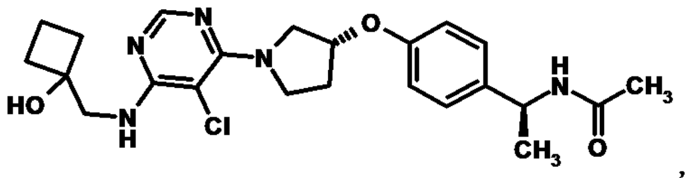
,



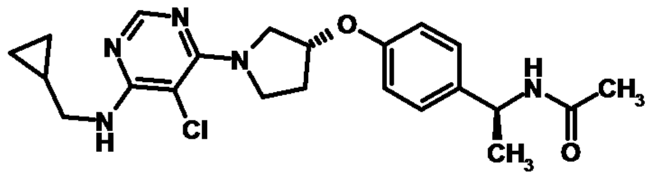
,



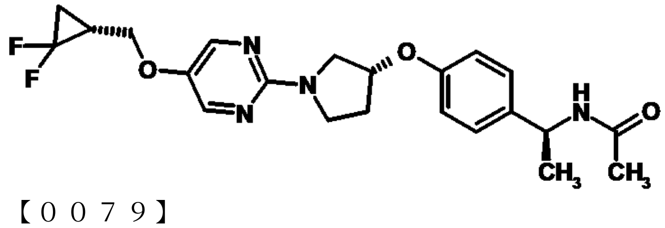
,



,



及び



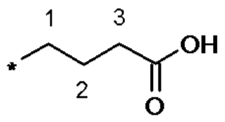
【００７９】

特に好ましい化合物（それらの互変異性体及び立体異性体、これらの塩、又はこれらのあらゆる溶媒和物もしくは水和物を含む）が以下の実験部分に記載される。

本発明の化合物は当業者により知られており、また有機合成の文献に記載されている合成の方法を使用して得られてもよい。化合物は以下に更に充分に説明され、特に実験部分に記載されている調製の方法と同様にして得られることが好ましい。

【００８０】
用語及び定義
本明細書で詳しく定義されない用語は開示及び状況に鑑みて当業者によりそれらに与えられる意味を与えられるべきである。しかしながら、明細書に使用されるように、以下の用語は、その逆に明記されない限り、示された意味を有し、下記の通例に従われる。
“この発明の一種以上の化合物”、“式（I)の一種以上の化合物”、“本発明の一種以上の化合物”等という用語はそれらの互変異性体、立体異性体及びこれらの混合物並びにこれらの塩、特にこれらの医薬上許される塩、並びにこのような互変異性体、立体異性体及びこれらの塩の溶媒和物及び水和物を含む、このような化合物の溶媒和物及び水和物を含む本発明の式（I)の化合物を表す。
“措置”及び“措置すること”という用語は予防措置、又は治療、即ち、治癒及び／又は待期措置の両方を含む。こうして“措置”及び“措置すること”という用語は前記症状を、特に顕著な形態で、既に発生していた患者の治療措置を含む。治療措置は特別な指示の症候を軽減するための対症措置又は指示の症状を反転し、もしくは部分的に反転し、もしくはその疾患の進行を停止もしくは遅延するための原因措置であってもよい。こうして本発明の組成物及び方法は、例えば、時間の或る期間にわたる治療措置としてだけでなく、慢性治療に使用されてもよい。加えて、“措置”及び“措置すること”という用語は予防措置、即ち、前記症状を発生するリスクのある患者の措置を含み、こうして前記リスクを軽減する。
【００８１】
本発明が措置を要する患者に関する場合、それは主として哺乳類、特にヒトの措置に関する。
“治療有効量”という用語は（i)特別な疾患又は症状を治療又は予防し、(ii)特別な疾患又は症状の一種以上の症候を軽減、回復、又は排除し、或いは（iii)本明細書に記載された特別な疾患又は症状の一種以上の症候の発生を予防又は遅延する本発明の化合物の量を意味する。
本明細書に使用される、“変調される”もしくは“変調している”、又は“変調する”という用語は、特に示されない限り、本発明の一種以上の化合物による一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼ（ACC)の抑制を表す。
本明細書に使用される、“媒介される”もしくは“媒介している”、又は“媒介する”という用語は、特に示されない限り、（i)特別な疾患又は症状の措置（予防を含む）、(ii)特別な疾患又は症状の一種以上の症候の軽減、回復、又は排除、或いは（iii)本明細書に記載された特別な疾患又は症状の一種以上の症候の発生の予防又は遅延を表す。
本明細書に使用される“置換される”という用語は指定された原子、基又は部分のいずれか一つ以上の水素が示された基からの選択で置換されることを意味するが、但し、その原子の通常の原子価が超えられないこと、及びその置換が許容し得る程に安定な化合物をもたらすことを条件とする。
以下に定義される基、又は部分中で、炭素原子の数が基に先行してしばしば明記され、例えば、C_{1-6}-アルキルは１～６個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一般に、二つ以上のサブグループを含む基について、最後に挙げられるサブグループが基結合位置であり、例えば、置換基“アリール-C_{1-3}-アルキル-　”はC_{1-3}-アルキル-基（これはコアー又はその置換基が結合される基に結合される）に結合されるアリール基を意味する。
本発明の化合物が化学名の形態で、また式として示される場合には、不一致の場合、式が優先すべきである。
アステリスクは特定されたコアー分子に連結される結合を示すために下位の式中に使用されてもよい。
置換基の原子の数え方はコアー又は置換基が結合されている基に最も近い原子で始まる。
例えば、“3-カルボキシプロピル-基”は下記の置換基を表す。
【００８２】

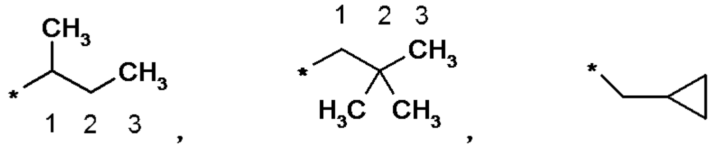
【化４４】



【００８３】

そのカルボキシ基はプロピル基の３番目の炭素原子に結合される。“1-メチルプロピル-”、“2,2-ジメチルプロピル -“又は“シクロプロピルメチル-“ 基という用語は下記の基を表す。

【化４５】



【００８４】

アステリスクは特定されたコアー分子に連結される結合を示すために下位の式中に使用されてもよい。

基の定義において、“夫々のX基、Y基及びZ基が置換されていてもよい”等という用語は夫々別々の基として、又は夫々構成される基の部分としての夫々の基X、夫々の基Y及び夫々の基Zが定義されたように置換されてもよいことを表す。例えば、“R^{ex} がH、C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル又はC_{1-3}-アルキル-O- を表し、夫々のアルキル基が１個以上のL^{ex} で置換されていてもよい”等という定義は、用語アルキルを含む前記基の夫々中で、即ち、基C_{1-3}-アルキル、C_{3-6}-シクロアルキル-C_{1-3}-アルキル 及びC_{1-3}-アルキル-O- の夫々中で、そのアルキル部分が定義されたようにL^{ex} で置換されていてもよいことを意味する。

以下、二環式という用語はスピロ環式を含む。

特別に示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲中で、所定の化学式又は名称は互変異性体及び全ての立体異性体、光学異性体及び幾何異性体（例えば、鏡像体、ジアステレオマー、E/Z 異性体等）並びにこれらのラセミ体だけでなく、別々の鏡像体の異なる比率の混合物、ジアステレオマーの混合物、又は以上の形態のいずれかの混合物（このような異性体及び鏡像体が存在する場合）だけでなく、これらの医薬上許される塩を含む、塩並びにこれらの溶媒和物、例えば、遊離化合物の溶媒和物又はその化合物の塩の溶媒和物を含む水和物を含むべきである。

“医薬上許される”という表現は、理にかなった医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又はその他の問題もしくは合併症を生じないでヒト及び動物の組織と接触しての使用に適し、かつ妥当な利益／リスク比と相応するこれらの化合物、物質、組成物、及び／又は剤形を表すのに本明細書に使用される。

本明細書に使用される“医薬上許される塩”は親化合物がその酸塩又は塩基塩をつくることにより変性されている開示された化合物の誘導体を表す。医薬上許される塩の例として、塩基性残基、例えば、アミンの鉱酸塩又は有機酸塩、酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８５】

本発明の医薬上許される塩は塩基性部分又は酸性部分を含む親化合物から通常の化学方法により合成し得る。一般に、このような塩はこれらの化合物の遊離酸形態又は塩基形態を水又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、もしくはアセトニトリルのような有機希釈剤、或いはこれらの混合物中で充分な量の適当な塩基又は酸と反応させることにより調製し得る。

例えば、本発明の化合物を精製又は単離するのに有益である上記酸以外の酸の塩（例えば、トリフルオロ酢酸塩）がまた本発明の一部を構成する。

ハロゲンという用語は一般にフッ素、塩素、臭素及びヨウ素を表す。

“C_{1-n}-アルキル”という用語（ｎは１からｎまでの整数である）は、単独で、又は別の基と組み合わせて、１～ｎ個のＣ原子を有する非環式、飽和、分岐又は線状炭化水素基を表す。例えば、用語C_1-C_5-アルキルは基H_3C-、H_3C-CH_2-、H_3C-CH_2-CH_2-、H_3C-$CH(CH_3)$-、H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-、H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-、H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-、H_3C-$C(CH_3)_2$-、H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-、H_3C-CH_2-CH_2-$CH(CH_3)$-、H_3C-CH_2-$CH(CH_3)$-CH_2-、H_3C-$CH(CH_3)$-CH_2-CH_2-、H_3C-CH_2-$C(CH_3)_2$-、H_3C-$C(CH_3)_2$-CH_2-、H_3C-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)$-及びH_3C-CH_2-$CH(CH_2CH_3)$-を含む。

“C_{1-n}-アルキレン”という用語（ｎは１～ｎの整数である）は、単独で、又は別の基と組み合わせて、１個からｎ個までの炭素原子を含む非環式、直鎖又は分岐鎖の２価のアルキル基を表す。例えば、C_{1-4}-アルキレンという用語は-(CH_2)- 、-$(CH_2$-$CH_2)$-、-$(CH(CH_3))$-、-$(CH_2$-CH_2-$CH_2)$-、-$(C(CH_3)_2)$- 、-$(CH(CH_2CH_3))$-、-$(CH(CH_3)$-$CH_2)$-、-$(CH_2$-$CH(CH_3))$-、-$(CH_2$-CH_2-CH_2-$CH_2)$-、-$(CH_2$-CH_2-$CH(CH_3))$-、-$(CH(CH_3)$-CH_2-$CH_2)$-、-$(CH_2$-$CH(CH_3)$-$CH_2)$-、-$(CH_2$-$C(CH_3)_2)$-、-$(C(CH_3)_2$-$CH_2)$-、-$(CH(CH_3)$-$CH(CH_3))$-、-$(CH_2$-$CH(CH_2CH_3))$- 、-$(CH(CH_2CH_3)$-$CH_2)$-、-$(CH(CH_2CH_2CH_3))$-、-$(CHCH(CH_3)_2)$- 及び-$C(CH_3)(CH_2CH_3)$-を含む。

【００８６】

“C_{2-n}-アルケニル”という用語は、前記基のこれらの炭素原子の少なくとも２個が二重結合により互いに結合されている場合に、少なくとも２個の炭素原子を有する“C_{1-n}-アルキル”の定義に定義される基について使用される。例えば、C_{2-3}-アルケニルという用語は-$CH=CH_2$ 、-$CH=CH$-CH_3、-CH_2-$CH=CH_2$ を含む。

“C_{2-n}-アルケニレン”という用語は、前記基のこれらの炭素原子の少なくとも２個が二重結合により互いに結合されている場合に、少なくとも２個の炭素原子を有する“C_{1-n}-アルキレン”の定義に定義される基について使用される。例えば、C_{2-3}-アルケニレンという用語は-$CH=CH$- 、-$CH=CH$-CH_2- 、-CH_2-$CH=CH$- を含む。

“C_{2-n}-アルキニル”という用語は、前記基のこれらの炭素原子の少なくとも２個が三重結合により互いに結合されている場合に、少なくとも２個の炭素原子を有する“C_{1-n}-アルキル”の定義に定義される基について使用される。例えば、C_{2-3}-アルキニルという用語は-$C\equiv CH$ 、-$C\equiv C$-CH_3、-CH_2-$C\equiv CH$ を含む。

“C_{2-n}-アルキニレン”という用語は、前記基のこれらの炭素原子の少なくとも２個が三重結合により互いに結合されている場合に、少なくとも２個の炭素原子を有する“C_{1-n}-アルキレン”の定義に定義される基について使用される。例えば、C_{2-3}-アルキニレンという用語は-$C\equiv C$- 、-$C\equiv C$-CH_2- 、-CH_2-$C\equiv C$- を含む。

【００８７】

単独で、又は別の基と組み合わせて使用される“C_{3-n}-炭素環”という用語は、３～ｎ個のＣ原子を有する単環式、二環式又は三環式の飽和又は不飽和炭化水素基を表す。炭化水素基が非芳香族であることが好ましい。３～ｎ個のＣ原子が１個又は２個の環を形成することが好ましい。二環式又は三環式環系の場合、環が単結合を介して互いに結合されてもよく、もしくは縮合されてもよく、又はスピロ環式もしくは橋かけ環系を形成してもよい。例えばC_{3-10}-炭素環という用語はC_{3-10}-シクロアルキル、C_{3-10}-シクロアルケニル、オクタヒドロペンタレニル、オクタヒドロインデニル、デカヒドロナフチル、インダニル、テトラヒドロナフチルを含む。C_{3-n}-炭素環という用語がC_{3-n}-シクロアルキル、特にC_{3-7}-シクロアルキルを表すことが最も好ましい。

単独の、又は別の基と組み合わせての“C_{3-n}-シクロアルキル”という用語（ｎは４～ｎの整数である）は３～ｎ個のＣ原子を有する環式、飽和、非分岐炭化水素基を表す。その環式基は単環式、二環式、三環式又はスピロ環式、最も好ましくは単環式であってもよい。このようなシクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロドデシル、ビシクロ[3.2.1.]オクチル、スピロ[4.5]デシル、ノルピニル、ノルボニル、ノルカリル、アダマンチル等が挙げられる。

単独の、又は別の基と組み合わせての“C_{3-n}-シクロアルケニル”という用語（ｎは３

～ｎの整数である）は、３～ｎ個のＣ原子（その少なくとも２個が二重結合により互いに結合されている）を有する環式、不飽和だが非芳香族の非分岐炭化水素基を表す。例えば、C_{3-7}-シクロアルケニルという用語はシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル及びシクロペンタトリエニルを含む。

【００８８】

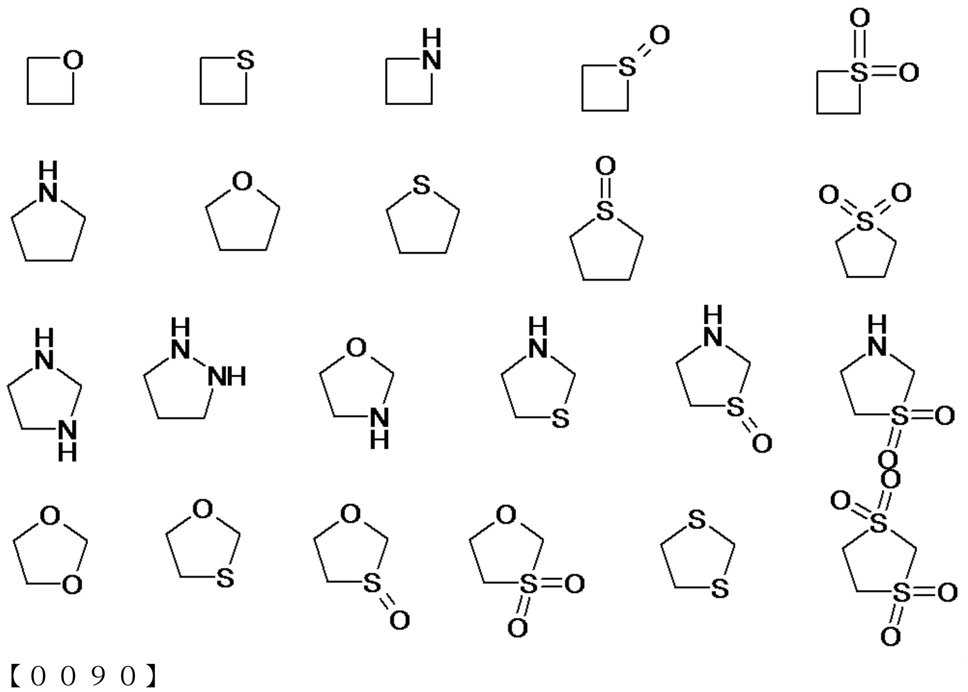
単独で、又は別の基と組み合わせて本明細書に使用される“アリール”という用語は、６個の炭素原子を含む炭素環式芳香族単環基（これは第二の５員又は６員炭素環式基（これは芳香族、飽和又は不飽和であってもよい）に更に縮合されてもよい）を表す。アリールとして、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル及びジヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。単独で、又は別の基と組み合わせて本明細書に使用される“アリール”という用語は、フェニル又はナフチル、最も好ましくはフェニルを表すことが更に好ましい。

“複素環”という用語はＮ、Ｏ又は$S(0)_r$（r=0，１又は2）から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和、単環式、二環式、三環式又はスピロ環式、好ましくは単環式、二環式又はスピロ環式環系（これは更にカルボニル基を有してもよい）を意味する。単独で、又は別の基と組み合わせて本明細書に使用される“複素環”という用語は、Ｎ、Ｏ又は$S(0)_r$（r=0，１又は2)から選ばれた１個、２個、３個又は４個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和、更に好ましくは飽和、単環式、二環式又はスピロ環式環系（これは更にカルボニル基を有してもよい）を意味することが更に好ましい。“複素環”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されている。このような基の例として、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラノニル、テトラヒドロピラノニル、ピロリジノニル、ピペリジノニル、ピペラジノニル、モルホリノニルが挙げられる。

こうして、“複素環”という用語は下記の例示の構造（これらは適当な原子価が維持される限り、夫々の形態がいずれかの原子に共有結合を介して結合されてもよいというような基として示されていない）を含む。

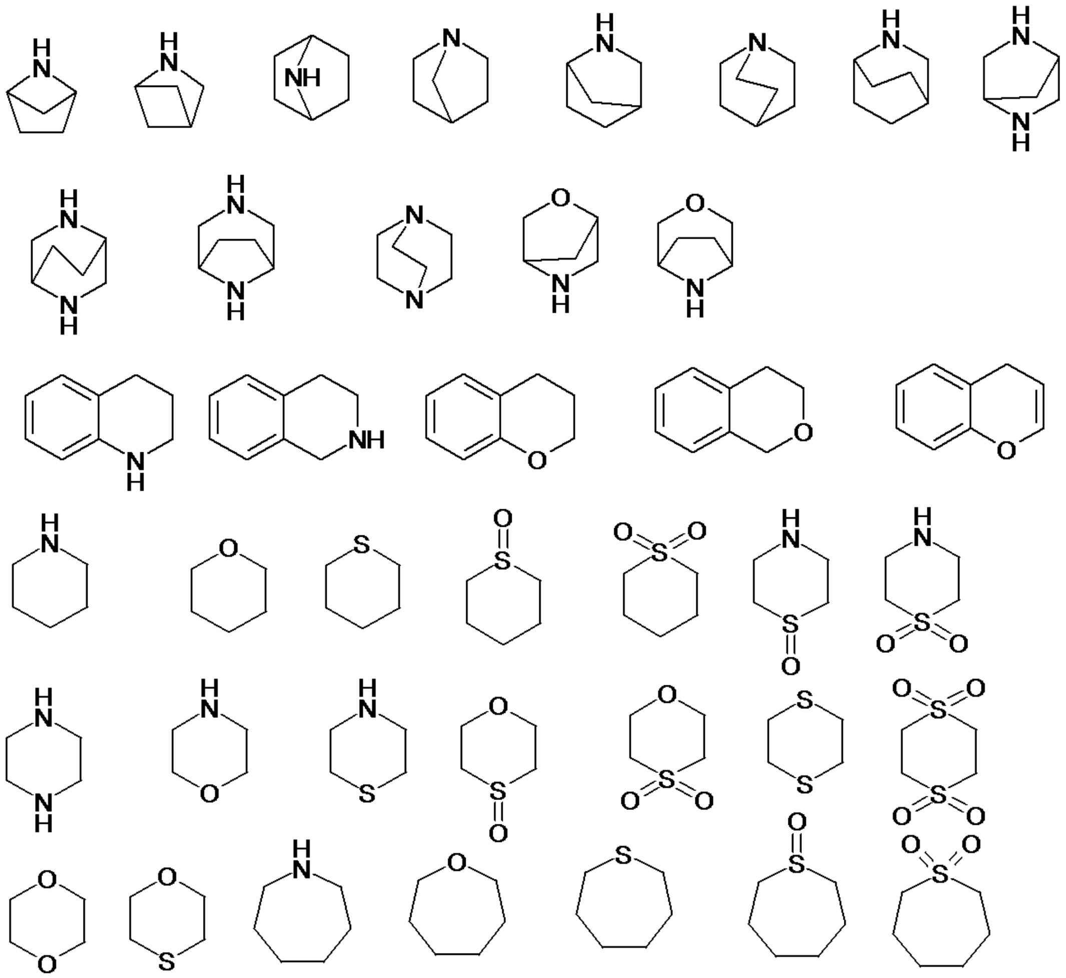
【００８９】

【化４６】



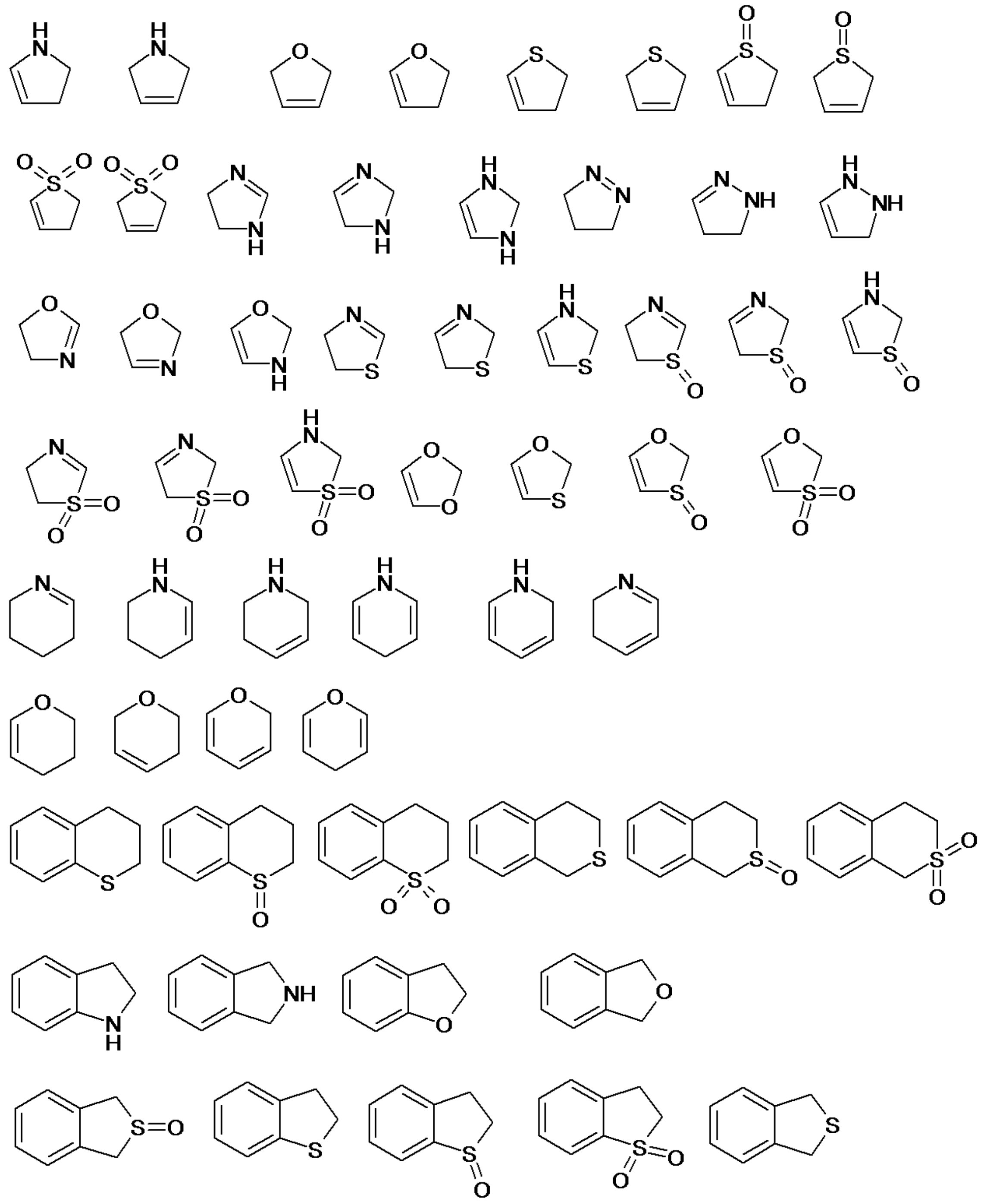
【００９０】

【化４７】



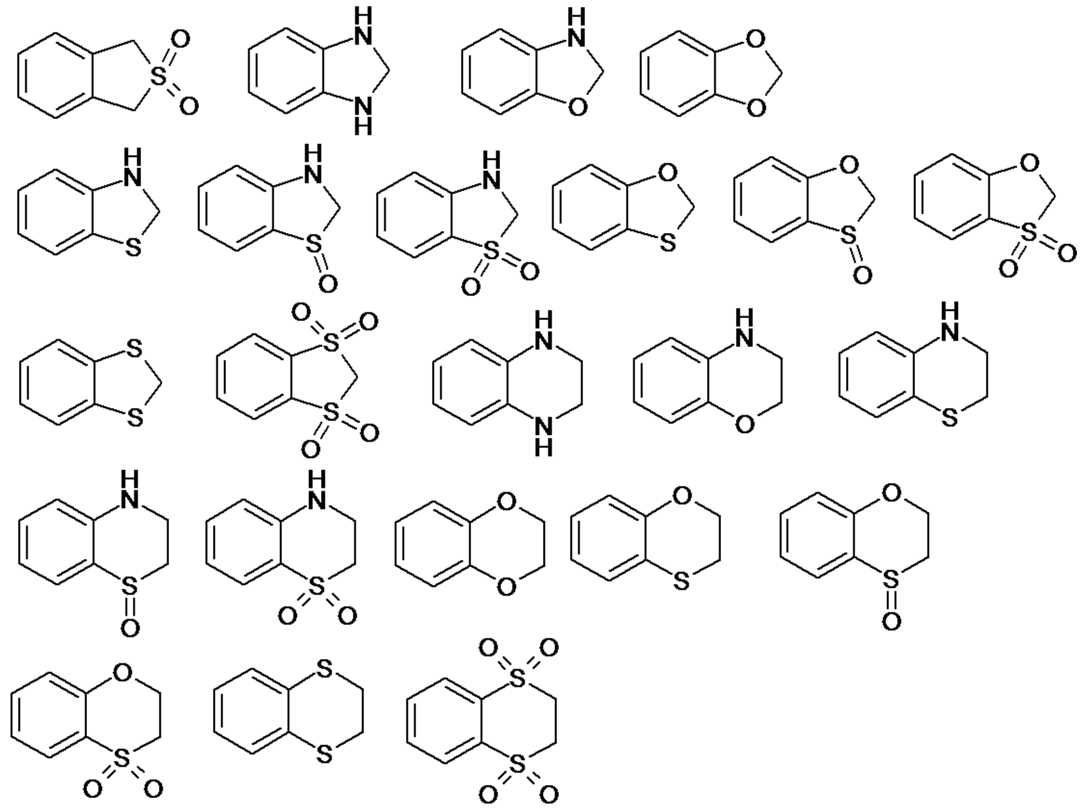
【００９１】

【化４８】



【００９２】

【化４９】



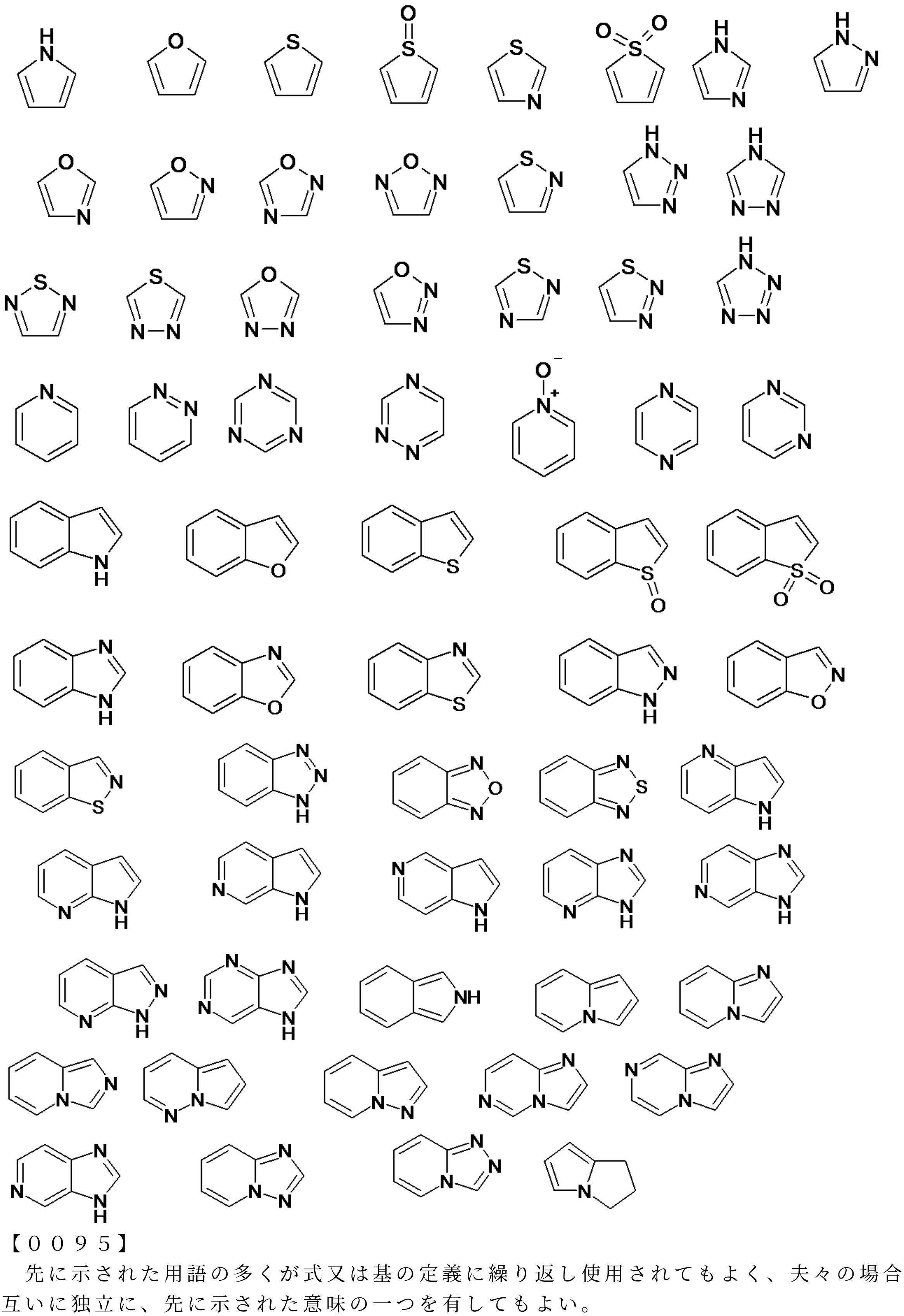
【００９３】

“ヘテロアリール”という用語はＮ、Ｏ又はS(0)$_{r}$（r=0，１又は2)から選ばれた１個以上のヘテロ原子を含む単環式又は多環式、好ましくは単環式又は二環式環系を意味し、そのヘテロ原子の少なくとも１個が芳香族環の一部であり、かつ前記環系がカルボニル基を有してもよい。単独で、又は別の基と組み合わせて本明細書に使用される“ヘテロアリール”という用語は、Ｎ、Ｏ又S(0)$_{r}$（r=0，１又は2)から選ばれた１個、２個、３個又は４個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式環系を意味することが更に好ましく、そのヘテロ原子の少なくとも１個が芳香族環の一部であり、かつ前記環系がカルボニル基を有してもよい。“ヘテロアリール”という用語は全ての可能な異性体形態を含むことが意図されている。

こうして、“ヘテロアリール”という用語は下記の例示の構造（これらは適当な原子価が維持される限り、夫々の形態がいずれかの原子に共有結合を介して結合されてもよいというような基として示されていない）を含む。

【００９４】

【化５０】



【００９５】

先に示された用語の多くが式又は基の定義に繰り返し使用されてもよく、夫々の場合に互いに独立に、先に示された意味の一つを有してもよい。

先に、また後に定義される全ての残基及び置換基は１個以上のＦ原子で置換されていてもよい。

薬理学的活性

本発明の化合物の活性が下記のACC2アッセイを使用して実証し得る。

分光光度384 ウェルアッセイ

アセチルCoA カルボキシラーゼによるマロニルCoA 生成はATP の消費に化学量論的に関連している。ACC2活性を対にされた乳酸塩デヒドロゲナーゼ／ピルビン酸塩キナーゼ反応を使用するACC 反応中に生成されるADP を測定するNADH連結型動力学的方法で測定する。

生物学的試験につき、増大された溶解性のためにＮ末端で128 アミノ酸を欠いているヒトACC2構築物（Genbankエントリー AJ575592におけるnt 385-6966）をクローニングする。次いでバキュロウイルス発現系を使用してそのタンパク質を昆虫細胞中で発現する。タンパク質精製をアニオン交換により行なう。

【００９６】

全ての化合物を10 mM の濃度までジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解する。

次いで適当な希釈液中のhACC2 を用いて、アッセイ反応を100 mM Tris (pH 7.5)、10 mM クエン酸三ナトリウム、25 mM $KHCO_3$ 、10 mM $MgCl_2$ 、0.5 mg/mL BSA、3.75 mM 還元L-グルタチオン、15 U/mL 乳酸塩デヒドロゲナーゼ、0.5 mM ホスホエノールピルベート、15 U/mL ピルビン酸塩キナーゼ、１％の最終DMSO濃度での異なる濃度の化合物の最終アッセイ濃度(f.c.)で384 ウェルプレート中で行なう。

次いでその酵素反応をNADH、アセチルコエンザイムA（両方とも200μM f.c.）及びATP (500 uM f.c.)の混合物の添加により開始する。次いで光学密度の減少（傾斜S)を分光光度リーダー中で15分間にわたって25℃で340 nmの波長で測定する。

夫々のアッセイミクロタイタプレートが非抑制酵素についての対照として化合物に代えてビヒクルを含むウェル（100% CTL;‘HIGH’）及び非特異的NADH分解についての対照としてのアセチル-CoAを含まないウェル（0% CTL;‘LOW’）を含む。

その傾斜Ｓを%CTL=（S(化合物)-S(‘LOW’))/(S(‘HIGH’)-S(‘LOW’))*100 の計算に使用する。化合物は100%CTL（非抑制）と0%CTL（完全抑制）の間の値を示すであろう。

IC_{50}値測定につき、低対照の引算後の試験化合物の存在下のサンプル傾斜（S(化合物)-S(‘LOW’)）を使用する。

IC_{50}値を非線形回帰曲線フィッティング(式y = (A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))))により低対照の引算後の異なる用量における化合物傾斜（S(化合物)-S(‘LOW’)）から誘導する。

例えば、本発明の一般式（I)の化合物は5000 nM 未満、特に1000 nM未満、好ましくは300 nM未満、最も好ましくは100 nM未満のIC_{50}値を有する。

下記の表中に、本発明の化合物のIC_{50}（μM）として表される活性が提示され、そのIC_{50}値は前記ACC2アッセイで測定される。“例”という用語は下記の実験の節の実施例番号を表す。

【００９７】

【表３】

例	IC_{50}［μM］	例	IC_{50}［μM］	例	IC_{50}［μM］
1.1	0.489	8.6	0.102	8.170	0.260
1.2	0.565	8.7	0.865	8.171	0.175
1.3	0.964	8.8	0.045	8.172	0.675
1.4	0.101	8.9	0.033	8.173	0.155
2.1	0.065	8.10	0.190	8.174	0.170
2.2	0.359	8.11	0.058	8.175	1.375
2.3	0.547	8.12	0.067	8.176	0.683
2.4	0.208	8.13	0.030	8.177	0.476
2.5	0.535	8.14	0.710	8.178	0.389
2.6	0.320	8.15	0.410	8.179	0.358
2.7	0.455	8.16	0.354	8.180	0.278
2.8	0.245	8.17	0.167	8.181	0.531
2.9	0.300	8.18	0.160	8.182	1.115
2.10	0.115	8.19	0.475	8.183	0.807
2.11	0.115	8.20	0.170	8.184	0.220
2.12	0.090	8.21	0.190	8.185	0.753
2.13	0.085	8.22	0.986	8.186	0.204
2.14	0.063	8.23	0.185	8.187	0.220
2.15	0.070	8.24	0.174	8.188	0.118
2.16	0.045	8.25	0.294	8.189	0.319
2.17	0.118	8.26	0.069	8.190	0.041
2.18	0.130	8.27	0.065	8.191	0.222
2.19	0.039	8.28	0.809	8.192	0.640
2.20	0.053	8.29	0.150	8.193	0.229
2.21	0.087	8.30	0.184	8.194	0.128
2.22	0.048	8.31	0.095	8.195	0.393
2.23	0.144	8.32	1.070	8.196	0.277
2.24	0.133	8.33	1.062	8.197	0.733
2.25	0.077	8.34	1.085	8.198	0.549
2.26	0.096	8.35	0.824	8.199	0.085
2.27	0.103	8.36	0.539	8.200	0.354
2.28	0.192	8.37	0.349	8.201	0.294
2.29	0.204	8.38	1.218	8.202	0.721
2.30	0.528	8.39	0.452	8.203	0.334
2.31	0.898	8.40	0.628	8.204	0.945
2.32	0.809	8.41	0.286	8.205	0.607
2.33	0.908	8.42	0.632	8.206	0.075
3.1	0.040	8.43	0.079	8.207	0.099
3.2	0.227	8.44	0.055	8.208	0.172
3.3	0.445	8.45	0.192	8.209	0.351
3.4	1.040	8.46	0.089	8.210	0.714
3.5	0.299	8.47	0.065	8.211	0.506

【００９８】

3.6	0.605	8.48	0.312	8.212	0.998
3.7	0.374	8.49	0.219	8.213	0.360
3.8	0.260	8.50	0.157	8.214	0.865
3.9	0.117	8.51	0.124	8.215	0.719
3.10	0.045	8.52	0.905	8.216	0.125
3.11	0.110	8.53	0.452	8.217	0.145
3.12	0.203	8.54	0.125	8.218	0.140
3.13	0.050	8.55	0.987	8.219	0.355
3.14	0.120	8.56	0.060	8.220	0.182
3.15	0.278	8.57	1.002	8.221	0.269
3.16	0.104	8.58	0.484	8.222	0.150
3.17	0.242	8.59	0.425	8.223	0.103
3.18	0.113	8.60	0.059	8.224	0.170
3.19	0.155	8.61	0.245	8.225	0.199
3.20	0.576	8.62	0.184	8.226	0.052
4.1	0.065	8.63	0.071	8.227	0.418
4.2	0.244	8.64	0.745	8.228	0.619
4.3	0.494	8.65	0.080	8.229	0.641
4.4	0.075	8.66	0.065	8.230	0.485
4.5	0.085	8.67	0.130	8.231	0.127
4.6	0.222	8.68	0.050	8.232	0.060
5.1	0.059	8.69	0.102	8.233	0.153
5.2	0.049	8.70	0.059	8.234	0.898
5.3	0.065	8.71	0.199	8.235	0.045
6.1	0.110	8.72	0.167	8.236	0.314
6.2	2.182	8.73	1.044	8.237	0.749
6.3	1.029	8.74	0.115	8.238	0.534
6.4	1.909	8.75	0.358	8.239	0.487
6.5	1.010	8.76	0.155	8.240	0.215
6.6	0.830	8.77	0.489	8.241	0.594
6.7	1.078	8.78	0.260	8.242	0.459
6.8	0.163	8.79	0.037	8.243	0.559
6.9	0.654	8.80	0.955	8.244	0.165
6.10	0.929	8.81	0.970	8.245	0.937
6.11	0.244	8.82	0.180	8.246	0.680
6.12	0.828	8.83	0.165	8.247	0.110
6.13	0.510	8.84	0.212	8.248	1.035
6.14	0.290	8.85	0.566	8.249	0.404
6.15	0.220	8.86	0.670	8.250	0.358
6.16	0.153	8.87	0.128	8.251	0.097
6.17	2.364	8.88	0.130	8.252	1.061
6.18	0.935	8.89	0.293	8.253	0.079
6.19	0.449	8.90	0.364	8.254	0.060

【００９９】

6.20	0.974	8.91	0.105	8.255	0.303
6.21	0.303	8.92	0.100	8.256	0.303
6.22	1.349	8.93	0.440	8.257	0.121
6.23	1.730	8.94	0.165	8.258	0.105
6.24	0.819	8.95	0.079	8.259	0.173
6.25	0.714	8.96	0.265	8.260	0.180
6.26	0.120	8.97	0.079	8.261	0.096
7.1	0.035	8.98	0.212	8.262	0.129
7.2	0.649	8.99	0.120	8.263	0.698
7.3	0.375	8.100	0.180	8.264	0.282
7.4	0.373	8.101	0.376	8.265	0.379
7.5	0.842	8.102	0.088	8.266	0.995
7.6	1.099	8.103	0.120	8.267	0.064
7.7	0.884	8.104	0.059	8.268	0.198
7.8	2.093	8.105	0.251	8.269	0.188
7.9	0.879	8.106	0.160	8.270	0.455
7.10	0.873	8.107	0.522	8.271	0.170
7.11	0.368	8.108	0.375	8.272	1.189
7.12	0.585	8.109	0.245	8.273	1.352
7.13	0.410	8.110	0.234	8.274	0.130
7.14	0.780	8.111	0.116	8.275	0.183
7.15	0.828	8.112	0.053	8.276	0.174
7.16	0.405	8.113	0.040	8.277	0.867
7.17	0.960	8.114	0.080	8.278	0.673
7.18	0.565	8.115	0.166	8.279	0.369
7.19	0.065	8.116	0.470	8.280	1.230
7.20	0.035	8.117	0.485	8.281	0.372
7.21	0.045	8.118	2.463	8.282	0.157
7.22	0.140	8.119	0.209	8.283	0.057
7.23	0.120	8.120	0.413	8.284	0.240
7.24	0.394	8.121	0.169	8.285	0.089
7.25	0.067	8.122	0.547	8.286	0.165
7.26	0.148	8.123	0.920	8.287	0.455
7.27	0.035	8.124	0.111	8.288	0.874
7.28	0.069	8.125	0.090	8.289	0.484
7.29	0.175	8.126	0.058	8.290	0.765
7.30	0.153	8.127	0.107	8.291	0.111
7.31	0.049	8.128	0.278	8.292	0.359
7.32	0.145	8.129	0.067	8.293	0.050
7.33	0.086	8.130	0.079	8.294	0.052
7.34	0.063	8.131	0.461	8.295	0.790
7.35	0.125	8.132	0.206	8.296	0.113
7.36	2.900	8.133	0.299	8.297	0.224

【０１００】

7.37	0.250	8.134	0.208	8.298	0.156
7.38	0.196	8.135	0.131	8.299	0.070
7.39	0.060	8.136	0.070	8.300	0.537
7.40	0.042	8.137	0.672	8.301	0.809
7.41	0.039	8.138	0.105	8.302	0.202
7.42	0.081	8.139	0.049	8.303	0.301
7.43	0.452	8.140	0.109	8.304	0.510
7.44	0.277	8.141	0.148	8.305	0.176
7.45	0.099	8.142	0.138	8.306	0.181
7.46	0.595	8.143	0.429	8.307	0.094
7.47	0.058	8.144	0.104	8.308	0.105
7.48	0.087	8.145	0.093	8.309	0.042
7.49	0.117	8.146	0.984	8.310	0.052
7.50	0.097	8.147	2.325	8.311	0.062
7.51	0.392	8.148	0.198	8.312	0.286
7.52	0.105	8.149	0.387	8.313	0.306
7.53	0.032	8.150	0.159	8.314	0.345
7.54	0.162	8.151	0.273	8.315	0.552
7.55	0.069	8.152	0.215	8.316	0.580
7.56	0.075	8.153	0.679	8.317	0.700
7.57	0.109	8.154	0.103	8.318	0.703
7.58	0.355	8.155	0.613	8.319	0.960
7.59	0.039	8.156	0.153	8.320	0.742
7.60	0.145	8.157	0.105	8.321	0.830
7.61	0.233	8.158	0.056	9.1	0.725
7.62	0.038	8.159	0.151	9.2	0.987
7.63	0.112	8.160	0.407	9.3	0.342
7.64	0.128	8.161	0.384	9.4	0.464
7.65	0.650	8.162	0.476	9.5	1.009
7.66	0.723	8.163	0.469	10.1	0.235
7.67	0.789	8.164	0.102	10.2	0.174
8.1	0.055	8.165	0.075	10.3	0.406
8.2	0.424	8.166	0.105	10.4	0.120
8.3	0.125	8.167	0.101	10.5	0.295
8.4	1.029	8.168	0.173		
8.5	0.403	8.169	0.277		

【０１０１】

一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼを抑制するそれらの能力に鑑みて、本発明の一般式（I)の化合物及びこれらの相当する塩は一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼ、特にACC2、活性の抑制により影響され、又は媒介される全てのこれらの疾患又は症状の予防措置を含む、措置に理論上適している。

それ故、本発明は薬物としての一般式（I)の化合物に関する。

更に、本発明は患者、好ましくはヒトにおける一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼ、特にACC2の抑制により媒介される疾患又は症状の治療及び／又は予防のための一般式（I)の化合物の使用に関する。

更に別の局面において、本発明はこのような治療を要する患者、好ましくはヒトに治療有効量の本発明の化合物、又はその医薬組成物を投与する工程を含む哺乳類における一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼの抑制により媒介される疾患又は症状の予防を含む、治療方法に関する。

アセチル-CoAカルボキシラーゼの阻害薬により媒介される疾患及び症状は代謝及び／又は心血管及び／又は神経変性の疾患又は症状を含む。

一局面によれば、本発明の化合物は真性糖尿病、特に２型糖尿病、１型糖尿病、及び糖尿病関連疾患、例えば、高血糖、メタボリック症候群、耐糖能異常、糖尿病性神経障害、糖尿病性ネフロパシー、糖尿病性網膜症、脂質異常症、高血圧、高インスリン血、及びインスリン耐性症候群、肝臓インスリン耐性（血栓症を含む、大血管障害及び微小血管障害を含む、合併症を含む）、高凝固性かつ血栓促進性の状態（動脈及び静脈の）、高血圧、冠状動脈疾患及び心不全、増大された腹部回り、高凝固性、尿酸過剰血、微量アルブミン尿を治療するのに特に適している。

別の局面によれば、本発明の化合物は過剰体重、肥満（臓器（腹部）肥満を含む）、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)及び肥満関連疾患、例えば、体重獲得又は体重維持を治療するのに特に適している。

肥満及び過剰体重は一般に体格指数 (BMI)により特定され、これは全体脂肪と相関関係があり、疾患の相対的リスクを推定する。BMI は自乗された身長（メートル）により割られた体重（キログラム）により計算される（kg/m^2）。過剰体重は典型的には25-29.9 kg/m^2のBMI と定義され、また肥満は典型的には30 kg/m^2 以上のBMI と定義される。

【０１０２】

別の局面によれば、本発明の化合物は１型糖尿病（インスリン依存性真性糖尿病、また“IDDM”と称される）及び２型糖尿病（インスリン非依存性真性糖尿病、また“NIDDM”と称される）、耐糖能異常、インスリン耐性、高血糖、膵臓ベータ細胞変性及び糖尿病の合併症（例えば、大血管障害及び微小血管障害、アテローム硬化症、冠状心臓疾患、卒中、末梢血管疾患、腎症、高血圧、神経障害、及び網膜症）を含む糖尿病又は糖尿病関連疾患の進行又は発生を措置（予防を含む）、又は遅延するのに特に適している。

加えて、本発明の化合物はアテローム硬化症、冠状心臓疾患、脳血管障害、真性糖尿病、メタボリック症候群、肥満、インスリン耐性及び／又は心血管疾患を含む、一般に脂質異常症及び更に詳しくは血液及び組織中の上昇された脂質濃度、LDL 、HDL 及びVLDLの脱調節、特に高い血漿トリグリセリド濃度、食後の高い血漿トリグリセリド濃度、低いHDL コレステロール濃度、低いapoAリポタンパク質濃度、高いLDL コレステロール濃度、高いapoBリポタンパク質濃度を治療するのに適している。

ACC 抑制は食物摂取時の中枢刺激効果をもたらし得る。それ故、本発明の化合物は食事障害、例えば、神経性食欲不振を治療するのに適しているかもしれない。

【０１０３】

加えて、本発明の化合物はパーキンソン病、アルツハイマー病、低酸素症、虚血、筋萎縮性側索硬化症又はグリオーマを有する患者で神経保護効果を与え、またアルツハイマー病患者の認知スコアを改善し得る。

アセチル-CoA カルボキシラーゼの阻害薬により媒介される更なる疾患及び症状は下記のものを含むが、これらに限定されない。

A.　脂肪酸代謝の障害及びグルコース利用障害；インスリン耐性が関係する障害;

B.　脂肪肝、肝臓脂肪症、非アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、アルコール性肝炎、急性脂肪肝、妊娠の脂肪肝、薬物誘発肝炎、鉄貯蔵疾患、肝臓繊維症、肝硬変、肝癌、ウイルス性肝炎を含む、肝臓疾患及びそれに関連する症状;

C.　皮膚疾患及び症状並びにポリ不飽和脂肪酸と関連する疾患及び症状、例えば、

- 湿疹、アクネ、脂腺疾患、乾癬、ケロイド瘢痕形成又は予防、粘膜脂肪酸組成に関連するその他の疾患;

D.　家族性組織球細網症、リポタンパク質リパーゼ欠乏、高リポタンパク質血、アポリポタンパク質欠乏（例えば、apoCll又はapoE欠乏）後の一次高トリグリセリド血又は二次高トリグリセリド血;

E.　腫瘍形成細胞増殖に関連する疾患又は症状、例えば、良性又は悪性の腫瘍、癌、腫瘍形成、転移、発癌;

F.　神経、精神又は免疫の疾患又は症状に関連する疾患又は症状;

【０１０４】

Ｇ．　炎症反応、細胞分化及び／又はその他のACC-媒介局面が関係し得るその他の疾患又は症状は、例えば、

- アテローム硬化症、例えば、狭心症又は心筋梗塞を含む冠状動脈硬化症、卒中、虚血性卒中及び一時的虚血性発作（TIA)（これらに限定されない）、
- 末梢閉塞性疾患、
- 血管の再狭窄又は再閉塞、
- 慢性炎症性腸疾患、例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎、
- 膵臓炎、
- 副鼻腔炎、
- 網膜症、虚血性網膜症、
- 脂肪細胞腫瘍、
- 脂肪腫性癌腫、例えば、脂肪肉腫、
- 充実性腫瘍及び腫瘍形成、例えば、胃腸道、肝臓、胆管及び膵臓の癌腫、内分泌腺腫瘍、肺、腎臓及び尿管、生殖管の癌腫、前立腺癌、乳癌（特にBRCA1 転移を伴なう乳癌）等（これらに限定されない）、
- ACC がアップレギュレーションされる腫瘍、
- 急性及び慢性の骨髄増殖性疾患及びリンパ腫、血管形成、
- アルツハイマー病、多発性硬化症、パーキンソン病、癲癇を含む神経変性疾患、
- 紅斑扁平皮膚炎、例えば、乾癬、
- 尋常性座そう、
- PPARにより変調されるその他の皮膚疾患及び皮膚の症状、
- 湿疹及び神経皮膚炎、
- 皮膚炎、例えば、脂漏性皮膚炎又は光接触性皮膚炎、
- 角膜炎及び角化症、例えば、脂漏性角化症、老人性角化症、紫外線角化症、光誘発角化症又は毛包角化症、
- ケロイド及びケロイド予防、
- 細菌感染症、
- 真菌感染症、
- コンジローム又は尖形コンジロームを含む、いぼ

【０１０５】

- ウイルス感染症、例えば、ヒトＢ型肝炎ウイルス（HBV)、Ｃ型肝炎ウイルス（HCV)、西ナイルウイルス（WNV)又はデングウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV)、ポックスウイルス及びワクシニアウイルス(VV)、HCMV、インフルエンザＡ、ヒトパピローマウイルス（HPV)、性病パピローマ、ウイルス性いぼ、例えば、伝染性軟属腫、白斑症、
- 丘疹性皮膚炎、例えば、扁平苔せん、
- 皮膚癌、例えば、基底細胞癌、メラノーマ又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫、
- 局所良性表皮腫瘍、例えば、角皮症、表皮系母斑、
- しもやけ、
- 高血圧、
- 多のう胞性卵巣症候群(PCOS)、
- 喘息、
- 膵のう胞性繊維症、
- 骨関節炎、
- エリテマトーデス(LE)又は炎症性リウマチ疾患、例えば、慢性関節リウマチ、
- 脈管炎、
- 消耗病（悪液質）、
- 痛風、
- 虚血／再潅流症候群、
- 急性呼吸困難症候群(ARDS)、

- ウイルス性疾患及び感染症、
- リポジストロフィー及びリポジストロフィー症状（また薬物副作用を治療するため）；
- 筋障害及び脂質筋障害（例えば、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼＩ又はII欠乏）である；

H.　筋肉の形成及びやせた生体又は筋肉塊形成。

毎日適用可能な一般式（I)の化合物の用量範囲は通常患者の体重１kg当り0.001～10mg、好ましくは患者の体重１kg当り0.01～8 mgである。夫々の投薬単位は都合良くは活性物質0.1 ～1000mgを含んでもよく、好ましくは、それは活性物質0.5 ～500 mgを含む。

実際の治療有効量又は治療用量は、勿論、当業者により知られている因子、例えば、患者の年齢及び体重、投与の経路並びに疾患の重度に依存するであろう。いずれの場合にも、組み合わせは治療有効量が患者の特有の症状に基づいて送出されることを可能にする用量及び様式で投与されるであろう。

【０１０６】

医薬組成物

式（I)の化合物を投与するのに適した製剤は当業者に明らかであり、例えば、錠剤、ピル、カプセル、座薬、ロゼンジ、トローチ、溶液、シロップ、エリキシル剤、サッシェ、注射液、吸入剤及び粉末等を含む。一種以上の医薬活性化合物の含量は有利には全体としての組成物の0.1 ～90質量％、例えば、１～70質量％の範囲である。

好適な錠剤は、例えば、式（I)の一種以上の化合物を既知の賦形剤、例えば、不活性希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、表面活性剤、バインダー及び／又は滑剤と混合することにより得られてもよい。錠剤はまた幾つかの層からなってもよい。

組み合わせ治療

本発明の化合物は更に一種以上、好ましくは一種の付加的な治療薬と組み合わされてもよい。一実施態様によれば、付加的な治療薬がメタボリック疾患又は症状と関連する疾患又は症状、例えば、真性糖尿病、肥満、糖尿病合併症、高血圧、高脂血症の治療に有益な治療薬の群から選ばれる。

それ故、本発明の化合物は坑肥満薬（食欲抑制薬を含む）、血糖を下げる薬剤、坑糖尿病薬、脂質異常症を治療するための薬剤、例えば、脂質低下薬、坑高血圧薬、坑アテローム硬化症薬、坑炎症活性成分、悪性腫瘍の治療のための薬剤、坑血栓薬、心不全の治療のための薬剤及び糖尿病により生じられ、又は糖尿病と関連する合併症の治療のための薬剤からなる群から選ばれた一種以上の付加的な治療薬と組み合わされてもよい。

【０１０７】

好適な坑肥満薬として、11ベータ-ヒドロキシステロイドデキドロゲナーゼ -1(11ベータ -HSD 型1)阻害薬、ステアロイル-CoA デサチュラーゼ-1 (SCD-1)阻害薬、MCR-4 アゴニスト、コレシストキニン-A (CCK-A) アゴニスト、モノアミン再摂取阻害薬、シンパトミメチック薬、ベータ３アドレナリン作用アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、メラノサイト刺激ホルモン類似体、5HT2c アゴニスト、メラニン濃縮ホルモンアンタゴニスト、レプチン（OBタンパク質）、レプチン類似体、レプチンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、リパーゼ阻害薬、食欲抑制薬、ニューロペプチド-Yアンタゴニスト（例えば、NPY Y5アンタゴニスト）、PY_{Y3-36}(これらの類似体を含む）、チロミメチック薬、デヒドロエピアンドロステロン又はその類似体、グルココルチコイドアゴニスト又はアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、毛様体神経栄養因子、ヒトアグーティ関連タンパク質(AGRP)阻害薬、グレリンアンタゴニスト、GOAT（グレリンO-アシルトランスフェラーゼ）阻害薬、ヒスタミン３アンタゴニスト又は逆アゴニスト、ニューロメジンU アゴニスト、MTP/ApoB阻害薬（例えば、腸選択的MTP 阻害薬）、エピオイドアンタゴニスト、オレキシンアンタゴニスト等が挙げられる。

本発明の組み合わせ局面における使用に好ましい坑肥満薬として、腸選択的MTP 阻害薬、CCKaアゴニスト、5HT2c アゴニスト、MCR4アゴニスト、リパーゼ阻害薬、オピオイドアンタゴニスト、オレオイル-エストロン、オビネピチド、プラムリンチド(シムリン（登録商標）)、テソフェンシン（NS2330）、レプチン、リラグルチド、ブロモクリプチン、オ

ルリスタット、エキセナチド（Byetta（登録商標））、AOD-9604（CAS No. 221231-10-3）及びシブトラミンが挙げられる。

【０１０８】

好適な坑糖尿病薬として、ナトリウム-グルコース共輸送体(SGLT)阻害薬、11ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1（11ベータ-HSD 型1）阻害薬、ホスホジエステラーゼ(PDE) 10 阻害薬、ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ(DGAT) 1又は2阻害薬、スルホニル尿素（例えば、アセトヘキサミド、チオルプロパミド、ジアビネーゼ、グリベンクラミド、グリピジド、グリブリド、グリメピリド、グリクラジド、グリペンチド、グリキドン、グリソラミド、トラザミド、及びトルブタミド）、メグリチニド、アルファ-アミラーゼ阻害薬（例えば、テンダミスタット、トレスタチン及びAL-3688）、アルファ-グルコシドヒドロラーゼ阻害薬（例えば、アカルボース）、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬（例えば、アジポシン、カミグリボース、エミグリテート、ミグリトール、ボグリボース、プラジマイシン-Q、及びサルボスタチン）、PPARガンマアゴニスト（例えば、バラグリタゾン、シグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、イサグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン及びトログリタゾン）、PPARアルファ／ガンマアゴニスト（例えば、CLX-0940、GW-1536 、GW-20 1929 、GW-2433 、KRP-297 、L-796449、LR-90 、MK-0767 及びSB-219994 ）、ビグアニド（例えば、メトホルミン）、GLP-1 誘導体、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）アゴニスト（例えば、Byetta^{TM}、エキセンジン-3及びエキセンジン-4）、GLP-1 受容体及びグルカゴン受容体コアゴニスト、グルカゴン受容体アンタゴニスト、GIP 受容体アンタゴニスト、タンパク質チロシンホスファターゼ-1 B（PTP-1 B)阻害薬（例えば、トロダスケミン、ヒルチオサールエキス）、SIRT-1アクチベーター（例えば、レセルバトロール）、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）阻害薬（例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン及びサキサグリプチン）、インスリン分泌促進薬、GPR119アゴニスト、GPR40 アゴニスト、TGR5アゴニスト、MNK2阻害薬、GOAT（グレリンO-アシルトランスフェラーゼ）阻害薬、脂肪酸酸化阻害薬、A2アンタゴニスト、c-jun アミノ-末端キナーゼ(JNK) 阻害薬、インスリン、インスリン誘導体、迅速作用インスリン、吸入性インスリン、経口インスリン、インスリンミメチックス、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、VPAC2 受容体アゴニスト及びグルコキナーゼアクチベーターが挙げられる。

好ましい坑糖尿病薬はメトホルミン、グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）アゴニスト（例えば、Byetta^{TM}）、GLP-1 受容体及びグルカゴン受容体コアゴニスト、ナトリウム-グルコース共輸送体(SGLT)阻害薬、11ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1（11ベータ-HSD 型1)阻害薬及びDPP-IV阻害薬（例えば、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン及びサキサグリプチン）である。

【０１０９】

本発明の化合物及び／又は任意で一種以上の付加的な治療薬と組み合わせて本発明の化合物を含む医薬組成物は運動及び／又はダイエットと連係して投与されることが好ましい。

それ故、別の局面において、本発明は一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼ、特にACC2の抑制により影響され、又は媒介される疾患又は症状、特に先に、また後に記載される疾患又は症状の治療又は予防のための先に、また後に記載される一種以上の付加的な治療薬と組み合わせての本発明の化合物の使用に関する。

更に別の局面において、本発明はこのような措置を要する患者、好ましくはヒトに治療有効量の先に、また後に記載される一種以上の付加的な治療薬と組み合わせて治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む患者の一種以上のアセチル-CoAカルボキシラーゼの抑制により媒介される疾患又は症状の措置（予防を含む）方法に関する。

付加的な治療薬と組み合わせての本発明の化合物の使用は同時又はずれた時間に起こってもよい。

本発明の化合物及び一種以上の付加的な治療薬は一つの製剤、例えば、錠剤もしくはカプセル中に両方とも一緒に存在してもよく、又は二つの同じもしくは異なる製剤、例えば

、所謂パーツのキット中に別々に存在してもよい。

従って、別の局面において、本発明は任意で一種以上の不活性担体及び／又は希釈剤と一緒に、本発明の化合物及び先に、また後に記載される一種以上の付加的な治療薬を含む医薬組成物に関する。

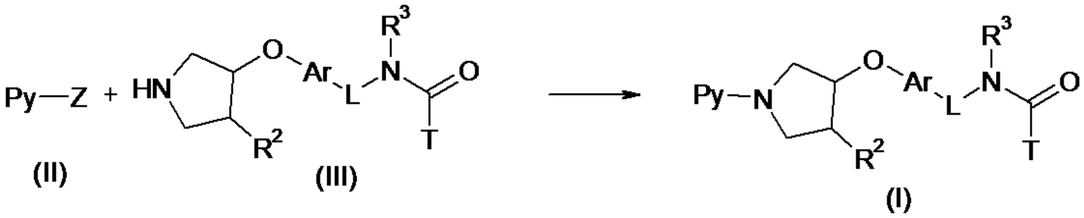
本発明の更なる局面は真菌加害と闘い、かつ／又は予防し、又は穀物に有害であるその他の有害生物、例えば、雑草、昆虫、もしくはダニを防除するための穀物保護剤としての本発明の化合物又はその塩の使用を含む。本発明の別の局面は植物病原性微生物、例えば、植物病原性真菌を防除し、かつ／又は予防するための本発明の化合物又はその塩の使用に関する。それ故、本発明の一局面は殺真菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤及び／又は除草剤としての使用のための式（I)の化合物又はその塩である。本発明の別の局面は一種以上の好適な担体と一緒に本発明の化合物を含む農業用組成物に関する。本発明の別の局面は一種以上の好適な担体と一緒に少なくとも一種の付加的な殺真菌剤及び／又は系統的に獲得される耐性誘発剤と組み合わせて本発明の化合物を含む農業用組成物に関する。

合成スキーム

一般式（I)の化合物はピリミジン（Py; II）（これらは１～３個のR^1で置換されている）とピロリジン（III)（式中、Ｚは脱離基であり、例えば、Cl、Br又はＩを表す）のパラジウム媒介ブッチワルド反応又は銅媒介ウルマン反応により調製し得る。

【０１１０】

【化５１】

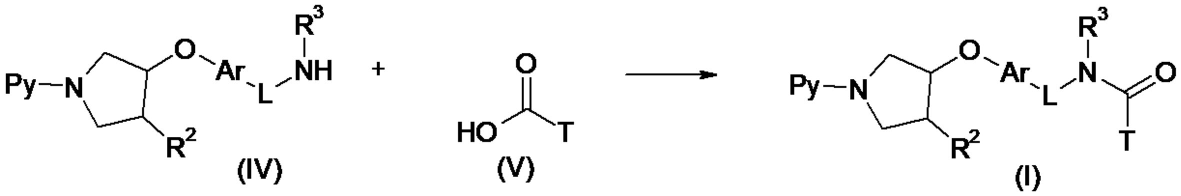


【０１１１】

一般式（I）の化合物はカップリング試薬、例えば、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート及び2-クロロ-1,3-ジメチル-2-イミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェートにより媒介されるアミン(IV)とカルボン酸（V)のアミドカップリング反応により調製し得る。

【０１１２】

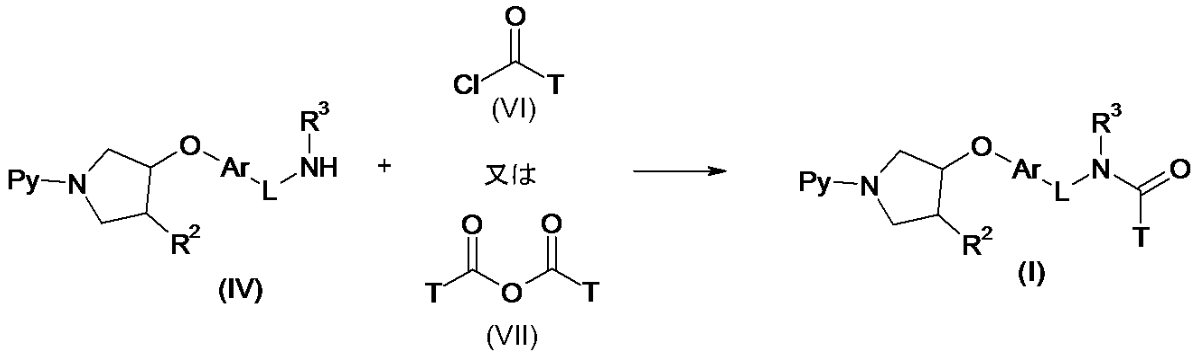
【化５２】



【０１１３】

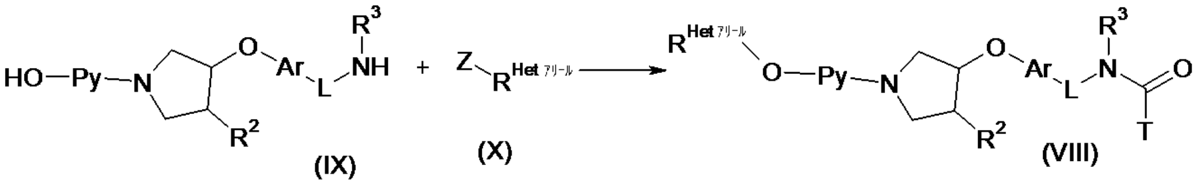
また、一般式（I)の化合物はアミン(IV)とカルボン酸クロリド(VI)又は無水カルボン酸(VII）のアミドカップリング反応により調製し得る。

【化５３】



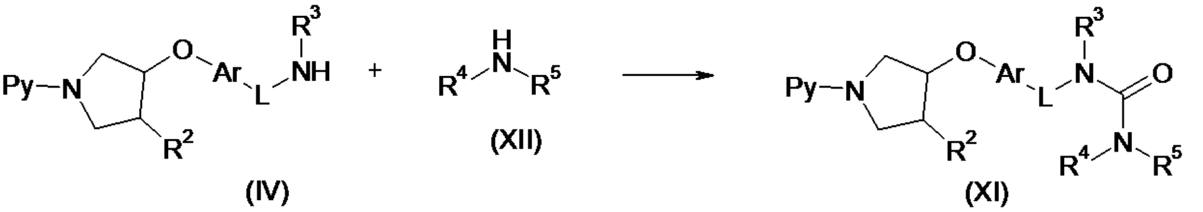
【０１１４】
一般式(VIII)の化合物は芳香族アルコール(IX)と求電子試薬（X)（式中、Ｚは脱離基であり、これは、例えば、Cl、Br、Ｉ、メシレート、トシレート又はトリフレートを表し、かつ$R^{\text{Hetアリール}}$はヘテロアリール、例えば、ピリジニルである）のアルキル化反応により調製し得る。

【化５４】



【０１１５】
一般式(XI)の化合物は尿素生成反応、例えば、N,N-カルボニルジトリアゾール（CDT)又はN,N-カルボニルジイミダゾール（CDI)の如き試薬との反応後のアミン(IV)とアミン(XII)の反応により調製し得る。

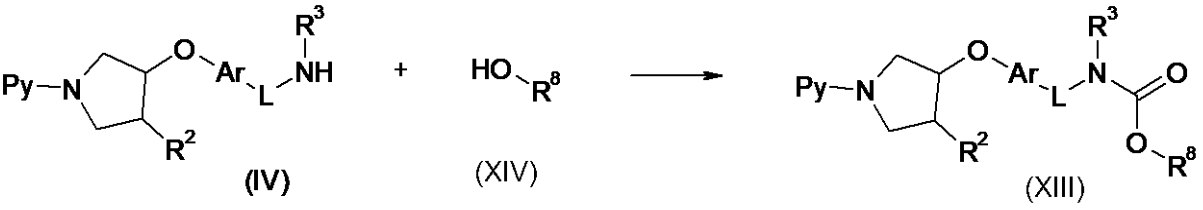
【化５５】



【０１１６】
一般式(XIII)の化合物はウレタン生成反応、例えば、CDT 又はCDI の如き試薬との反応後のアミン(IV)とアルコール（XIV)（式中、R^8は(C_{1-4}-アルキル）であり、これはC_{3-7}-シクロアルキルで置換されていてもよい）の反応により調製し得る。アルコールはそれらの脱プロトン化形態で使用されてもよい。

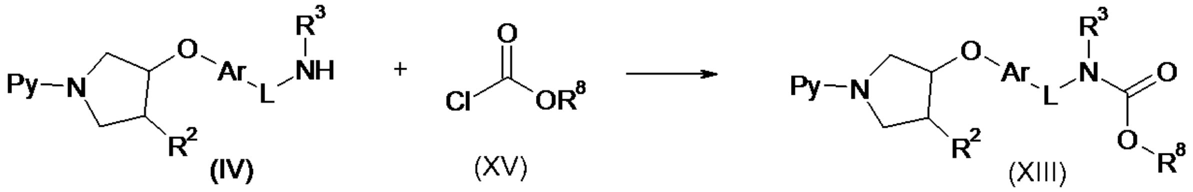
【０１１７】

【化５６】



【０１１８】
また、一般式(XIII)の化合物はウレタン生成反応、例えば、アミン(IV)とクロロホルメート(XV)の反応により調製し得る。

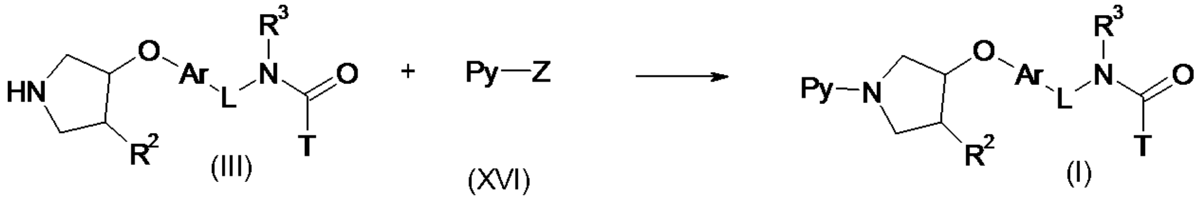
【化５７】



【０１１９】

また、一般式（I)の化合物はピリミジルハライド（XVI）とピロリジン（III)（式中、Ｚは脱離基であり、例えば、Ｆ、Cl、Br、Ｉを表す）の求核的芳香族置換反応(S_NAr)により調製し得る。

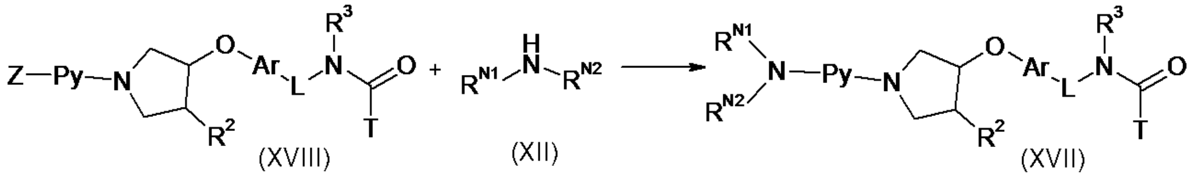
【化５８】



【０１２０】

一般式(XVII)の化合物はピリミジルハライド（XVIII)とアミン（XII)（式中、Ｚは脱離基であり、例えば、Ｆ又はCl、Br、Ｉを表す）の芳香族置換により調製し得る。

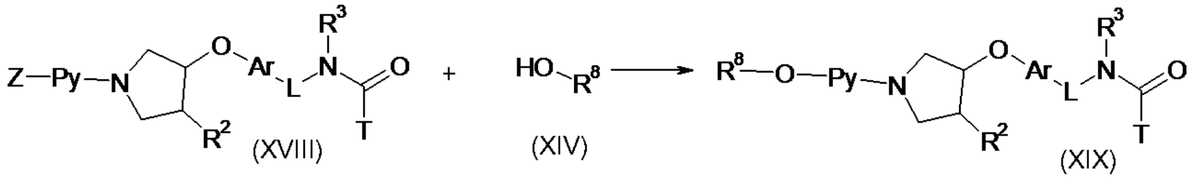
【化５９】



【０１２１】

一般式（XIX)の化合物はピリミジルハライド（XVIII)とアルコール（XIV)（式中、Ｚは脱離基であり、例えば、Ｆ又はCl、Br、Ｉを表す）の芳香族置換により調製し得る。アルコールはそれらの脱プロトン化形態で使用される。

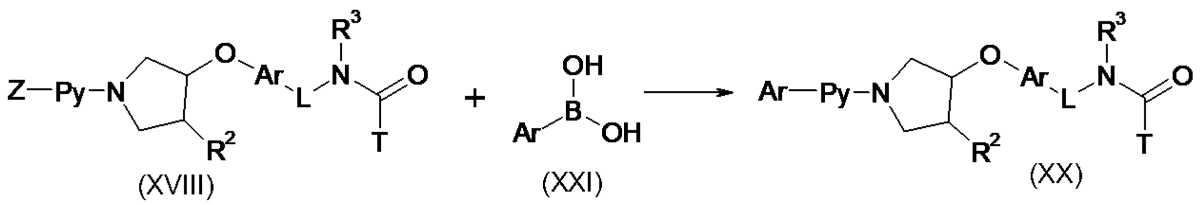
【化６０】



【０１２２】

一般式(XX)の化合物（式中、Arはアリールである）はピリミジンハライド(XVIII）とボロン酸（XXI)又は相当するボロン酸エステル（式中、Ｚは脱離基であり、例えば、Cl、Br又はＩを表す）のパラジウム媒介スズキ反応により調製し得る。

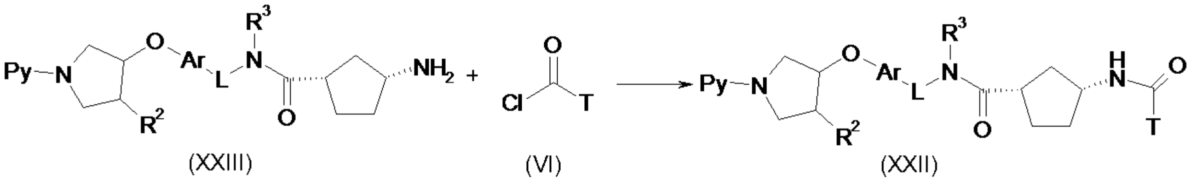
【化６１】



【０１２３】

一般式(XXII)の化合物はアセチル化、例えば、アミン（XXIII）とカルボン酸クロリド(VI)の反応により調製し得る。

【化６２】



【実施例】

【０１２４】

実験部分

下記の実施例は本発明を説明することを目的とするが、それを限定するものではない。“周囲温度”及び“室温”という用語は互換可能に使用され、約20℃の温度を表す。

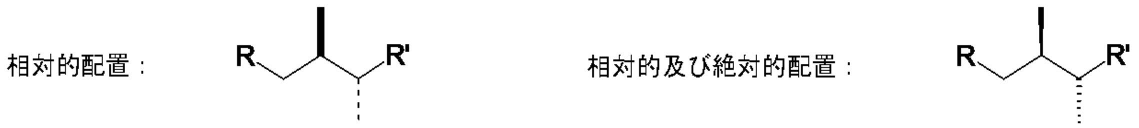
備考:

原則として、1H-NMR及び／又は質量スペクトルを調製された化合物について得た。シリカゲルプレート及び254 nmにおける紫外線を使用してR_f値を測定する。

立体中心の相対的配置を記載するために、直線のバーを使用する。相対的及び絶対的配置を記載するために、バーはくさび形を有する。

【０１２５】

【化６３】



【０１２６】

実験部分

略号:

【表４】

aq.	水性
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
BOC	tert−ブトキシ −カルボニル−
BuLi	ブチルリチウム
CDI	N,N−カルボニルジイミダゾール
CDT	N,N−カルボニルジトリアゾール
CIP	2−クロロ−1,3−ジメチル−2−イミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェート
CyH	シクロヘキサン
d	日
DCM	ジクロロメタン
DIPE	ジイソプロピルエーテル
DIPEA	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
dppf	ジフェニルホスフィノフェロセン

EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
eq	当量
Ex	実施例
FA	ギ酸
h	時間
MeOH	メタノール
min	分
MsCl	メタンスルホニルクロリド
n.d.	測定せず
NMP	N−メチル −2−ピロリドン
Pd/C	パラジウム／活性炭
PE	石油エーテル
PyBop	(ベンゾトリアゾール−1−イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
r.t.	室温（約20℃）
sat.	飽和
TBME	tert−ブチルメチルエーテル
TEA	トリエチルアミン
TF / TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TBAF	フッ化テトラメチルアンモニウム
TBTU	2−(1H−ベンゾトリアゾール−1−イル)−1,1,3,3−テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート
TMS	トリメチルシリル
Ts	4−トルエンスルホニル
THP	テトラヒドロピラン
X−Phos	2−ジシクロヘキシルホスフィノ −2',4',6'−トリ −イソプロピル−1,1'−ビフェニル

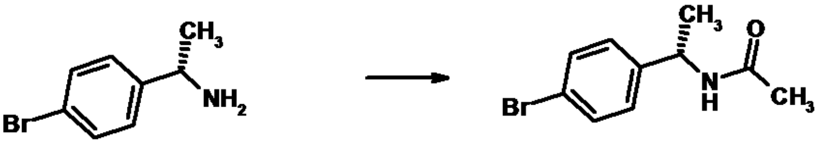
【０１２７】

出発化合物の調製

例Ｉ

(S)-N-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)アセトアミド

【化６４】



【０１２８】

DCM 800 mL中の(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン200 g（1.00 モル）に無水酢酸94.5 mL（1.00 モル）を徐々に添加し、その間にその混合物を20-30 ℃に冷却する。次いで冷却を除き、その反応混合物を室温で一夜撹拌する。その後にその混合物を水、飽和NaHCO_3水溶液、水で連続して洗浄し、クエン酸水溶液及び再度の水で希釈する。有機層をMgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。粗生成物を更に精製しないで使用する。

$C_{10}H_{12}BrNO$(M= 242.1 g/モル)

ESI-MS: 242/244 $[M+H]^+$

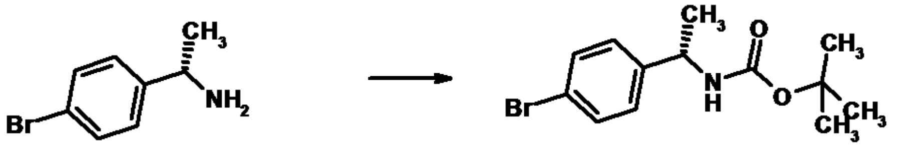
R_t (HPLC):1.67分（方法 A)

例II

(S)-tert-ブチル 1-(4-ブロモフェニル)エチルカルバメート

【０１２９】

【化６５】



【０１３０】

DCM 2 L 中の(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミン150 g (735 ミリモル) にNa_2CO_3水溶液 (c = 2 モル/L) 459mL (918 ミリモル) を添加する。この混合物にTHF 350 mL 中のBOC_2O 164g (749 ミリモル) の溶液を室温で滴下して添加し、撹拌を１時間続ける。次いでその混合物を水に注ぎ、更に20分間撹拌する。層を分離し、有機層を水(2x)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。

$C_{13}H_{18}BrNO_2$(M= 300.2 g/モル)

ESI-MS: 300/302 $[M+H]^+$

R_f (TLC):0.90 (シリカゲル, DCM/MeOH 9/1)

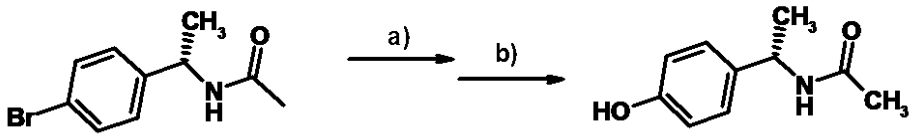
例III

例III.1 (一般経路)

(S)-N-(1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)アセトアミド

【０１３１】

【化６６】



【０１３２】

a)アルゴンの雰囲気中の例Ｉ 60.0 g (248 ミリモル) 、KOAc 73.0 g (743 ミリモル) 、ビス（ピナコレート）ジボロン94.4 g (372 ミリモル) 及び$PdCl_2$(dppf) 3.62 g (4.96 ミリモル) の混合物にDMSO 450 mL を添加し、得られる混合物を２回脱気し、80℃で３時間撹拌する。次いでその反応混合物を室温に冷却し、水及びEtOAc で希釈し、層を分離する。水層をEtOAc (2x)で抽出する。有機層を合わせ、水 (3x) で洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥させ、セライト（登録商標）のプラグにより濾過し、溶媒を真空で除去する。粗生成物を更に精製しないで使用する。

$C_{16}H_{24}BrNO_3$(M= 289.2 g/モル)

ESI-MS: 290 $[M+H]^+$

R_t (HPLC):1.19分 (方法 B)

b)上記生成物 80.0 g (180 ミリモル) をTHF 500 mLに添加し、０℃に冷却する。H_2O_2 (水中35%) 31.8 mL (360 ミリモル) 続いて4N NaOH 水溶液51.7 mL (155 ミリモル) を添加し、得られる混合物を一定温度で２時間撹拌する。EtOAc を添加し、その混合物を1N NaOH 水溶液(2x)で抽出する。有機層をEtOAc で洗浄し、クエン酸で酸性にし、EtOAc (3x) で抽出する。有機層を合わせ、$Na_2S_2O_3$ 溶液 (水中10%)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。得られる生成物をTBMEですり砕く。

$C_{10}H_{13}NO_2$(M= 179.2 g/モル)

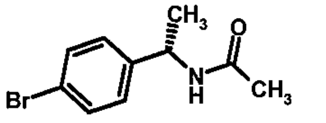
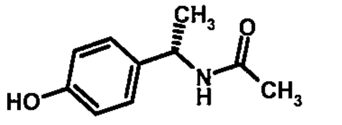
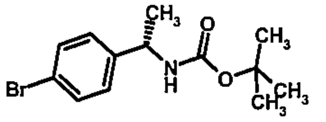
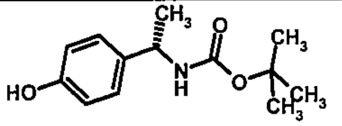
ESI-MS: 180 $[M+H]^+$

R_t (HPLC):0.30分 (方法 C)

例III.1 と同様にして下記の化合物を調製する。

【０１３３】

【化６７】

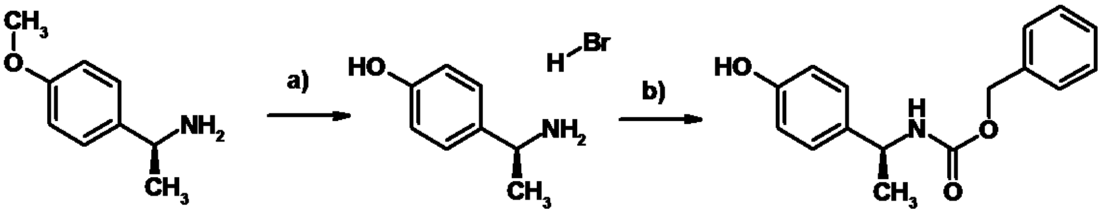
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
III.1			180 [M+H]$^+$	0.30 (C)
III.2			238 [M+H]$^+$	1.58 (A)

【０１３４】

例IV

(S)-ベンジル 1-(4-ヒドロキシフェニル)エチルカルバメート

【化６８】



【０１３５】

a) (S)-4-メトキシ-アルファ-メチルベンジルアミン10.0 g (66.1 ミリモル) をHBr(AcOH中30%)30 mL に添加し、100 ℃で４時間撹拌する。その反応混合物を室温に冷却し、酸を真空で除去する。粗生成物を更に精製しないで使用する。

b)上記生成物 5.00 g (22.9 ミリモル) をTHF 10 mL 及びH_2O 10mLに添加し、その後にNaHCO_3 13.5 g (160 ミリモル) を添加する。次いでベンジルクロロホルメート3.60 mL (25.2ミリモル) を滴下して添加し、その反応混合物を室温で３時間撹拌する。その後にその反応混合物を水の添加により反応停止し、クエン酸（水中10%）で軽度の酸性pH値に設定する。次いで生成物をEtOAc で抽出し、合わせた有機層を$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, PE/EtOAc) により精製する。

$C_{16}H_{17}NO_3$(M= 271.3 g/モル)

ESI-MS: 272 [M+H]$^+$

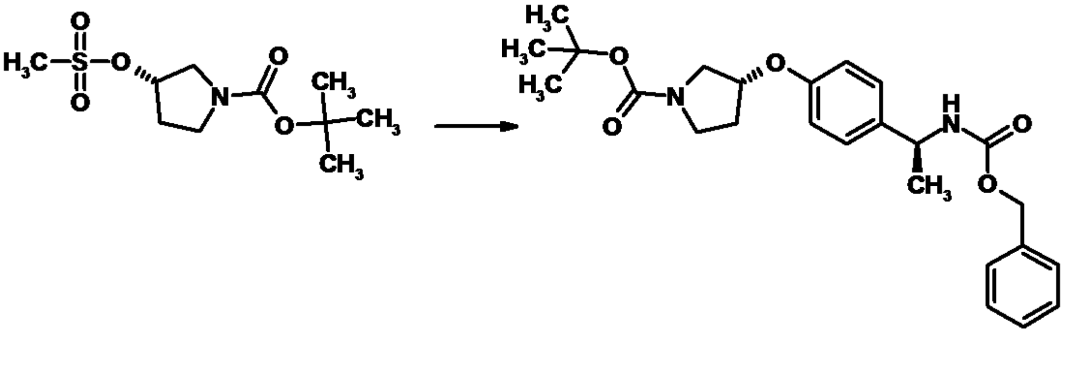
R_t (HPLC):1.65分 (方法 A)

例V

(R)-tert-ブチル 3-(4-((S)-1-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)フェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【０１３６】

【化６９】



【０１３７】

3-メタンスルホニルオキシ -ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル*6.00 g (22.6 ミリモル)、例IV 6.14 g (22.6 ミリモル) 及びCs_2CO_3 14.7 g (45.2 ミリモル) をDMF 80 mL に添加し、80℃で一夜撹拌する。その反応混合物を濾過し、MeOHで洗浄し、溶媒を真空で除去する。粗生成物をHPLC ($MeOH/H_2O/NH_3$) により精製する。

$C_{25}H_{32}N_2O_5$(M= 440.5 g/モル)

ESI-MS: 439 $[M-H]^-$

R_t (HPLC):1.22分 (方法 C)

* Ｎ保護3-メチルスルホニルオキシ -ピロリジンの調製のための代表的操作がZersh ら著 Synthesis 2011, 22, 3669-3674に見られる。

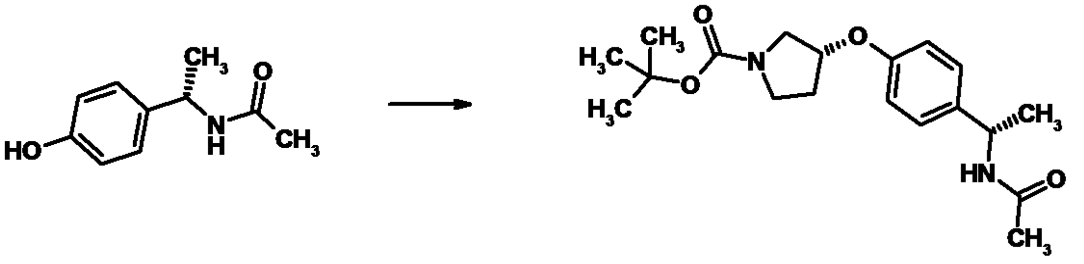
例VI

<u>例VI.1 (一般経路)</u>

(R)-tert ブチル- 3-(4-((S)-1-アセトアミドエチル)フェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【０１３８】

【化７０】



【０１３９】

(S)-tert ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボキシレート*20.0 g (75.4 ミリモル)、例III.1 13.5g (75.4 ミリモル) 及びCs_2CO_3 49.1 g (151 ミリモル) をDMF 150mL に添加し、80℃で16時間撹拌する。次いでその反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (2x)で抽出する。有機層を合わせ、$NaHCO_3$水溶液(3x)で洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥させる。濾過後、溶媒を真空で除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, DCM/MeOH 93/7)により精製する。

$C_{19}H_{28}N_2O_4$(M= 348.4 g/モル)

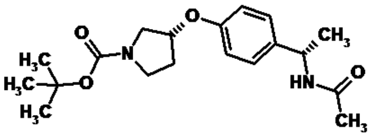
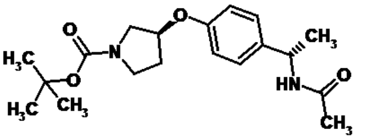
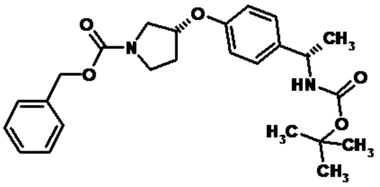
ESI-MS: 349 $[M+H]^+$

R_t (HPLC):1.02分 (方法 C)

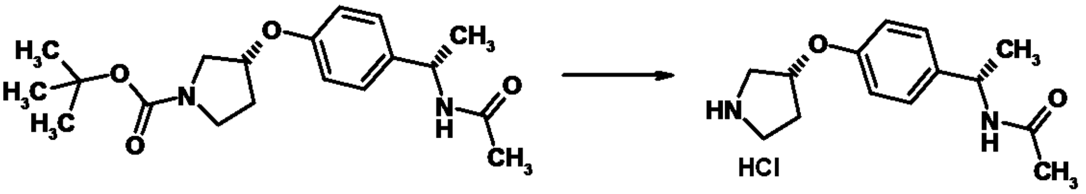
例VI.1と同様にして下記の化合物を調製する。

【０１４０】

【化７１】

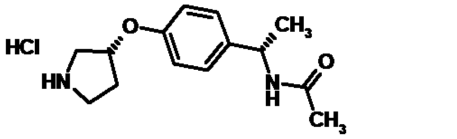
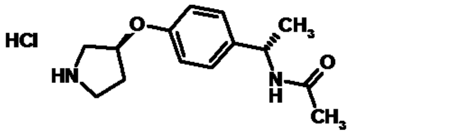
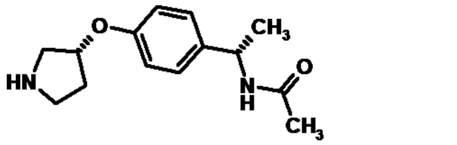
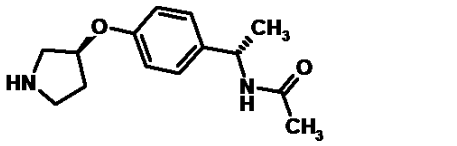
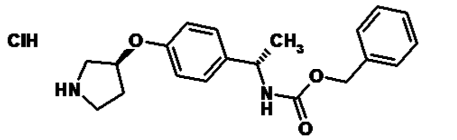
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間（方法）
VI.1	III.1 + (S)-tert ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボキシレート*		349 [M+H]+	1.02 (C)
VI.2	III.1 + (R)-tert ブチル 3-(メチルスルホニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボキシレート*		349 [M+H]+	2.15 (A)
VI.3	III.2 + (S)-ベンジル 3-(メチルスルホニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボキシレート*		441 [M+H]+	1.22 (C)

【０１４１】
* Ｎ保護3-メチルスルホニルオキシ -ピロリジンの調製のための代表的操作がZersh ら著Synthesis 2011, 22, 3669-3674 に見られる。
例VII
例VII.1（一般経路）
N-((S)-1-(4-((R)-ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)アセトアミド塩酸塩
【０１４２】
【化７２】



【０１４３】
ジオキサン200 mL中の例VI.1 20.5 g (58.8 ミリモル) にジオキサン中のHCl(c = 4 モル/L) 29.4 mL (118ミリモル) を添加し、得られる混合物を室温で一夜撹拌する。追加のジオキサン中のHCl(c = 4 モル/L) 15 mL (60 ミリモル) を添加し、撹拌を１日続ける。次いでその反応混合物をTBME で処理し、沈澱を濾過し、TBMEで洗浄し、40℃で真空で乾燥させる。
$C_{14}H_{20}N_2O_2$*HCl(M= 284.8 g/モル)
ESI-MS: 249 $[M+H]^+$
R_t (HPLC):0.63分 (方法 C)
例VII.1 と同様にして下記の化合物を調製する。
例VII.3 及びVII.4 につき、NaOH溶液(c = 1 モル/L)を使用して、得られる生成物を遊離塩基に変換する。
【０１４４】

【化７３】

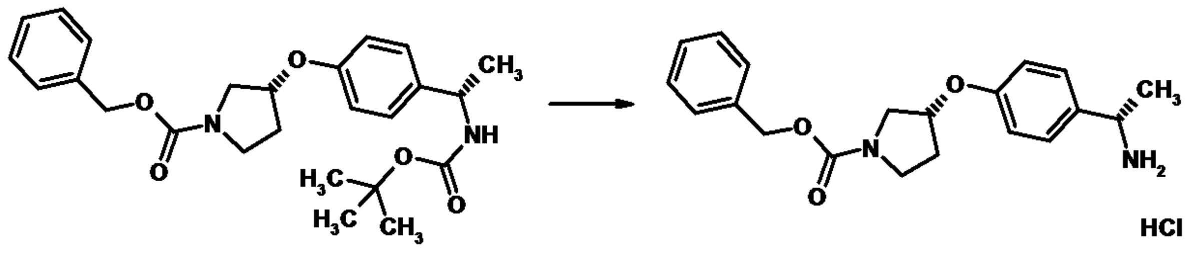
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間（方法）
VII.1	VI.1		249 [M+H]+	0.63 (C)
VII.2	VI.2		249 [M+H]+	1.30 (A)
VII.3	VI.1		249 [M+H]+	0.54 (B)
VII.4	VI.2		249 [M+H]+	1.30 (A)
VII.5	V		341 [M+H]+	1.00 (C)

【０１４５】

例VIII

(R)-ベンジル 3-(4-((S)-1-アミノエチル)フェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート塩酸塩

【化７４】



【０１４６】

ジオキサン25 mL 中の例VI.3 4.70 g (10.7 ミリモル) にジオキサン中のHCl 溶液(c = 4モル /L) 5.33 mL (21.3ミリモル) を仕込み、室温で一夜撹拌する。溶媒を真空で除去し、残渣をエタノールに吸収させ、溶媒を再度除去する。得られる生成物をDIPEですり砕き、50℃で乾燥させる。

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ * HCl(M= 376.9 g/モル)

ESI-MS: 324 $[M+H-NH_3]^+$

R_t (HPLC):1.07分 (方法 C)

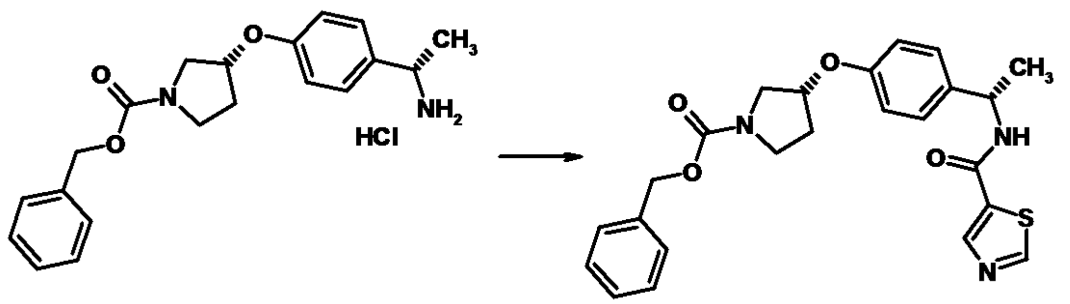
例IX

<u>例IX.1 (一般経路)</u>

(R)-ベンジル 3-(4-((S)-1-(チアゾール-5-カルボキサミド)エチル)フェノキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート

【０１４７】

【化７５】



【０１４８】

DMF 20 mL 中の例VIII 3.80 g (10.1 ミリモル) にDIPEA 5.15 mL (29.9ミリモル)、TBTU 3.80 g (11.5 ミリモル) を仕込み、10分後に最後にチアゾール-5-カルボン酸1.29g (9.99 ミリモル) を仕込む。その反応混合物を室温で一夜撹拌する。翌日に水を添加し、その混合物をEtOAc (3x)で抽出する。有機層を合わせ、$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, EtOAc)により精製する。次いで生成物をEtOAc に添加し、飽和$NaHCO_3$水溶液(3x)で洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。

$C_{24}H_{25}N_3O_4S$ (M= 451.5 g/モル)

ESI-MS: 452 $[M+H]^+$

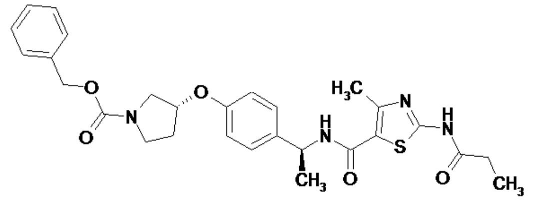
R_t (HPLC):0.92分 (方法 D)

例IX.1と同様にして下記の化合物を調製する。

例IX.2につき、その反応液を４時間撹拌し、沈澱を生成する。溶媒を真空で減少させ、残渣を水中で懸濁させ、濾過し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、オーブン中で40℃で循環空気で乾燥させる。

【０１４９】

【化７６】

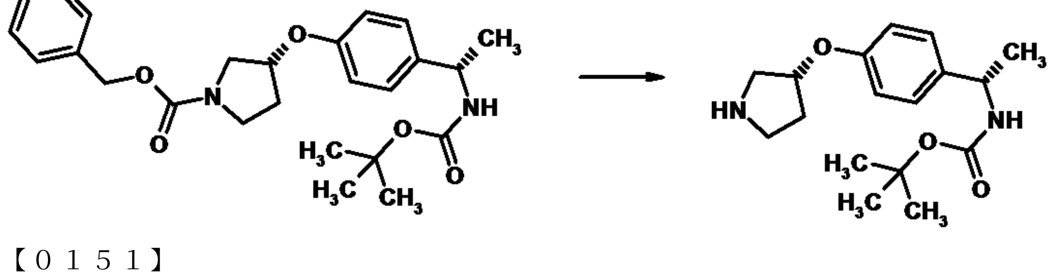
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
IX.2	VIII + XXIII		537 $[M+H]^+$	0.72 (D)

【０１５０】

例Ｘ

tert-ブチル (S)-1-(4-((R)-ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)カルバメート

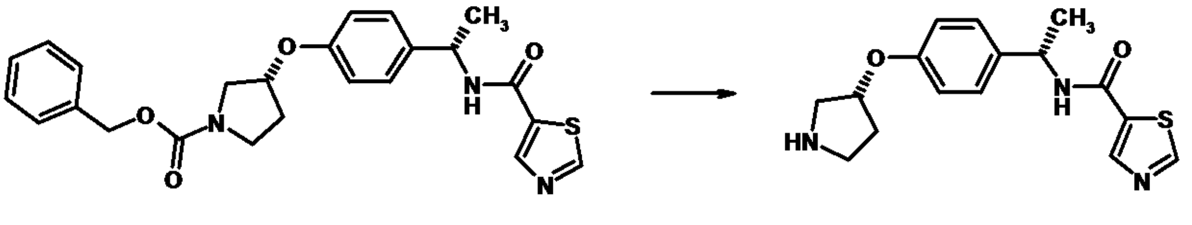
【化７７】



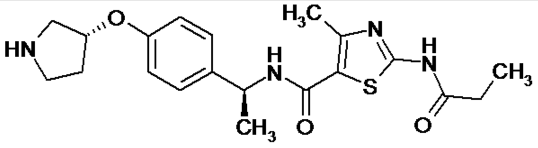
【０１５１】

メタノール200 mL中の例VI.3 15.0 g (34.1 ミリモル) を、1.50 g のPd/C (10%) 及び３バールの水素圧を使用して室温で水素化する。完結後に、その反応混合物を濾過し、溶

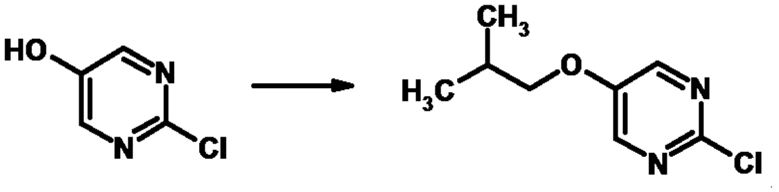
媒を真空で除去する。
$C_{17}H_{26}N_2O_3$(M= 306.4 g/モル)
ESI-MS: 307 $[M+H]^+$
R_t (HPLC):1.01分 (方法 C)
例XI
<u>例XI.1 (一般経路)</u>
N-((S)-1-(4-((R)-ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)チアゾール-5-カルボキサミド
【０１５２】
【化７８】



【０１５３】
ACN 70 mL中の例IX 2.30 g (5.09 ミリモル) にヨードトリメチルシラン3.68mL (25.7 ミリモル) を仕込み、室温で１時間撹拌する。その反応を若干の水の添加により停止する。溶媒を真空で除き、粗生成物をHPLC (ACN/H_2O/FA) により精製する。
$C_{16}H_{19}N_3O_2S$(M= 317.4 g/モル)
ESI-MS: 318 $[M+H]^+$
R_t (HPLC):0.69分 (方法 D)
例<u>XI.1</u>と同様にして下記の化合物を調製する。
【０１５４】
【化７９】

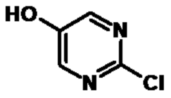
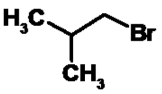
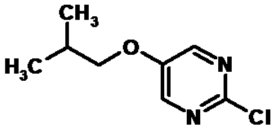
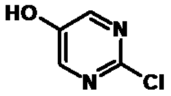
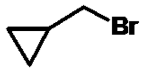
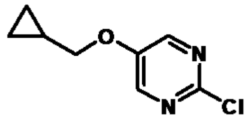
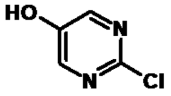
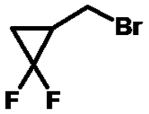
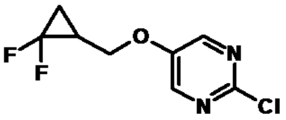
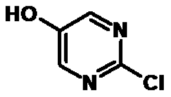
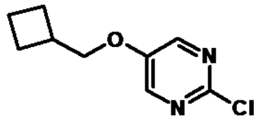
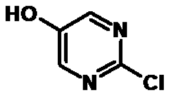
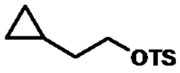
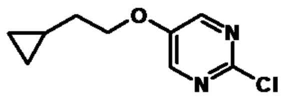
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
XI.2	IX.2		403 $[M+H]^+$	0.72 (D)

【０１５５】
例XII
<u>例XII.1 (一般経路)</u>
2-クロロ-5-イソ -ブトキシ-ピリミジン
【化８０】

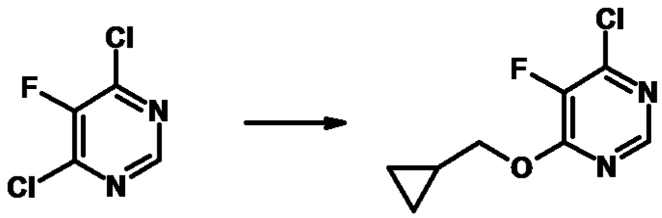


【０１５６】
2-クロロ-5-ヒドロキシピリミジン0.80 mg (6.13 ミリモル) 、1-ブロモ-2-メチルプロパン1.26 g (9.19 ミリモル) 及びK_2CO_3 1.69 g (12.26 ミリモル) をDMF 10 mLに添加し、80℃で一夜撹拌する。その後にその反応を水の添加により停止し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせ、$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。

$C_8H_{11}ClN_2O$(M= 186.6 g/モル)
ESI-MS: 187 $[M+H]^+$
R_t (HPLC):1.04分 (方法 D)
　例XII.1 と同様にして下記の化合物を調製する。
　例XII.4 につき、反応条件は30分間にわたって100 ℃である。
【０１５７】
【化８１】

例	出発物質	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
XII.1				187 $[M+H]^+$	1.04 (D)
XII.2				185 $[M+H]^+$	1.23 (J)
XII.3				221 $[M+H]^+$	0.91 (I)
XII.4				199 $[M+H]^+$	1.06 (D)
XII.5				199 $[M+H]^+$	0.86 (H)

【０１５８】
例XIII
<u>例XIII.1 (一般経路)</u>
4-クロロ-6-シクロプロピルメトキシ-5-フルオロ-ピリミジン
【化８２】



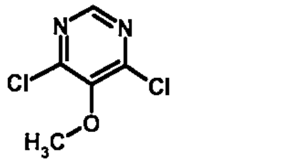
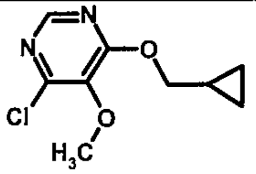
【０１５９】
　THF 15 mL 中のシクロプロパンメタノール0.55 mL (5.99 ミリモル) にNaH 0.31 g (7.19ミリモル) を仕込み、その反応混合物を室温で10分間撹拌する。次いで4,6-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジン 1.00g (5.99 ミリモル) を添加し、室温で１時間撹拌する。その後にその反応を水の添加により停止し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせ、水(2x)で洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。
$C_8H_8ClFN_2O$(M= 202.6 g/モル)
ESI-MS: 203 $[M+H]^+$
R_f (TLC):0.37 (シリカゲル, PE/EtOAc 9/1)

例XIII.1と同様にして下記の化合物を調製する。

例XIII.2につき、KOtBu を塩基として使用し、０℃でアルコールに少しずつ添加する。その混合物を０℃でTHF 中の相当するピリミジンに添加する。

【０１６０】

【化８３】

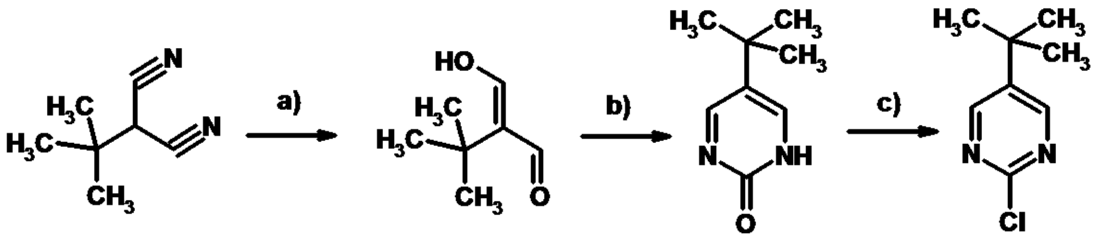
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
XIII.2			215 $[M+H]^+$	0.87 (H)

【０１６１】

例XIV

5-tert-ブチル-2-クロロ-ピリミジン

【化８４】



【０１６２】

a)トルエン6 mL中のtert-ブチルマロノニトロールトレード(malononitroletrade)1.00 g (8.19 ミリモル) に-60 ℃で水素化ジ-イソ-ブチルアンモニウム (c =トルエン中1.5 モル/L) 16 mL (240 ミリモル) を添加する。冷却を除き、その反応混合物を室温で４時間撹拌する。その反応を1 N HCl 水溶液の添加により停止し、EtOAc (3x)で抽出する。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。粗生成物を更に精製しないで使用する。

$C_7H_{12}O_2$(M= 128.2 g/モル)

ESI-MS: 129 $[M+H]^+$

R_t (HPLC):測定せず

b)不活性ガス雰囲気下でHCl (C = 10 モル/L) 1 mL をEtOH 10 mL中の尿素225 mg (3.75 ミリモル) に添加し、室温で10分間撹拌する。次いで上記生成物400 mg (3.12ミリモル) を添加し、得られる混合物を40時間にわたって加熱、還流する。その反応を水の添加により停止し、DCM で抽出する。水層をNaOHでpH 8に塩基性にし、DCM で抽出する。次いで合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。粗生成物を更に精製しないで使用する。

【０１６３】

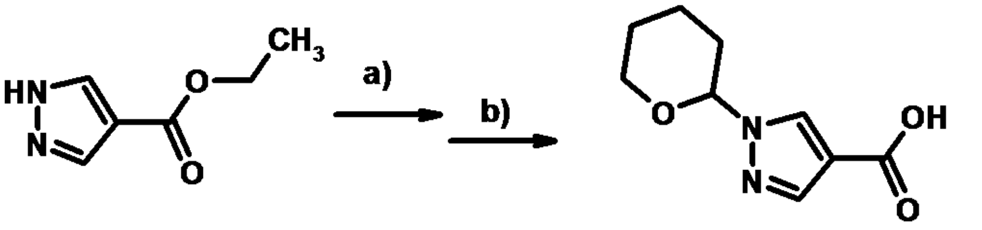
c)上記生成物300 mg (1.97 ミリモル) 及び$POCl_3$ 9 mLを160 ℃で３時間撹拌する。溶媒を真空で除去し、残渣を水で処理し、NaOH水溶液 (c = 3モル /L)でpH 10 に塩基性にする。得られる混合物をDCM で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, DCM/MeOH 98/2)により精製する。

$C_8H_{11}ClN_2$(M= 170.6 g/モル)

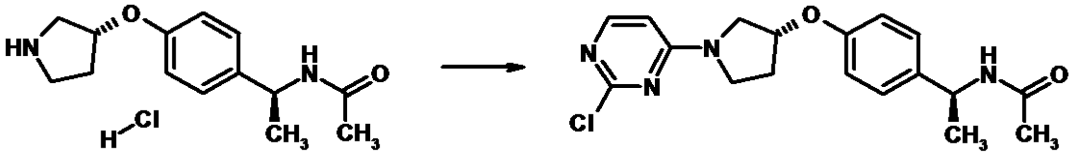
ESI-MS: 171 $[M+H]^+$

例XV

1-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
【０１６４】
【化８５】



【０１６５】
a)THF 20 mL 中のエチル 4-ピラゾールカルボキシレート1.00 g (7.14 ミリモル) 及び3,4-ジヒドロ-2H-ピラン0.98 mL (10.7ミリモル) にTFA 0.94 mL (12.1 ミリモル) を添加し、その反応混合物を80℃で一夜撹拌する。その後にその反応混合物をDCM で希釈し、$NaHCO_3$水溶液を仕込む。層を分離し、有機層を$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。
$C_{11}H_{16}N_2O_3$(M= 224.3 g/モル)
ESI-MS: 247 $[M+Na]^+$
R_t (HPLC):1.23分 (方法 M)
b) EtOH 10 mL中の上記生成物1.67 g (7.45 ミリモル) にNaOH 溶液 (c = 1 モル/L) 11.2 mL (11.2ミリモル) を添加し、室温で４時間撹拌する。次いで有機溶媒を真空で除去し、残渣をクエン酸 (c = 1 モル/L) で酸性にし、EtOAc (2x)で抽出する。合わせた有機層を$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。
$C_9H_{12}N_2O_3$(M= 196.2 g/モル)
ESI-MS: 195 $[M-H]^-$
R_t (HPLC):0.60分 (方法 D)
例XVI
<u>例XVI.1 (一般経路)</u>
N-((S)-1-(4-((R)-1-(2-クロロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)アセトアミド
【０１６６】
【化８６】



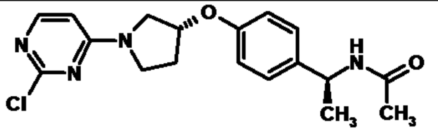
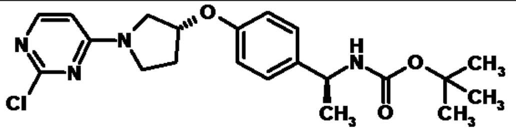
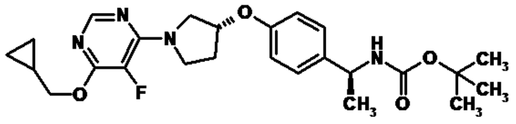
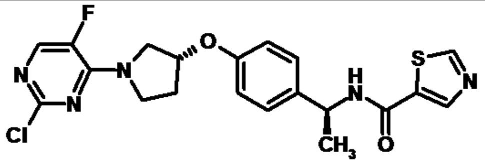
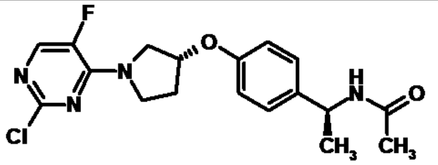
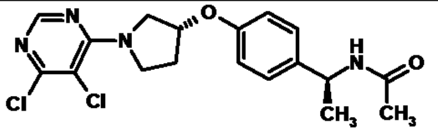
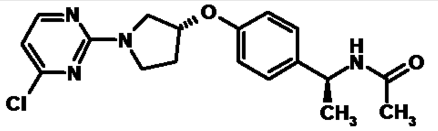
【０１６７】
例VII.1 1.00 g (3.51 ミリモル) 、2,4-ジクロロピリミジン0.52 g (3.51 ミリモル) 及びTEA 0.99 mL (7.02 ミリモル) をTHF 10 mL に添加し、80℃で２時間撹拌する。その反応混合物をジエチルエーテルで希釈する。沈澱を濾過し、乾燥させる。
$C_{18}H_{21}ClN_4O_2$(M= 360.8 g/モル)
ESI-MS: 361 $[M+H]^+$
R_t (HPLC):1.06分 (方法 G)
例XVI.1 と同様にして下記の化合物を調製する。
例XVI.2 、XVI.3 及びXVI.15 につき、反応条件は一夜にわたって室温である。
例XVI.4 、XVI.7 、XVI.9 、XVI.10、XVI.11につき、反応時間は一夜である。
例XVI.5 、XVI.6 、XVI.12、XVI.13につき、ACN を溶媒として使用し、K_2CO_3 を塩基として使用し、反応条件は３時間～一夜にわたって室温である。
例XVI.8 につき、DCM を溶媒として使用し、反応条件は１時間にわたって０℃である。

例XVI.17、XVI.19及びXVI.21につき、反応混合物を室温で一夜撹拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。有機層を合わせ、MgSO4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。

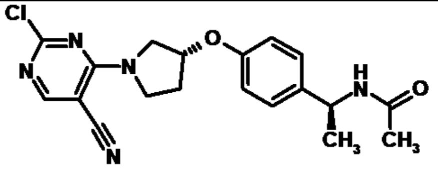
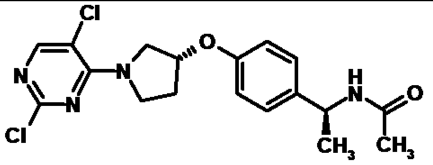
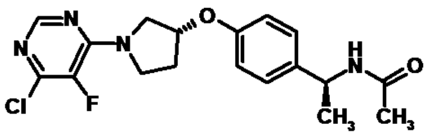
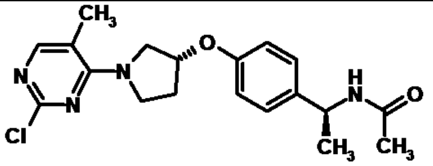
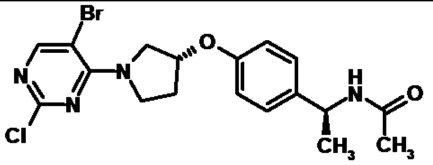
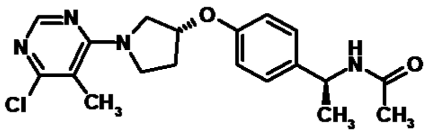
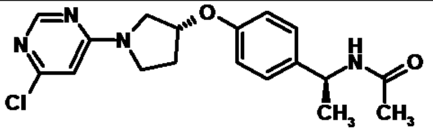
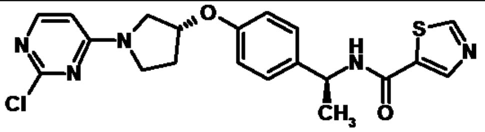
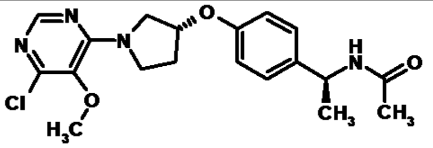
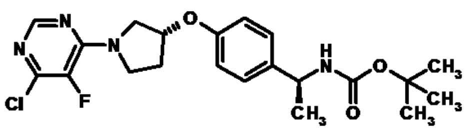
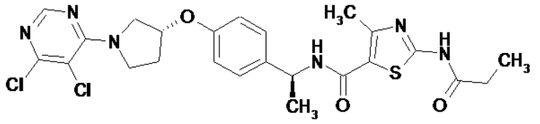
例XVI.18/20 につき、反応条件は50℃で４時間である。その反応液をHPLCにより直接精製する。

【０１６８】

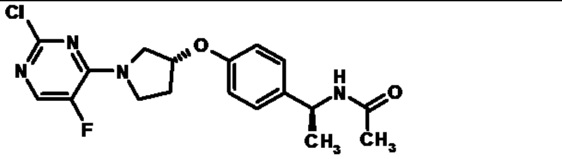
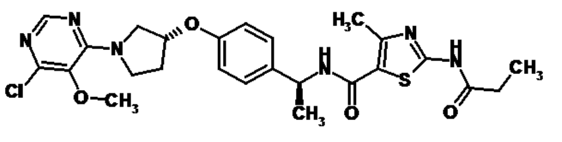
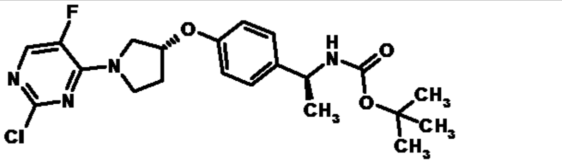
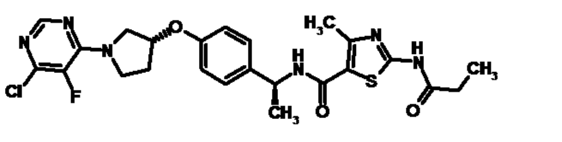
【化８７】

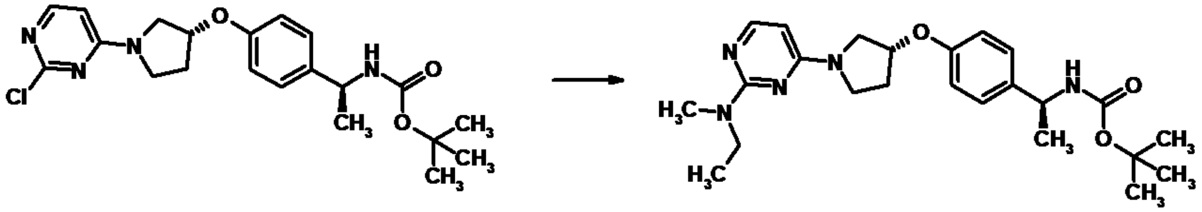
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
XVI.1	VII.1 + 2,4-ジクロロピリミジン		361 [M+H]+	1.06 (G)
XVI.2	X + 2,4-ジクロロピリミジン		419 [M+H]+	0.96 (H)
XVI.3	X + XIII.1		473 [M+H]+	1.47 (E)
XVI.4	XI + 2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン		448 [M+H]+	1.10 (F)
XVI.5	VII.1 + 2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン		379 [M+H]+	0.95 (C)
XVI.6	VII.1 + 4,5,6-トリクロロ-ピリミジン		395 [M+H]+	1.24 (E)
XVI.7	VII.1 + 2,4 -ジクロロピリミジン		361 [M+H]+	0.96 (I)

【０１６９】

XVI.8	VII.1 + 2,4−ジクロロ−5−シアノピリミジン		386 [M+H]$^+$	0.86 (B)
XVI.9	VII.1 + 2,4,5−トリクロロ−ピリミジン		396 [M+H]$^+$	1.03 (C)
XVI.10	VII.1 + 4,6−ジクロロ−5−フルオロピリミジン		379 [M+H]$^+$	0.97 (I)
XVI.11	VII.1 + 2,4−ジクロロ−5−メチルピリミジン		375 [M+H]$^+$	0.93 (C)
XVI.12	VII.1 + 2,4−ジクロロ−5−ブロモピリミジン		439/441 [M+H]$^+$	1.04 (C)
XVI.13	VII.1 + 4,6−ジクロロ−5−メチルピリミジン		375 [M+H]$^+$	0.90 (I)
XVI.14	VII.1 + 4,6−ジクロロ−ピリミジン		361 [M+H]$^+$	1.06 (G)
XVI.15	XI + 2,4−ジクロロ−ピリミジン		430 [M+H]$^+$	0.90 (I)
XVI.16	VII.1 + 4,6−ジクロロ−5−メトキシピリミジン		391 [M+H]$^+$	0.93 (D)
XVI.17	X + 4,6−ジクロロ−5−フルオロピリミジン		437 [M+H]$^+$	1.39 (E)
XVI.18	XI.2 + 4,5,6−トリクロロ−ピリミジン		550 [M+H]$^+$	1.09 (H)

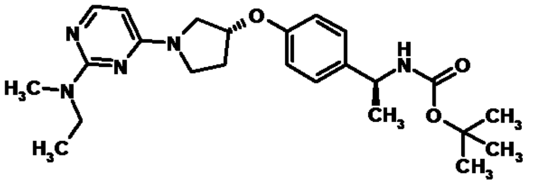
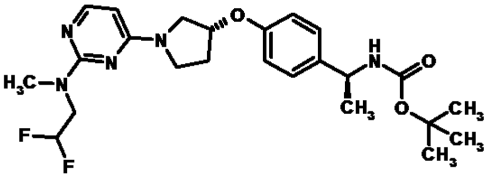
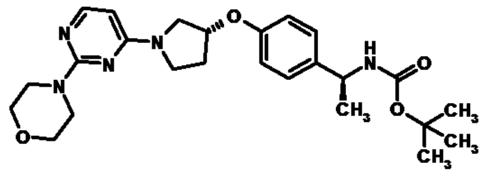
【０１７０】

XVI.19	VII.1 + 2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジン		379 [M+H]$^+$	0.94 (I)
XVI.20	IX.2 + 4,6-ジクロロ-5-メトキシ-ピリミジン		546 [M+H]$^+$	0.83 (D)
XVI.21	VII.1 + 2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジン		437 [M+H]$^+$	1.14 (I)
XVI.22	IX.2 + 4,6-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジン		534 [M+H]$^+$	0.89 (H)

【０１７１】
例XVII
例XVII.1 (一般経路)
tert-ブチル (S)-1-(4-((R)-1-(2-(エチル(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチルカルバメート
【化８８】


【０１７２】
EtOH 20 mL中の生成物 XVI.2 1.10 g (2.63 ミリモル) 及びDIPEA 0.91 mL (5.25 ミリモル) にN-エチルメチルアミン0.45 mL (5.25 ミリモル) を添加し、80℃で４日間撹拌する。その後にその反応混合物を水の添加により反応停止し、DCM (2x)で抽出する。合わせた有機層をMgSO4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。
$C_{24}H_{35}N_5O_3$(M= 441.6 g/モル)
ESI-MS: 442 [M+H]$^+$
R_t (HPLC):1.19分 (方法 E)
例XVII.1と同様にして下記の化合物を調製する。
例XVII.3につき、反応時間は５時間である。
【０１７３】

【化８９】

例	出発物質	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間（方法）
XVII.1	XVI.2		442 [M+H]+	1.19 (E)
XVII.2	XVI.2		478 [M+H]+	1.15 (E)
XVII.3	XVI.2		470 [M+H]+	0.94 (I)

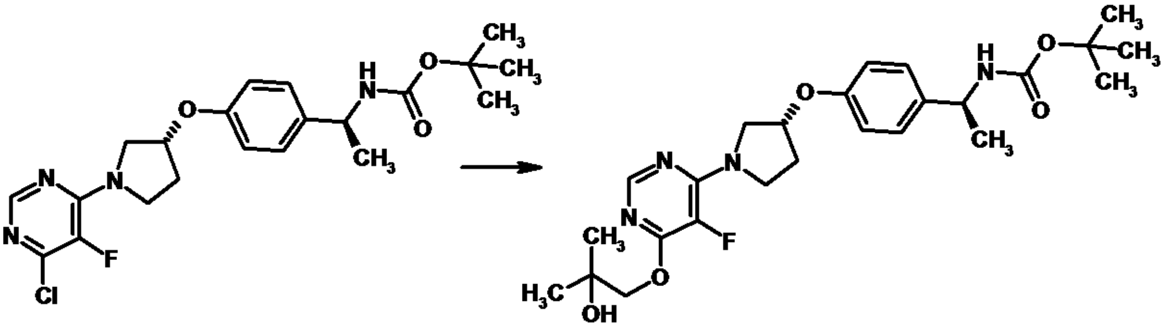
【０１７４】

例XVIII

例XVIII.1 (一般経路)

tert-ブチル (S)-1-(4-((R)-1-(4-フルオロ-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル) エチルカルバメート

【化９０】



【０１７５】

2-メチル-プロパン-1,2-ジオール80.0 mg (0.89 ミリモル) をTHF 10 mL に添加し、NaH 40.0 mg (0.92 ミリモル) を仕込む。室温で10分後に、例XVI.17 250 mg (0.57 ミリモル) を添加し、その混合物を一夜にわたって撹拌、還流する。次いで水及びEtOAc を添加し、層を分離する。有機層を水 (2x) で洗浄し、$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。残渣をDIPEですり砕く。

$C_{25}H_{35}FN_4O_5$(M= 490.6 g/モル)

ESI-MS: 491 $[M+H]^+$

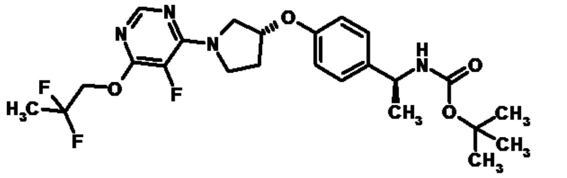
R_t (HPLC):1.10分 (方法 I)

例XVIII.1 と同様にして下記の化合物を調製する。

例XVIII.2 につき、ジオキサンを溶媒として使用し、反応条件は80℃で2.5 時間である。

【０１７６】

【化９１】

例	出発物質	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
XVIII.2	XVI.17		497 [M+H]+	1.21 (I)

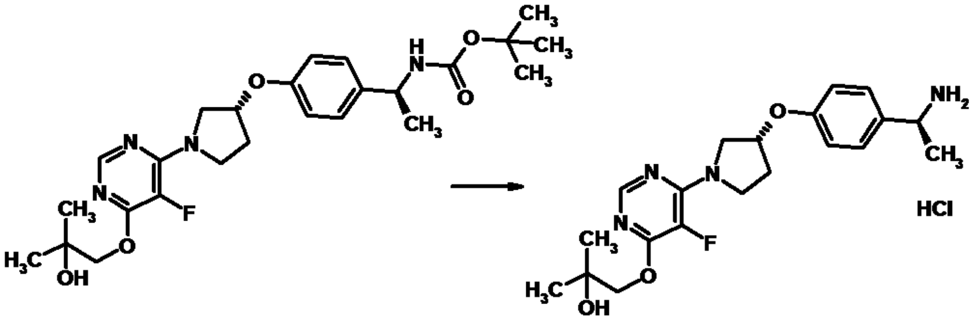
【０１７７】

例XIX

例XIX.1 (一般経路)

1-(6-((R)-3-(4-((S)-1-アミノエチル)フェノキシ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イルオキシ)-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩

【化９２】



【０１７８】

例XVIII 130 mg (0.27 ミリモル) にエタノール性HCl 溶液 (c = 1.3 モル/L) 10 mL を添加する。得られる混合物を室温で一夜撹拌する。溶媒を真空で除去する。

$C_{20}H_{27}FN_4O_3$*HCl(M= 426.9 g/モル)

ESI-MS: 391 $[M+H]^+$

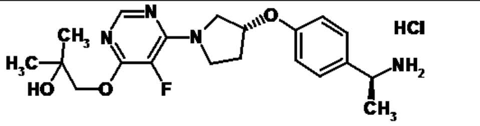
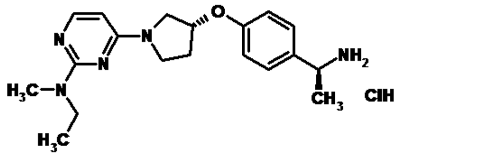
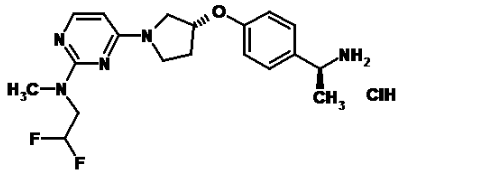
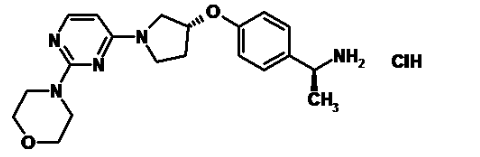
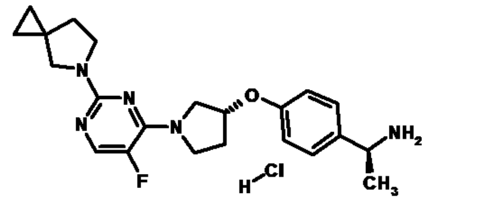
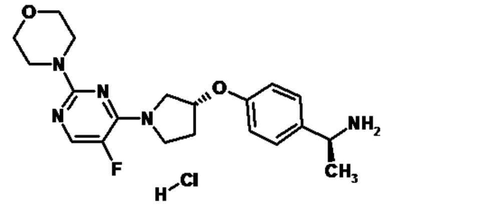
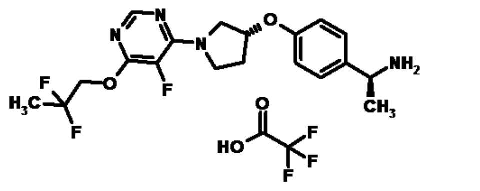
R_t (HPLC):0.82分 (方法 I)

例XIX.1 と同様にして下記の化合物を調製する。

例XIX.2 - XI5 につき、出発物質をジオキサンに添加し、ジオキサン中のHCl 溶液 (c = 4 モル/L) を仕込む。溶媒の除去後に、残渣をTBMEですり砕く。

【０１７９】

【化９３】

例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
XIX.1	XVIII		391 [M+H]+	0.82 (I)
XIX.2	XVII.1		342 [M+H]+	0.90 (H)
XIX.3	XVII.2		378 [M+H]+	0.76 (E)
XIX.4	XVII.3		370 [M+H]+	1.02 (C)
XIX.5	XXIV		398 [M+H]+	0.78 (I)
XIX.6	XXIV.2		388 [M+H]+	0.70 (I)
XIX.7	XVIII.2		380 [M+H]+	0.92(I)

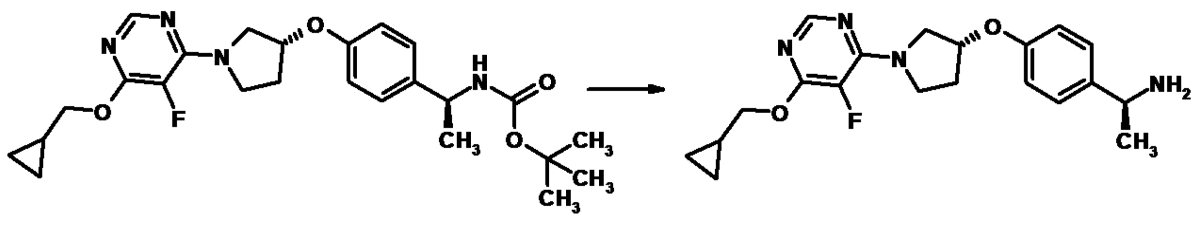
【０１８０】

例XX

例XX.1(一般経路)

(S)-1-(4-((R)-1-(6-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エタンアミン

【化９４】



【０１８１】

DCM 10 mL 中の例XVI.3 400 mg (0.85 ミリモル) に2,6-ルチジン 25.6 mg (0.54ミリモル) 及びTMS-I 254 mg (1.27 ミリモル) を添加し、室温で30分間撹拌する。次いでその反応混合物を希釈された$NaHCO_3$水溶液に注ぎ、DCM で抽出する。合わせた有機層を$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。

$C_{20}H_{25}FN_4O_2$(M= 372.4 g/モル)

ESI-MS: 373 $[M+H]^+$

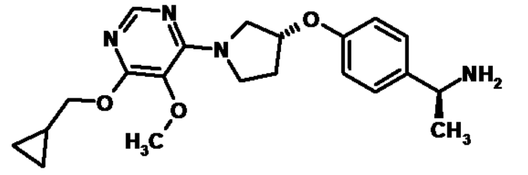
R_t (HPLC):0.95分 (方法 H)

例XX.1と同様にして下記の化合物を調製する。

例XX.2につき、反応が2,6-ルチジンなしで開始し、溶媒がACN である。出発物質を氷冷却下で合わせる。その反応混合物をMeOHで反応停止し、次いで$NaHCO_3$溶液及びEEで抽出する。

【０１８２】

【化９５】

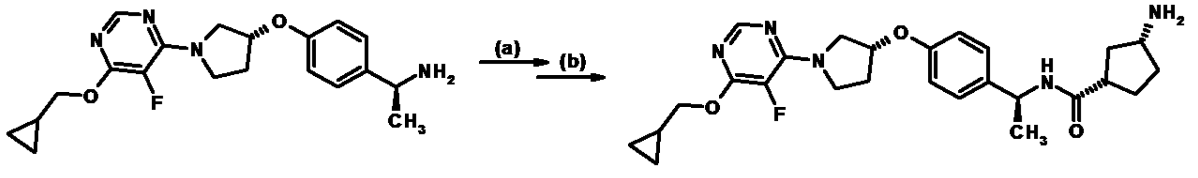
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
XX.2	XXII.2		385 [M+H]+	0.94 (I)

【０１８３】

例XXI

(1S,3R)-3-アミノ-N-((S)-1-(4-((R)-1-(6-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)シクロペンタンカルボキサミド

【化９６】



【０１８４】

a) (+)-(1S,3R)-N-BOC-3-アミノシクロペンタンカルボン酸141 mg (0.62 ミリモル)、DIPEA 32.3μl (1.85ミリモル) 及びTBTU 198 mg (0.62 ミリモル) をDMF 5 mLに添加し、10分間撹拌する。次いでアミンXX 230mg (0.62 ミリモル) を添加し、得られる混合物を室温で一夜撹拌する。その後にその反応を水の添加により停止し、室温で30分間撹拌する。次いで沈澱を濾過し、水で洗浄し、45℃で乾燥させる。

$C_{31}H_{42}FN_5O_5$(M= 583.7 g/モル)

ESI-MS: 584 $[M+H]^+$

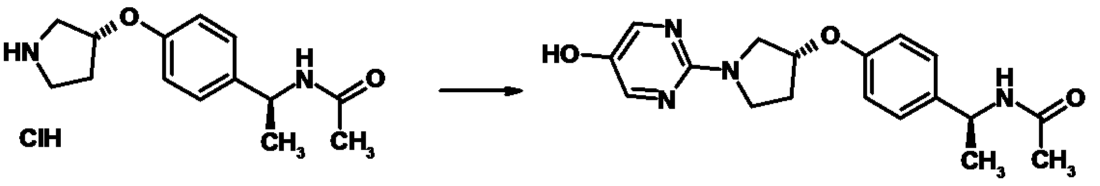
R_t (HPLC):1.20分 (方法 I)

b) DCM 10 mL中の上記生成物200 mg (0.34 ミリモル) に2,6-ルチジン 39.7μL (0.34ミリモル) 及びTMSI 73.5 μL (0.51 ミリモル) を添加し、室温で30分間撹拌する。次いでその反応混合物を$NaHCO_3$水溶液に注ぎ、DCM で抽出する。合わせた有機層を$MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。

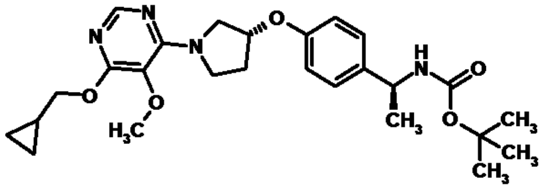
$C_{26}H_{34}FN_5O_3$(M= 483.6 g/モル)

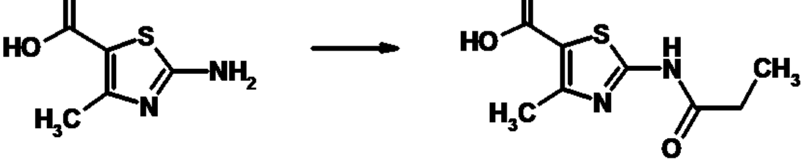
ESI-MS: 484 $[M+H]^+$

R_t (HPLC):1.21分 (方法 E)

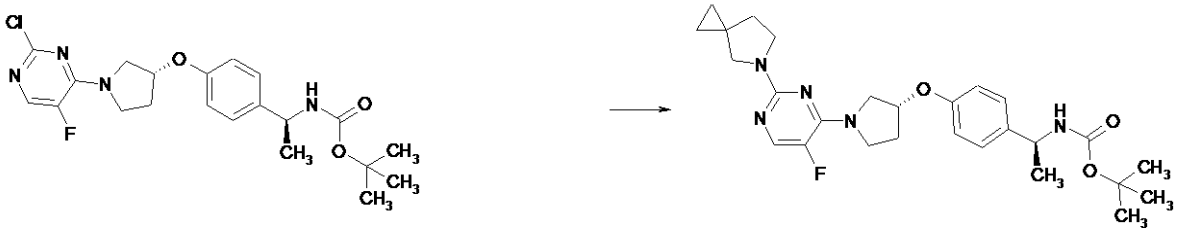
【０１８５】
例XXII
例XXII.1(一般経路)
N-((S)-1-(4-((R)-1-(5-ヒドロキシピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)アセトアミド
【化９７】


【０１８６】
NMP 8 mL中の例VII.1 600 mg (2.11 ミリモル)、2-クロロ-5-ヒドロキシピリミジン 275 mg (2.11 ミリモル) 及びDIPEA 1.12 mL (6.53 ミリモル) をマイクロウェーブオーブン中で150 ℃で６時間撹拌する。その後にその反応混合物をHPLC ($MeOH/H_2O/NH_3$) により直接精製する。
$C_{18}H_{22}N_4O_3$(M= 342.4 g/モル)
ESI-MS: 343 $[M+H]^+$
R_t (HPLC):1.04分 (方法 J)
例XXII.1と同様にして下記の化合物を調製する。
【化９８】

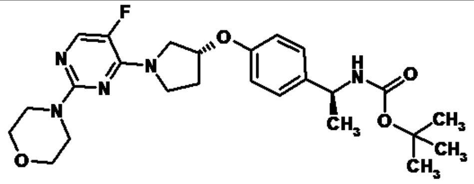
例	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間（方法）
XXII.2	X + XIII.2		485 [M+H]+	1.07 (H)

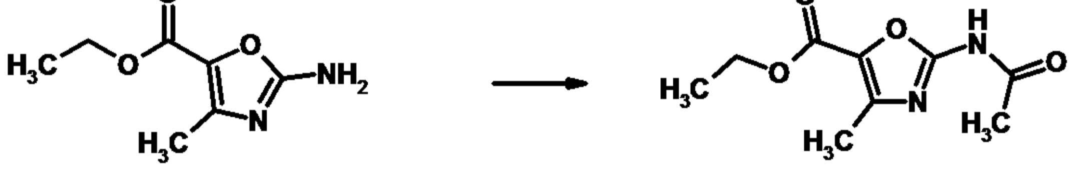
【０１８７】
例XXIII
4-メチル-2-(プロパノイルアミノ)チアゾール-5-カルボン酸
【化９９】


【０１８８】
プロピオン酸90 ml 中の2-アミノ-4-メチル-チアゾール-5-カルボン酸 13.4 g (84.7 ミリモル)、無水プロピオン酸 35.8 ml (297 ミリモル) を100 ℃で一夜撹拌する。その反応液を室温に冷却する。次いでその混合物を水 (200ml)に注ぐ。沈澱を生成し、濾過し、水で洗浄する。次いで濾液を水中で懸濁させ、30分間撹拌する。沈澱を再度濾過し、オーブン中で50℃で循環空気で乾燥させる。
$C_8H_{10}N_2O_3S$ (M= 214.2 g/モル)
ESI-MS: 215 $[M+H]^+$
R_t (HPLC): 0.68分 (方法 I)

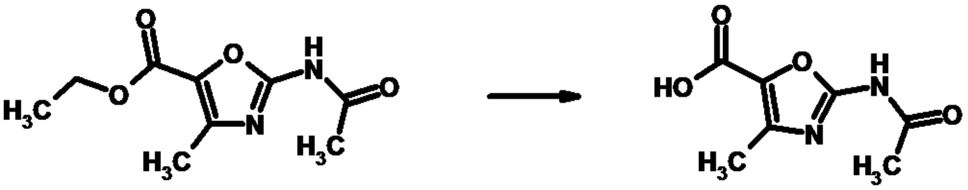
【０１８９】
例XXIV
例XXIV.1（一般経路）
tert-ブチル N-[(1S)-1-[4-[(3R)-1-[2-(6-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]オキシフェニル]エチル]カルバメート
【化１００】


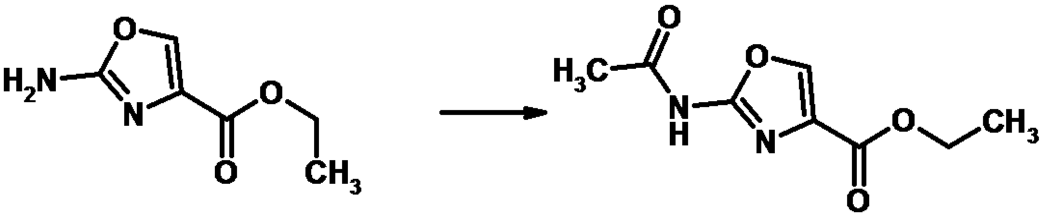
【０１９０】
例XVI.21 500 mg（1.14 ミリモル）及び6-アザスピロ[2.4]-ヘプタン330 mg（3.4 ミリモル）をNMP に溶解する。その反応液を100 ℃で一夜加熱する。その反応液を室温に冷却し、水で希釈する。沈澱を濾過し、40℃で乾燥させる。
$C_{27}H_{36}FN_5O_3$（M= 497.60 g/モル）
ESI-MS: 498[M+H]$^+$
R_t（HPLC): 1.04分（方法 I）
【０１９１】
【化１０１】

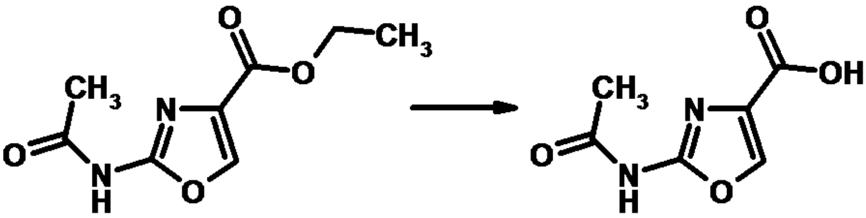
例XXIV.1と同様にして下記の化合物を調製する	出発物質	生成物の構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
XXIV.2	XVI.21		488 [M+H]+	0.70 (I)

【０１９２】
例XXV
エチル 2-アセトアミド-4-メチル-オキサゾール-5-カルボキシレート
【化１０２】


【０１９３】
DCM 50 ml 中のエチル2-アミノ-4-メチル-オキサゾール-5-カルボキシレート 2 g（11,8 ミリモル）にDIPEA 6.1 ml（35.3 ミリモル）を添加する。この混合物に塩化アセチル0.92 ml(12.9 ミリモル）を添加し、その反応混合物を室温で２時間撹拌する。その混合物を更にDCM で希釈し、水で洗浄する。有機層を分離し、乾燥させ、溶媒を真空で除去する。
$C_9H_{12}N_2O_4$（M= 212.08 g/モル）
生成物を更に特性決定しないで使用した。

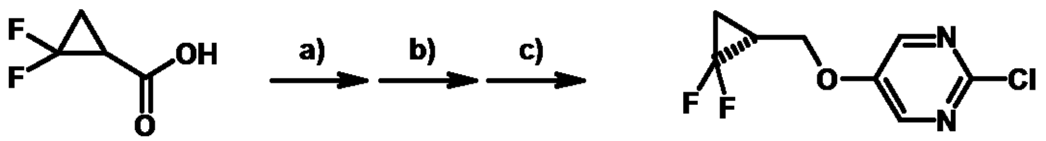
【０１９４】
例XXVI
2-アセトアミド-4-メチル-オキサゾール-5-カルボン酸
【化１０３】


【０１９５】
例XXV 1.7g (8.01 ミリモル) をエタノール10 ml に溶解する。2N NaOH 5mlをその混合物に添加し、その反応液を室温で一夜撹拌する。その反応液を2N HClで酸性にする。EtOHを真空で減少させる。残渣を2-メトキシ-2-メチル-プロパンとともに撹拌する。次いで沈澱を生成し、これを濾過し、オーブン中で40℃で循環空気で乾燥させた。生成物を更に特性決定しないで使用した。
$C_7H_8N_2O_4$ (M= 184.05 g/モル)
【０１９６】
例XXVII
エチル 2-アセトアミド-オキサゾール-4-カルボキシレート
【化１０４】


【０１９７】
エチル 2-アミノオキサゾール-4-カルボキシレート1 g (6.41 ミリモル) 及び無水酢酸9.1 ml (96.3 ミリモル) の混合物を室温で一夜撹拌する。溶媒を真空で除去する。トルエンを添加し、蒸発させる。この操作を３回繰り返す。
$C_8H_{10}N_2O_4$ (M= 198.06 g/モル)
ESI-MS: 199$[M+H]^+$
【０１９８】
例XXVIII
2-アセトアミド-オキサゾール-4-カルボン酸
【化１０５】


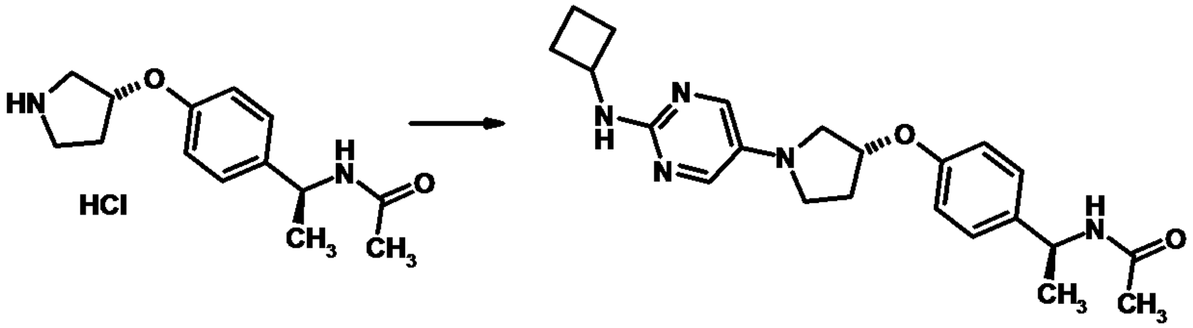
【０１９９】
例XXVII 1.3 g (6.6 ミリモル) をエタノール33 ml に溶解する。水酸化リチウム一水和物0.554 g (13.2 ミリモル) を添加し、その反応液を室温で一夜撹拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をHCl で酸性にする。得られる沈澱を濾過し、冷水で洗浄し、乾燥させる。
$C_6H_6N_2O_4$ (M= 170.03 g/モル)
ESI-MS: 171$[M+H]^+$
【０２００】

例XXIX
2-クロロ-5-(R)-2,2-ジフルオロシクロプロピルメトキシ)-ピリミジン
【化１０６】



【０２０１】
a) 2,2-ジフルオロシクロプロパンカルボン酸33 g (0.27モル) をアセトニトリル250 mLに添加し、(R)-1-(4-メトキシフェニル)エチルアミン40 mL (0.27モル) を仕込む。室温で一夜撹拌した後、沈澱を濾過し、ACN で再結晶する(3x)。沈澱をDCM 150 mL に添加し、HCl 水溶液 (c= 1モル/L) 100 mLを仕込み、抽出する。水層をDCM で３回抽出し、有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。
$C_4H_4F_2O_2$(M= 122.1 g/モル)
ESI-MS: 121 $[M-H]^-$
R_t (GC):26.1分 (方法 a)
b) R-2,2-ジフルオロ-シクロプロパンカルボン酸7.2 g (59 ミリモル) をTHF 100 mLに添加し、０℃に冷却し、水素化リチウムアルミニウム溶液 (2-メチルテトラヒドロフラン中2.2 M)35 mL (77 ミリモル) を滴下して添加する。その混合物を室温で一夜撹拌する。その後にその混合物を０℃に冷却し、水3 ml及びNaOH水溶液 (c= 4モル /L) 3 ml の徐々の添加により反応停止する。得られる混合物を30分間撹拌し、濾過し、THF で洗浄し、濾液を蒸発により濃縮する。残渣をEt_2Oに添加し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空で除去する。
$C_4H_4F_2O$(M= 108.1 g/モル)
R_t (GC):15.4分 (方法 a)
【０２０２】
c)上記生成物 2.16 g (20.0 ミリモル) 、1-クロロ-5-ヒドロキシピリミジン2.75 g (20 ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン6.56 g (25 ミリモル) をTHF 20 ml に添加し、０℃に冷却する。次いでジエチルアゾカルボキシレート(トルエン中40 %) 11.5 mL (25 ミリモル) を一定温度で慎重に添加する。次いで冷却を除き、その混合物を室温で３時間撹拌する。その後に溶媒を真空で除去し、ジエチルエーテルを添加し、その混合物を濾過する。溶媒を真空で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル, PE/EtOAc) により精製する。
$C_8H_7ClF_2N_2O$ (M= 220.60 g/モル)
ESI-MS: 221 $[M+H]^+$
R_t (HPLC): 0.91分 (方法 I)
【０２０３】
最終化合物の調製
実施例１
実施例 1.1 (一般経路)
N-((S)-1-(4-((R)-1-(2-(シクロブチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)アセトアミド

【化１０７】



【０２０４】
方法 A)
ジオキサン2 mL中の生成物 VII.1 60.0 mg (0.21 ミリモル) に5-ブロモ-2-(シクロブチルアミノ)-ピリミジン48.1 mg (0.21ミリモル) 、NaOtBu 83.5 mg (0.84 ミリモル) 、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル25.1 mg (0.08 ミリモル) 及び$Pd_2(dba)_3$ 19.3 mg (0.02 ミリモル) を添加する。その混合物を充分に脱気し、45℃で一夜撹拌する。その反応混合物に少量の水を添加し、その混合物を濾過し、その後にHPLC ($MeOH/H_2O/NH_3$) により直接精製する。

【０２０５】
方法 B)
ジオキサン2 mL中の生成物 VII.1 60.0 mg (0.21 ミリモル) に5-ブロモ-2-(シクロブチルアミノ)-ピリミジン48.1 mg (0.21 ミリモル) 、NaOtBu 83.5 mg (0.84 ミリモル) 及びクロロ(2-ジシクロヘキシル-ホスフィノ-2’,4’,6'-トリ-イソ-プロピル-1,1’-ビフェニル)(2-(2-アミノエチル)-フェニル)-パラジウム (II) 31.0 mg (0.04 ミリモル) を添加する。その混合物を充分に脱気し、45℃で３時間撹拌する。少量の水及びMeOHを添加し、その混合物を濾過し、その後にHPLC ($MeOH/H_2O/TFA$) により精製する。

$C_{22}H_{29}N_5O_2$ (M= 395.5 g/モル)

ESI-MS: 396 $[M+H]^+$

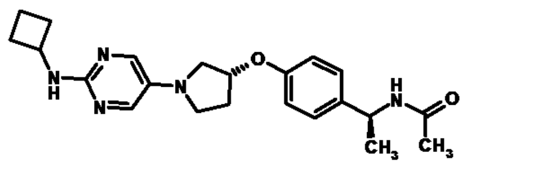
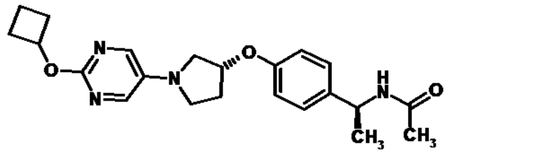
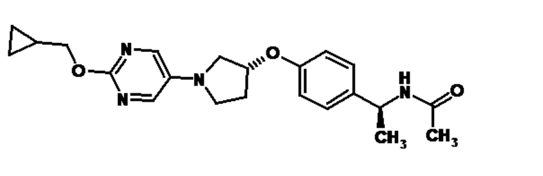
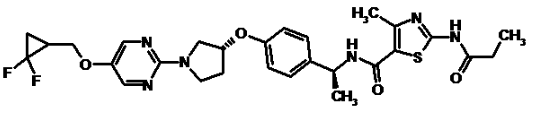
R_t (HPLC):1.00分 (方法 C)

実施例 1.1と同様にして下記の化合物を調製する。

実施例 1.2につき、その反応条件は１時間にわたって80℃である。

【０２０６】

【化１０８】

実施例	出発物質	構造	方法	質量スペクトル結果	HPLC 保持時間（方法）
1.1	VII.1 + 5-ブロモ-2-(シクロブチル アミノ) ピリミジン		A	396 [M+H]$^+$	1.00 (C)
1.2	VII.1 + 5-ブロモ-2-(シクロ-ブトキシ) ピリミジン		A	397 [M+H]$^+$	1.06 (C)
1.3	VII.1 + 5-ブロモ-2-(シクロプロピル メトキシ)ピリミジン		B	397 [M+H]$^+$	1.22 (E)
1.4	XVI.18 + XII.3		B	587 [M+H]$^+$	0.96 (D)

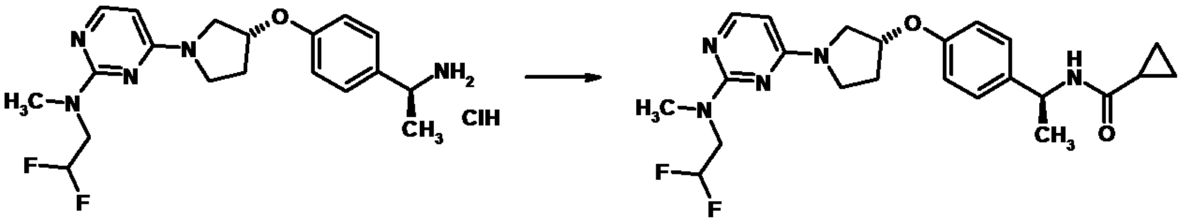
【０２０７】

実施例２

<u>実施例 2.1 (一般経路)</u>

N-((S)-1-(4-((R)-1-(2-((2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)シクロプロパンカルボキサミド

【化１０９】



【０２０８】

シクロプロパンカルボン酸14.6 mg (0.17 ミリモル) 、DIPEA 88.4μl (0.51ミリモル) 及びTBTU 54.3 mg (0.17 ミリモル) をDMF 3 mLに添加し、10分間撹拌する。次いでアミン XIX.3 70.0mg (0.17 ミリモル) を添加し、得られる混合物を室温で一夜撹拌する。その後にその混合物をHPLC (ACN/H_2O/TFA)により直接精製する。

$C_{23}H_{29}F_2N_5O_2$ (M= 445.5 g/モル)

ESI-MS: 446 [M+H]$^+$

R_t (HPLC):0.99分 (方法 E)

適当なカルボン酸を使用して下記の化合物を実施例 2.1と同様にして調製する。実施例2.7 、2.15及び2.17につき、中間体をメタノールに添加し、最終生成物をHCl 水溶液 (c = 1 モル/L)で処理してTHP 保護基を開裂する。

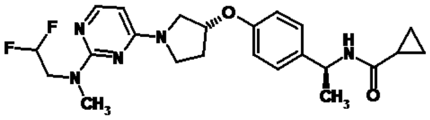
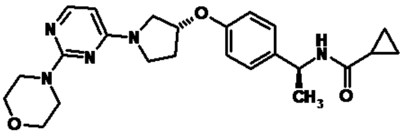
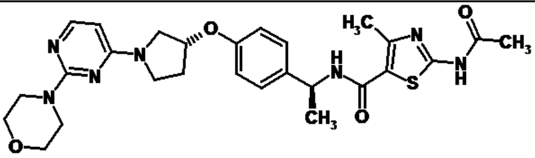
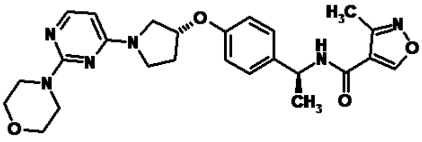
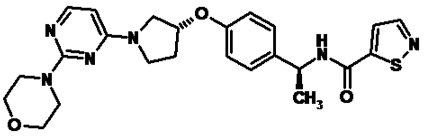
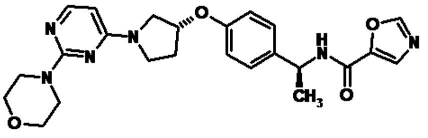
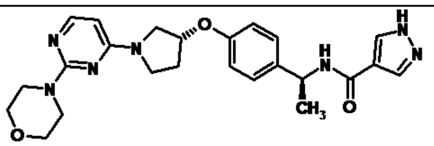
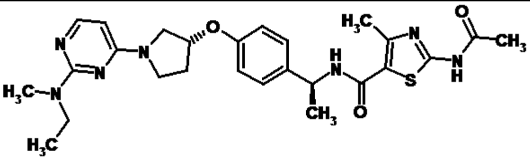
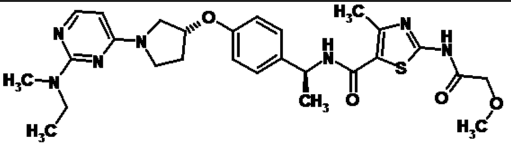
1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミンを使用する実施例につき、試薬をDCM 中の適当な酸の混合物に添加し、室温で30分間撹拌する。

実施例2.8 - 2.11、2.13 - 2.14 及び2.16につき、反応時間は１時間である。

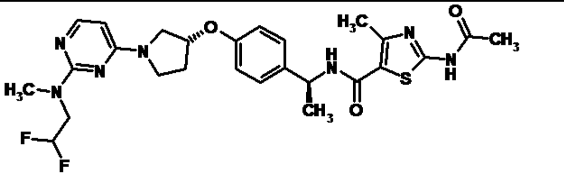
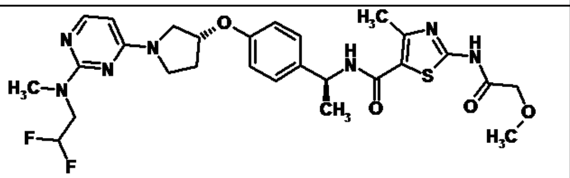
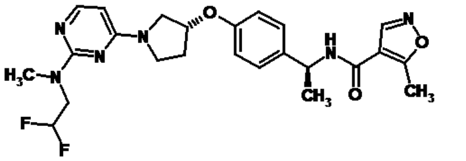
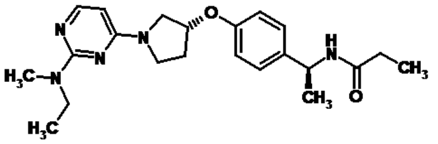
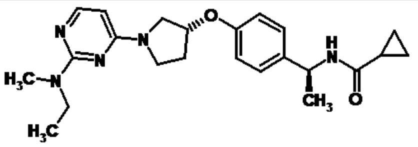
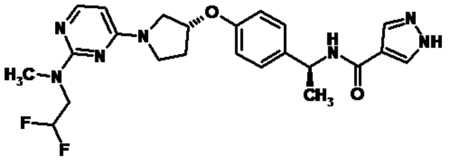
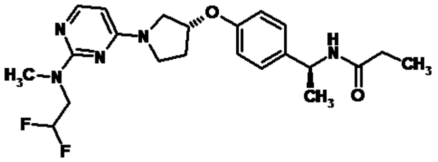
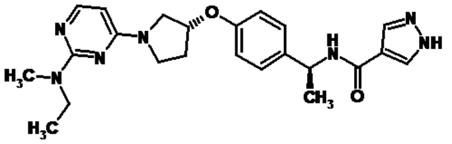
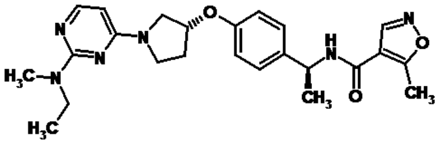
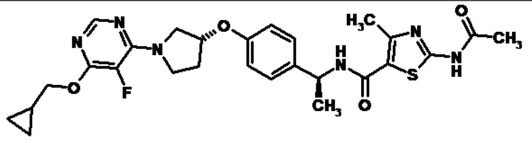
実施例2.26 - 2.28 につき、TEA を塩基として使用する。
実施例2.25 - 2.34 につき、THF を溶媒として使用する。

【０２０９】

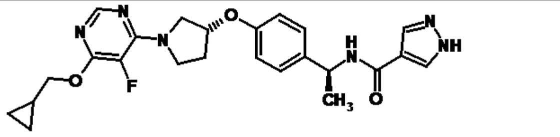
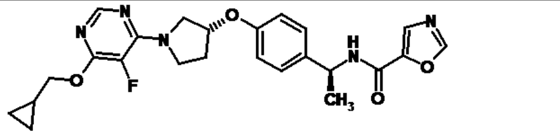
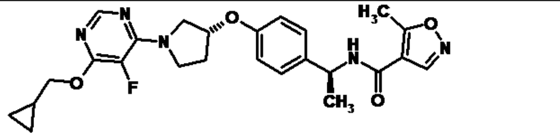
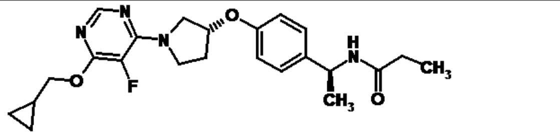
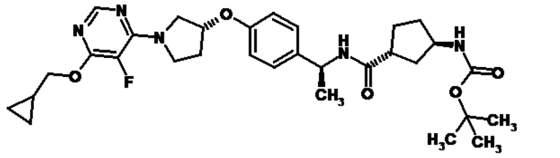
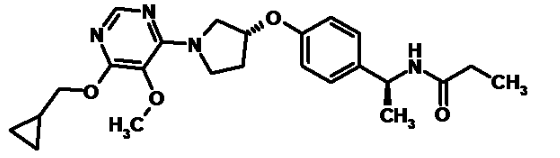
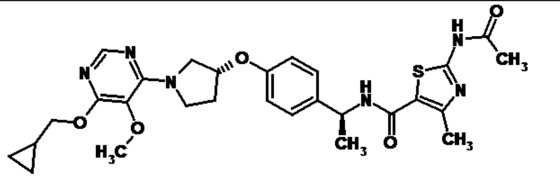
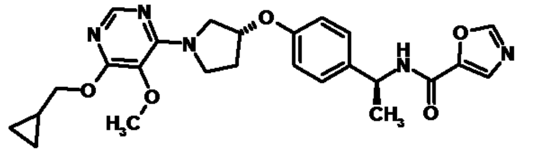
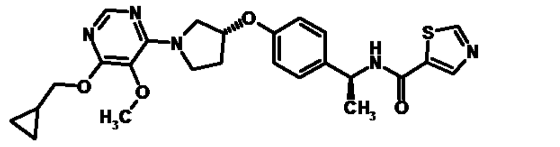
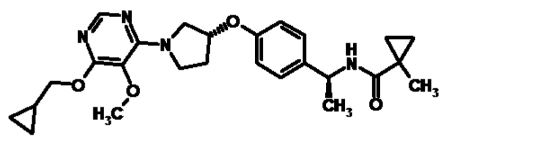
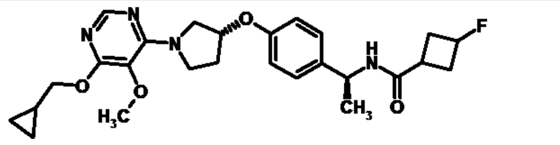
【化１１０】

実施例	出発物質	カップリング試薬	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
2.1	XIX.3	TBTU		446 [M+H]+	0.99 (E)
2.2	XIX.4	1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン		438 [M+H]+	0.96 (E)
2.3	XIX.4	1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン		552 [M+H]+	1.01 (E)
2.4	XIX.4	1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン		479 [M+H]+	0.97 (E)
2.5	XIX.4	1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン		481 [M+H]+	1.00 (E)
2.6	XIX.4	1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン		465 [M+H]+	1.01 (C)
2.7	XIX.4 + XV	TBTU		464 [M+H]+	0.95 (H)
2.8	XIX.2	TBTU		524 [M+H]+	1.07 (E)
2.9	XIX.2	TBTU		554 [M+H]+	1.08 (E)

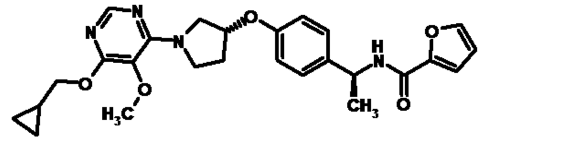
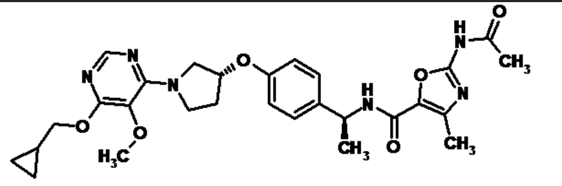
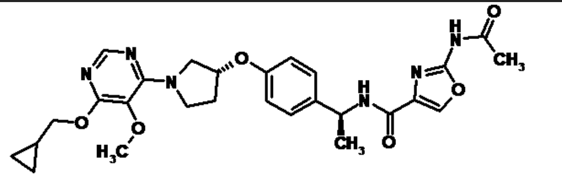
【０２１０】

2.10	XIX.3	TBTU		560 [M+H]$^+$	1.03 (E)
2.11	XIX.3	TBTU		590 [M+H]$^+$	1.05 (E)
2.12	XIX.3	TBTU		487 [M+H]$^+$	1.02 (E)
2.13	XIX.2	TBTU		398 [M+H]$^+$	1.01 (E)
2.14	XIX.2	TBTU		410 [M+H]$^+$	1.03 (E)
2.15	XIX.3	TBTU		472 [M+H]$^+$	0.94 (E)
2.16	XIX.3	TBTU		434 [M+H]$^+$	0.97 (E)
2.17	XIX.2	TBTU		436 [M+H]$^+$	0.99 (E)
2.18	XIX.2	TBTU		451 [M+H]$^+$	1.05 (E)
2.19	XX	TBTU		555 [M+H]$^+$	1.08 (I)

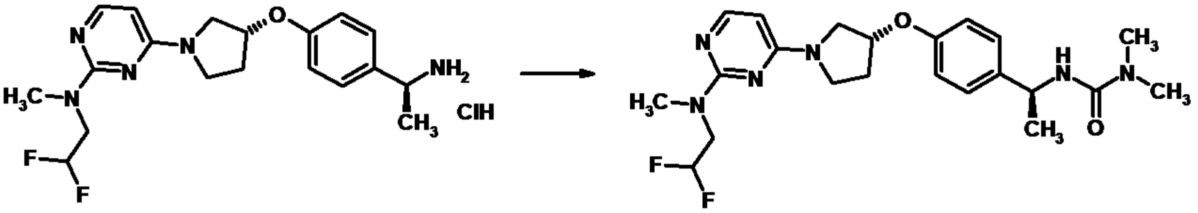
【０２１１】

2.20	XX	TBTU		467 [M+H]+	1.01 (I)
2.21	XX	TBTU		468 [M+H]+	1.06 (I)
2.22	XX	TBTU		482 [M+H]+	0.90 (I)
2.23	XX	TBTU		429 [M+H]+	1.08 (I)
2.24	XX	TBTU		582 [M+H]+	1.20 (I)
2.25	XX.2	1-クロロ-N, N-2-トリメチルプロペニルアミン		442 [M+H]+	0.81 (W)
2.26	XX.2	1-クロロ-N, N-2-トリメチルプロペニルアミン		568 [M+H]+	0.52 (S)
2.27	XX.2	1-クロロ-N, N-2-トリメチルプロペニルアミン		480 [M+H]+	0.50 (S)
2.28	XX.2	1-クロロ-N, N-2-トリメチルプロペニルアミン		497 [M+H]+	0.68 (W)
2.29	XX.2	1-クロロ-N, N-2-トリメチルプロペニルアミン		467 [M+H]+	0.56 (S)
2.30	XX.2	1-クロロ-N, N-2-トリメチルプロペニルアミン		485 [M+H]+	0.91 (X)

【０２１２】

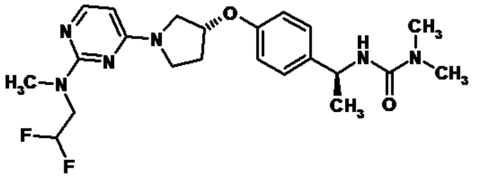
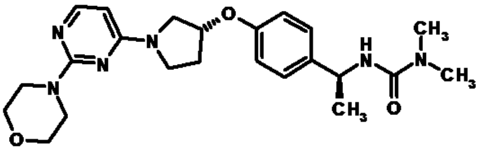
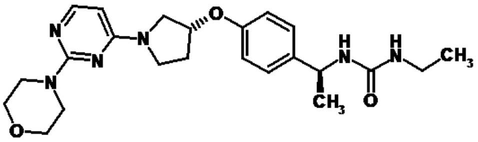
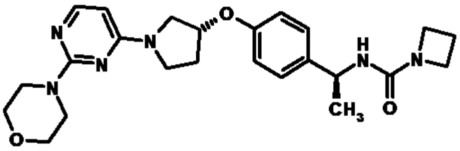
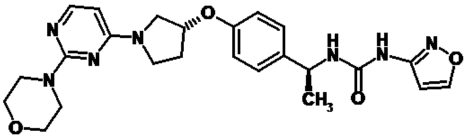
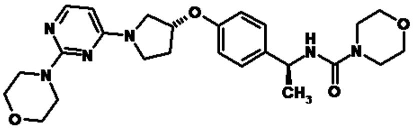
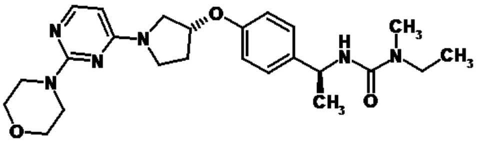
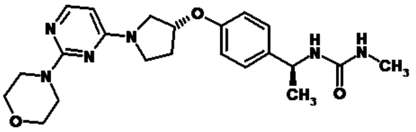
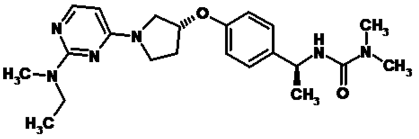
2.31	XX.2	1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン		480 [M+H]+	0.72 (Y)
2.32	XX.2 + XXVI	1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン		551 [M+H]+	0.49 (S)
2.33	XX.2 + XXVIII	1-クロロ-N,N-2-トリメチルプロペニルアミン		537 [M+H]+	0.48 (S)

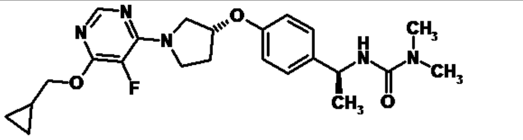
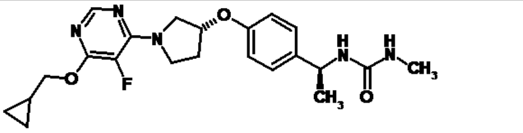
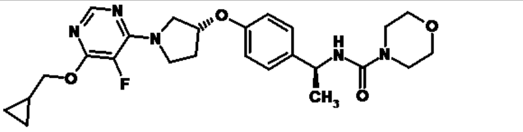
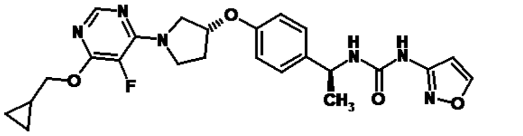
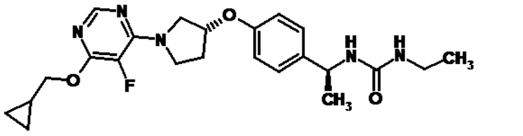
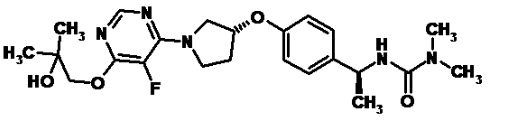
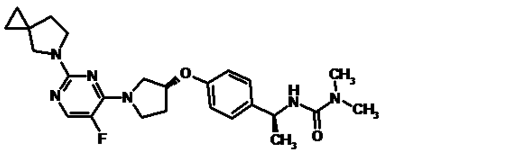
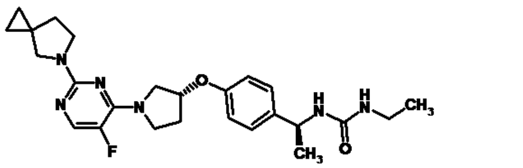
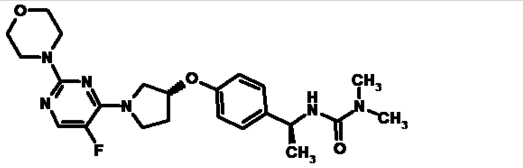
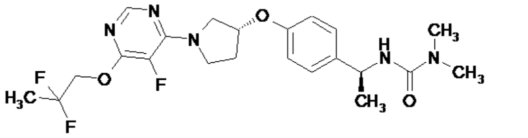
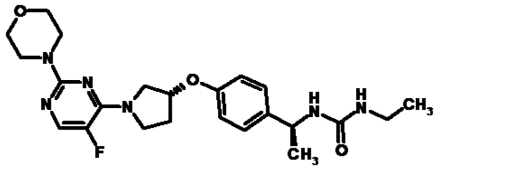
【０２１３】
実施例３
実施例 3.1 (一般経路)
3-((S)-1-(4-((R)-1-(2-((2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)-1,1-ジメチル尿素
【化１１１】



【０２１４】
方法 A)
DCM 3 mL中の適当な1-フェネチルアミン0.17ミリモル及びTEA 0.42ミリモルにCDT 0.19ミリモルを添加し、室温で10分間撹拌する。次いでその他のアミン0.51ミリモルを添加し、得られる混合物を室温で一夜撹拌する。その後に若干のDMF を添加し、その混合物をHPLC (ACN/H_2O/TFA)により直接精製する。
$C_{22}H_{30}F_2N_6O_2$(M= 448.5 g/モル)
ESI-MS: 449 [M+H]$^+$
R_t (HPLC):0.97分 (方法 E)
方法 B)
ジオキサン3 mL中の適当なヘテロアニリン0.34ミリモルにCDT 0.34ミリモル及びDBU 0.34ミリモルを添加し、得られる混合物を室温で１時間撹拌する。次いで適当な1-フェネチルアミン0.17ミリモルを添加し、撹拌を一夜続ける。その混合物をHPLC (ACN/H_2O/NH_3)により精製する。
【０２１５】
方法 C)
THF 2 mL中の適当な1-フェネチルアミン0.17 ミリモルにDIPEA 0.43ミリモル及びジメチルカルバモイルクロリド0.20ミリモルを添加し、得られる混合物を室温で１時間撹拌する。その混合物を濾過し、HPLC (ACN/H_2O/TFA)により直接精製する。
方法 D
適当なカルバモイルクロリドに代えて適当なイソシアネートを使用する。
実施例 3.1と同様にして下記の化合物を調製する。
実施例3.3 - 3.5 及び3.7 - 3.9 につき、反応条件は一夜にわたって50℃である。

【０２１６】
【化１１２】

実施例	出発物質	構造	方法	質量スペクトル結果	HPLC保持時間（方法）
3.1	XIX.3		A	449 $[M+H]^+$	0.97（E）
3.2	XIX.4		A	441 $[M+H]^+$	1.00（C）
3.3	XIX.4		A	441 $[M+H]^+$	0.79（H）
3.4	XIX.4		A	453 $[M+H]^+$	0.80（H）
3.5	XIX.4		B	480 $[M+H]^+$	0.83（H）
3.6	XIX.4		A	483 $[M+H]^+$	0.79（H）
3.7	XIX.4		A	455 $[M+H]^+$	0.84（H）
3.8	XIX.4		A	427 $[M+H]^+$	0.76（H）
3.9	XIX.2		A	413 $[M+H]^+$	1.02（E）

3.10	XX		A	444 [M+H]$^+$	1.08 (I)
3.11	XX		A	430 [M+H]$^+$	1.03 (I)
3.12	XX		A	486 [M+H]$^+$	1.06 (I)
3.13	XX		B	483 [M+H]$^+$	1.11 (I)
3.14	XX		A	444 [M+H]$^+$	1.06 (I)
3.15	XIX.1		C	462 [M+H]$^+$	0.51 (S)
3.16	XIX.5		C	469 [M+H]$^+$	0.43 (S)
3.17	XIX.5		D	469 [M+H]$^+$	0.43 (S)
3.18	XIX.6		C	459 [M+H]$^+$	0.71 (U)
3.19	XIX.7		C	468 [M+H]$^+$	0.55 (A.A)
3.20	XIX.6		D	459 [M+H]$^+$	0.36 (S)

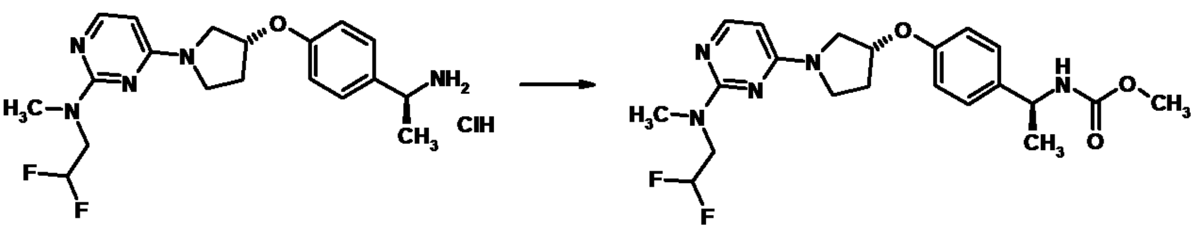
【０２１７】

実施例４

<u>実施例 4.1 (一般経路)</u>

メチル (S)-1-(4-((R)-1-(2-((2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチルカルバメート

【化１１３】



【０２１８】

方法 A)

ACN 2 mL中のアミン XIX.3 70.0 mg (0.17 ミリモル) を氷ー水浴中で５℃に冷却する。次いでTEA 71.2 μL (0.51 ミリモル) 及びメチルクロロホルメート19.6 μL (0.25 ミリモル) を添加し、得られる混合物を５℃で２時間撹拌する。粗混合物をHPLC (ACN/H_2O/TFA)により直接精製する。

$C_{21}H_{27}F_2N_5O_3$(M= 435.5 g/モル)

ESI-MS: 436 $[M+H]^+$

R_t (HPLC):1.01分 (方法 E)

方法 B)

DCM 2 mL中のアミン XIX.3 70.0 mg (0.17 ミリモル) にCDT 30.7 mg (0.19ミリモル) 及びTEA 21.2 μL (0.18 ミリモル) を添加し、室温で１時間撹拌する。次いでメタノール10.3μL (0.19 ミリモル) を添加し、35℃で一夜撹拌する。粗混合物をHPLC (MeOH/H_2O/NH_3)により直接精製する。

実施例 4.1と同様にして下記の化合物を調製する。

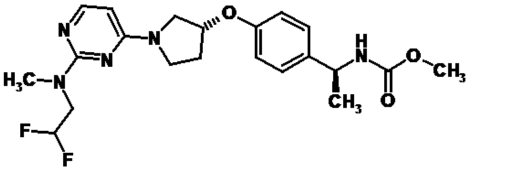
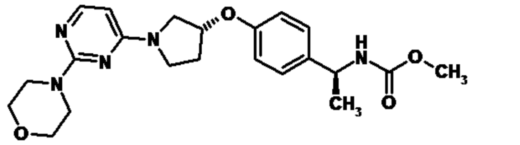
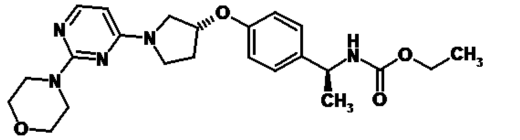
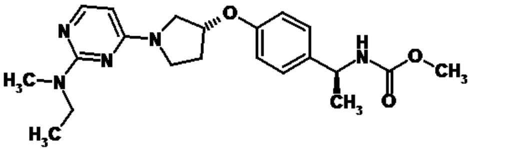
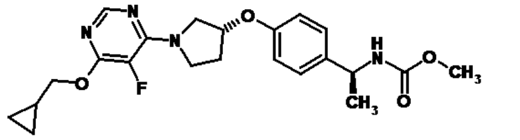
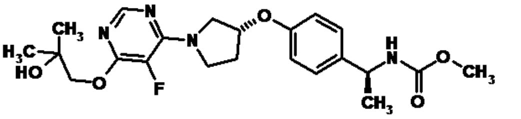
実施例 4.2につき、反応条件は一夜にわたって50℃である。

実施例 4.5につき、反応条件は一夜にわたって室温である。

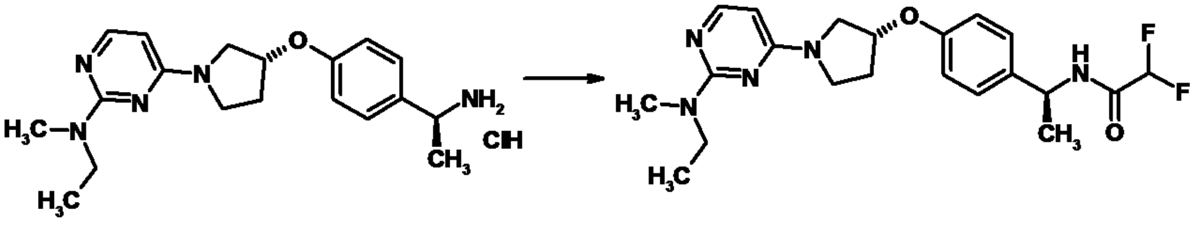
実施例 4.6につき、反応をTHF 中でDIPEA を塩基として用いて行なう。反応条件は１時間にわたって室温である。

【０２１９】

【化１１４】

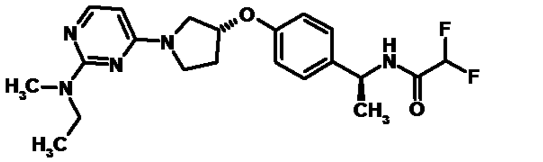
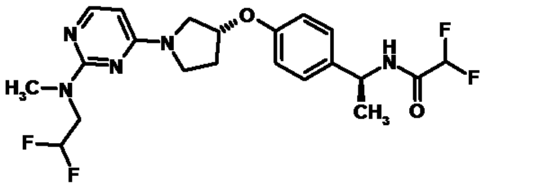
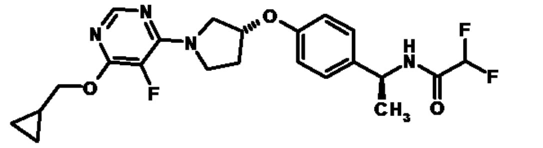
実施例	出発物質	構造	方法	質量スペクトル結果	HPLC保持時間（方法）
4.1	XIX.3		A	436 $[M+H]^+$	1.01（E）
4.2	XIX.4		B	428 $[M+H]^+$	1.05（C）
4.3	XIX.4		A	442 $[M+H]^+$	0.89（H）
4.4	XIX.2		A	400 $[M+H]^+$	1.04（E）
4.5	XX		A	431 $[M+H]^+$	1.13（I）
4.6	XIX.1		A	449 $[M+H]^+$	0.53（T）

【０２２０】
実施例５
実施例 5.1（一般経路）
N-((S)-1-(4-((R)-1-(2-(エチル(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル) エチル)-2,2-ジフルオロアセトアミド
【化１１５】

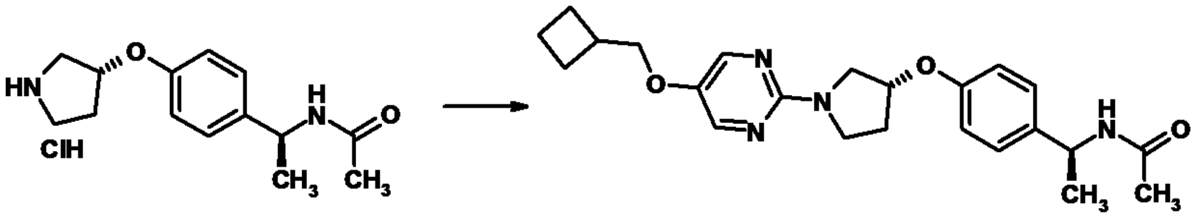


【０２２１】
THF 3 mL中のアミン XIX.2 70.0 mg（0.19 ミリモル）及びDIPEA 96.8 μL（0.56 ミリモル）に無水ジフルオロ酢酸32.2 μL（0.19ミリモル）を添加し、その混合物を室温で一夜撹拌する。その混合物をHPLC（$ACN/H_2O/TFA$）により直接精製する。
$C_{21}H_{27}F_2N_5O_2$(M= 419.5 g/モル)
ESI-MS: 420 $[M+H]^+$
R_t（HPLC):1.01分（方法 E）
実施例 5.1と同様にして下記の化合物を調製する。

【０２２２】
【化１１６】

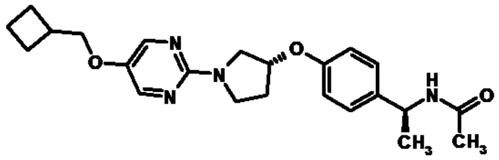
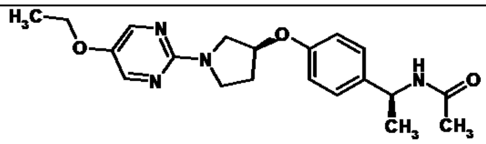
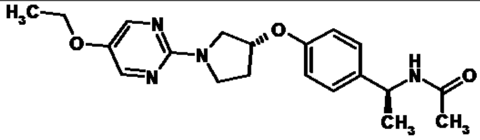
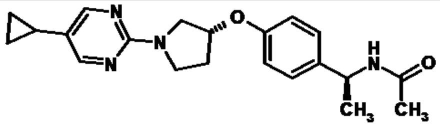
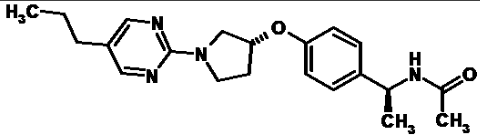
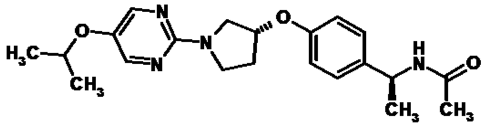
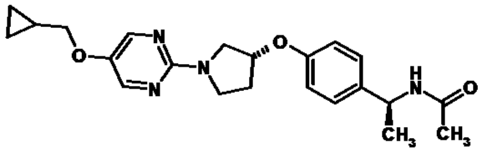
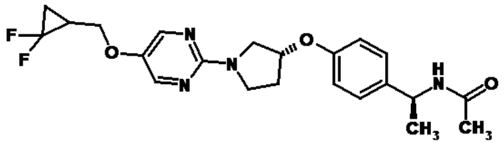
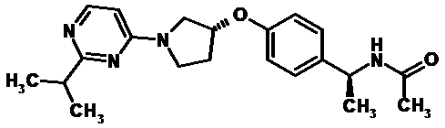
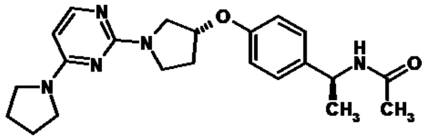
実施例	出発物質	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間（方法）
5.1	XIX.2		420 [M+H]+	1.01 (E)
5.2	XIX.3		456 [M+H]+	0.96 (E)
5.3	XX		451 [M+H]+	1.11 (I)

【０２２３】
実施例６
実施例 6.1 (一般経路)
N-((S)-1-(4-((R)-1-(5-(シクロブチルメトキシ)ピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル) エチル)アセトアミド
【化１１７】

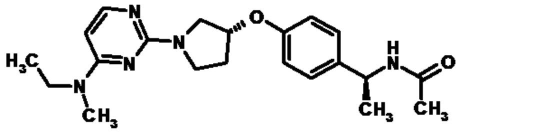
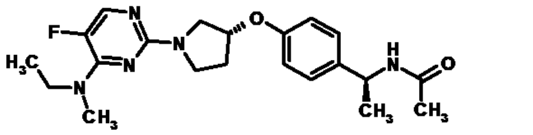
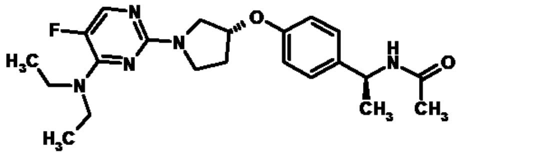
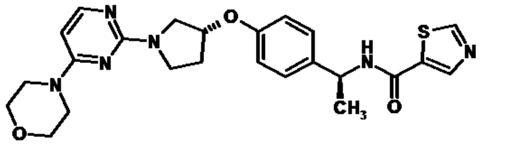
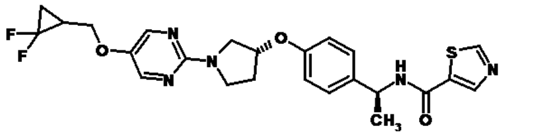
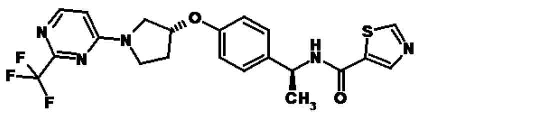
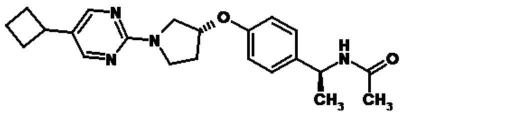
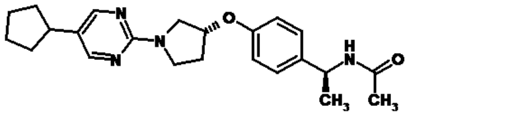
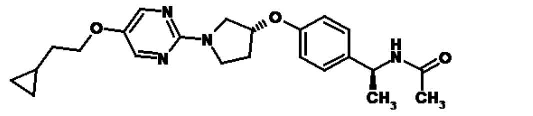
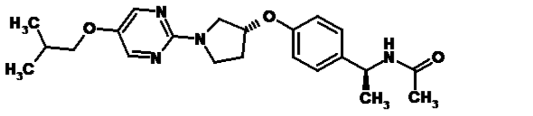
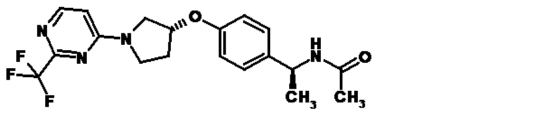
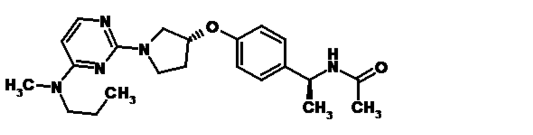


【０２２４】
NMP 2 mL中のアミン VII.1, 80.0 mg (0.28 ミリモル) 、実施例 XII.4 55.8 mg (0.28 ミリモル) 及びDIPEA 144μL (0.84 ミリモル) を100 ℃で30分間撹拌する。その反応混合物をHPLC ($ACN/H_2O/NH_3$)により直接精製する。
$C_{23}H_{30}N_4O_3$(M= 410.5 g/モル)
ESI-MS: 411 $[M+H]^+$
R_t (HPLC):0.93分 (方法 H)
実施例 6.1と同様にして下記の化合物を調製する。
実施例6.4 - 6.6 及び6.12 - 6.15 につき、反応条件は一夜にわたって35℃である。
実施例 6.7につき、反応条件は一夜にわたって150 ℃である。
実施例6.7 - 6.8 及び6.21につき、反応条件は１時間にわたって120 ℃である。
実施例6.9 、6.14 - 6.16 及び6.18につき、反応条件は一夜にわたって70℃である。
実施例6.22につき、DMSOを溶媒として使用し、反応条件は一夜にわたって60℃である。
【０２２５】

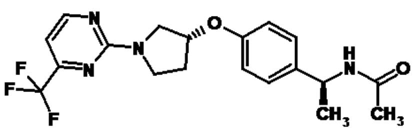
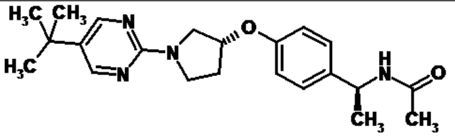
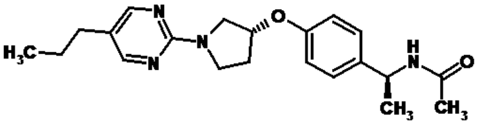
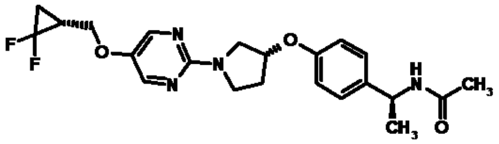
【化１１８】

実施例	出発物質	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
6.1	VII.1 + XII.4		411 [M+H]$^+$	0.93 (H)
6.2	VII.4 + 2−クロロ−5−エチル−ピリミジン		355 [M+H]$^+$	1.86 (A)
6.3	VII.3 + 2−クロロ−5−エチル−ピリミジン		355 [M+H]$^+$	1.86 (A)
6.4	VII.3 + 2−クロロ−5−シクロプロピル−ピリミジン		367 [M+H]$^+$	1.98 (A)
6.5	VII.3 + 2−クロロ−5−プロポキシ−ピリミジン		385 [M+H]$^+$	2.03 (A)
6.6	VII.1 + 2−クロロ−5−(イソ−プロポキシ)ピリミジン		385 [M+H]$^+$	0.83 (H)
6.7	VII.1 + 2−クロロ−5−シクロプロピル−メトキシピリミジン		397 [M+H]$^+$	1.42 (J)
6.8	VII.1 + XII.3		433 [M+H]$^+$	1.19 (B)
6.9	VII.1 + 4−クロロ−2−イソプロピル−ピリミジン		369 [M+H]$^+$	1.03 (C)
6.10	VII.1 + 2−クロロ−4−(ピロリジン−1−イル)ピリミジン		396 [M+H]$^+$	1.11 (C)

【０２２６】

6.11	VII.1 + 2-クロロ-N-エチル-N-メチル-4-ピリミジン		384 [M+H]+	1.08 (C)
6.12	VII.1 + 2-クロロ-N-エチル-5-フルオロ-N-メチル-4-ピリミジン		402 [M+H]+	1.14 (C)
6.13	VII.1 + 2-クロロ-N,N-ジエチル-5-フルオロ-4-ピリミジン		416 [M+H]+	1.19 (C)
6.14	XI + 4-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)モルホリン		481 [M+H]+	0.78 (D)
6.15	XI + XII.3		502 [M+H]+	0.97 (D)
6.16	XI + 4-クロロ-2-(トリフルオロ-メチル-ピリミジン		464 [M+H]+	1.01 (D)
6.17	XI + 2-クロロ-5-(シクロブチル)ピリミジン		381 [M+H]+	0.88 (H)
6.18	XI + 2-クロロ-5-(シクロペンチル)ピリミジン		395 [M+H]+	0.93 (H)
6.19	XI + XII.5		411 [M+H]+	0.91 (H)
6.20	XI + XII.1		399 [M+H]+	0.91 (H)
6.21	XI + 4-クロロ-2-(トリフルオロ-メチル)ピリミジン		395 [M+H]+	0.81 (H)
6.22	XI + 2-クロロ-N-メチル-N-プロピルピリミジン-4-アミン		398 [M+H]+	1.17 (C)

【０２２７】

6.23	VII.1 + 2-クロロ-4-(トリフルオロ-メチル) ピリミジン		395 [M+H]$^+$	0.42 (K)
6.24	VII.1 + XIV		383 [M+H]$^+$	0.33 (K)
6.25	VII.1 + 2-クロロ-5-n-プロピル ピリミジン		369 [M+H]$^+$	0.32 (K)
6.26	VII.1 + XXIX		433 [M+H]$^+$	0.84 (H)

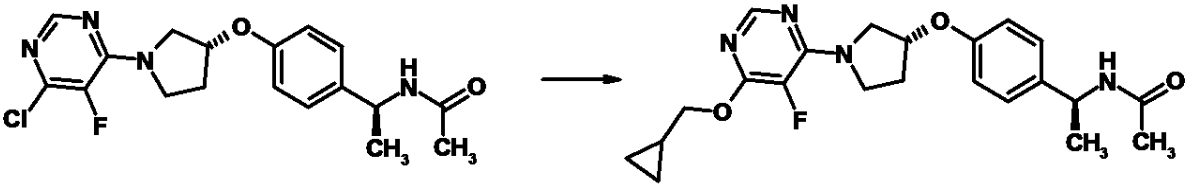
【０２２８】

実施例７

<u>実施例 7.1 (一般経路)</u>

N-((S)-1-(4-((R)-1-(6-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ) フェニル)エチル)アセトアミド

【化１１９】



【０２２９】

THF 2 mL中のシクロプロパンメタノール22.8 mg (0.32 ミリモル) にNaH 8.62 mg (0.35 ミリモル) を添加し、室温で10分間撹拌する。次いで例 XVI.10 60.0 mg (0.16 ミリモル) を添加し、得られる混合物を80℃で一夜撹拌する。その後にその反応混合物を濾過し、HPLC (MeOH/H_2O/NH_3) により直接精製する。

$C_{22}H_{27}FN_4O_3$(M= 414.5 g/モル)

ESI-MS: 415 [M+H]$^+$

R_t (HPLC):1.14分 (方法 C)

実施例 7.1と同様にして下記の化合物を調製する。

実施例7.5 - 7.10につき、反応条件は一夜にわたって室温である。

実施例7.13につき、DMSOを溶媒として使用し、反応条件は一夜にわたって50℃である。

実施例7.14 - 7.18 、7.26 - 7.35 、7.37 - 7.42 、7.45-7.47 、7.52-7.53 、7.57につき、反応条件は一夜にわたって50℃である。

実施例7.20 - 7.25 につき、DMSOを溶媒として使用し、反応条件は１時間にわたって80℃である。

実施例7.45及び7.48につき、実施例 7.5をキラルHPLC (カラム: ダイセル・キラルパック (登録商標) AYH(20 x 250 mmm; 5 μm), 50% EtOH (0.2 %のジエチルアミンを含む) 50 %CO_2, 150 バール, 流量: 60 mL/分) を使用して分離する。

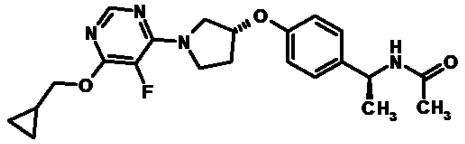
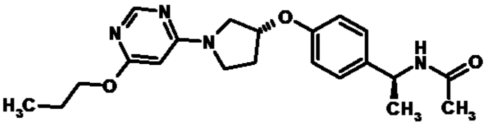
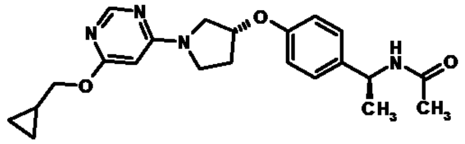
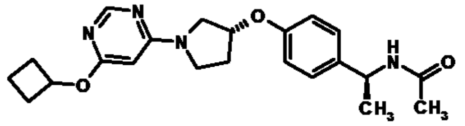
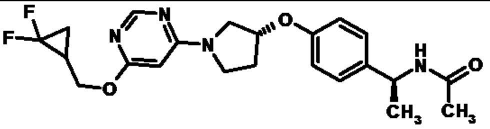
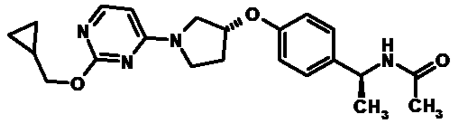
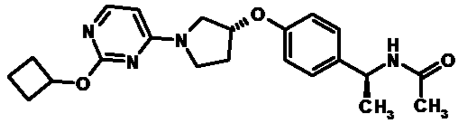
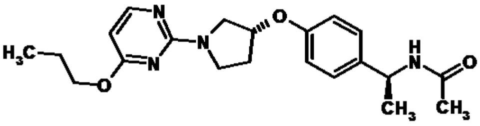
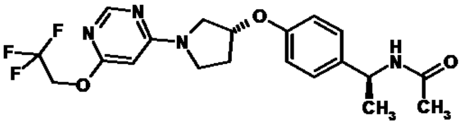
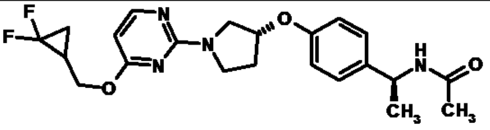
実施例7.62、7.66、7.63につき、ジオキサンを溶媒として使用し、反応条件は一夜にわたって50℃である。

実施例7.65につき、ジオキサンを溶媒として使用し、反応条件は一夜にわたって室温である。

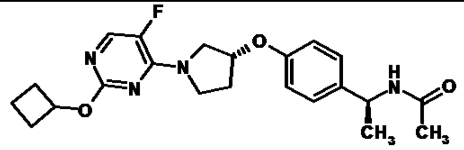
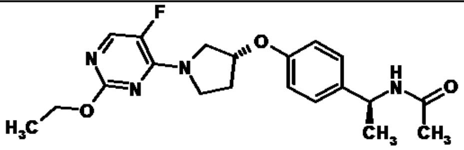
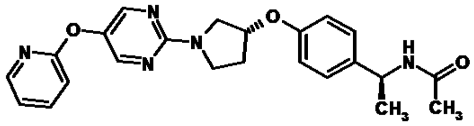
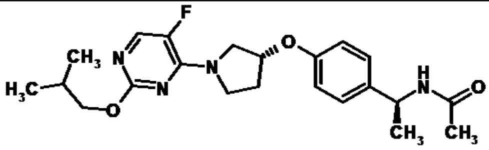
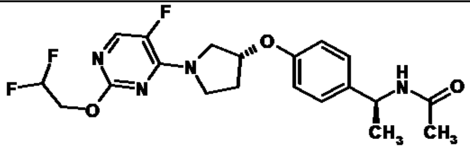
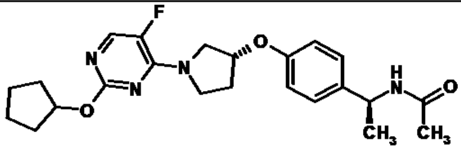
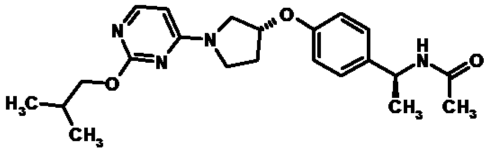
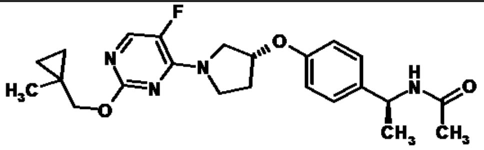
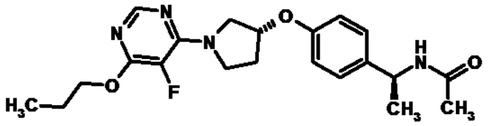
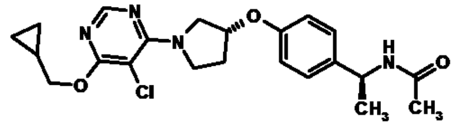
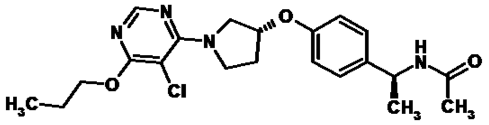
実施例7.67につき、ジオキサンを溶媒として使用し、反応条件は２時間にわたって130℃である。

【０２３０】

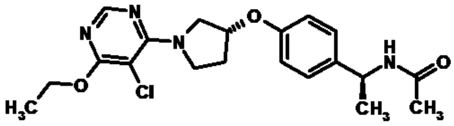
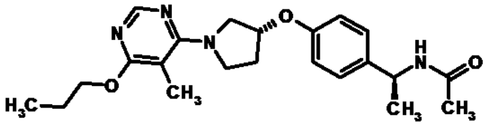
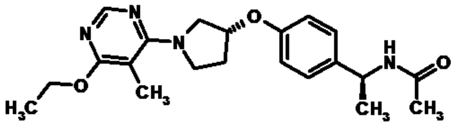
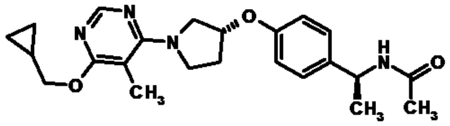
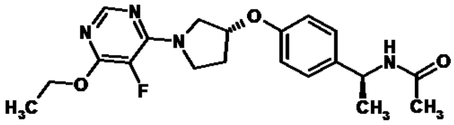
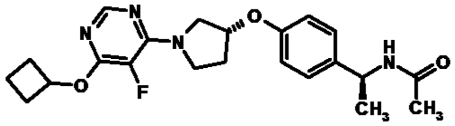
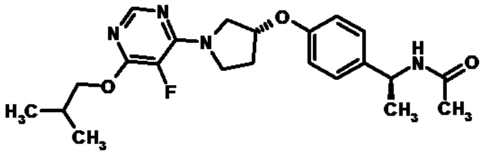
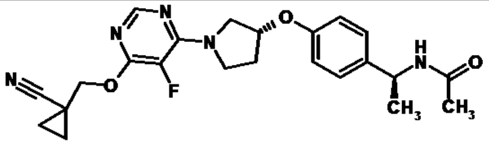
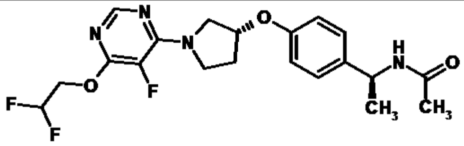
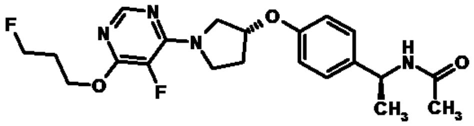
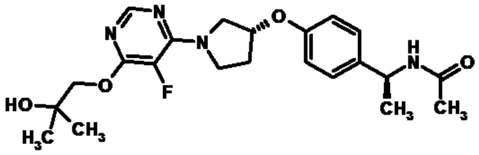
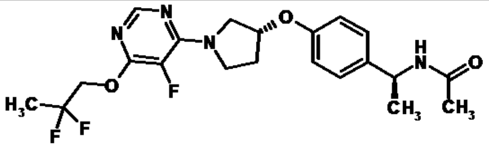
【化１２０】

実施例	出発物質	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
7.1	XVI.10		415 [M+H]+	1.14 (C)
7.2	XVI.14		385 [M+H]+	1.19 (G)
7.3	XVI.14		397 [M+H]+	1.20 (G)
7.4	XVI.14		397 [M+H]+	1.21 (G)
7.5	XVI.14		433 [M+H]+	1.19 (G)
7.6	XVI.1		397 [M+H]+	1.19 (G)
7.7	XVI.1		397 [M+H]+	1.21 (G)
7.8	XVI.7		385 [M+H]+	1.30 (G)
7.9	XVI.14		425 [M+H]+	1.23 (G)
7.10	XVI.7		425 [M+H]+	1.23 (G)

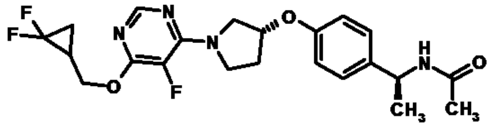
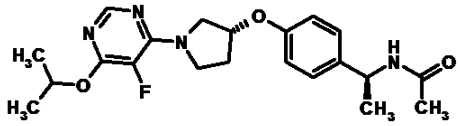
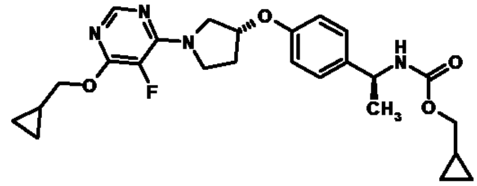
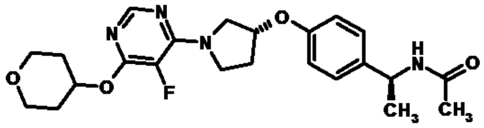
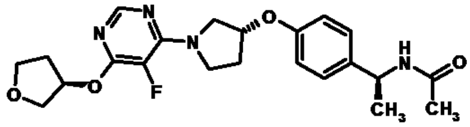
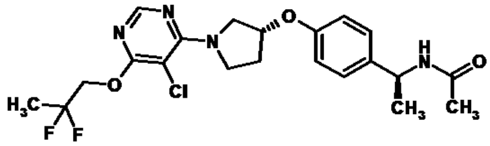
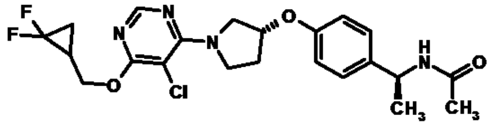
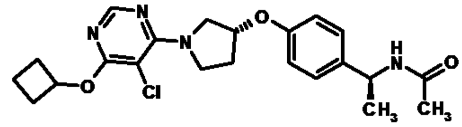
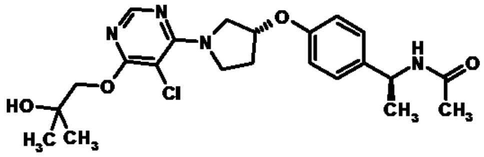
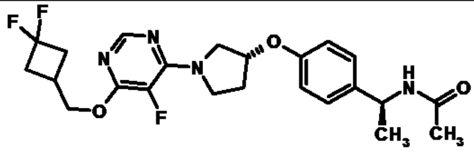
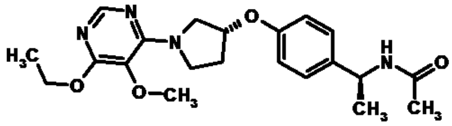
【０２３１】

7.11	XVI.5		415 [M+H]+	1.26 (G)
7.12	XVI.5		389 [M+H]+	1.19 (G)
7.13	XXII + 2-フルオロ-ピリジン		420 [M+H]+	1.41 (J)
7.14	XVI.5		417 [M+H]+	1.30 (G)
7.15	XVI.5		425 [M+H]+	1.16 (G)
7.16	XVI.5		429 [M+H]+	1.31 (G)
7.17	XVI.1		399 [M+H]+	1.24 (G)
7.18	XVI.5		429 [M+H]+	1.30 (G)
7.19	XVI.10		403 [M+H]+	1.14 (C)
7.20	XVI.6		431 [M+H]+	1.11 (I)
7.21	XVI.6		419 [M+H]+	1.10 (I)

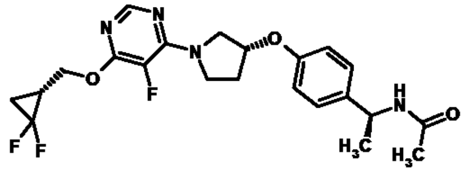
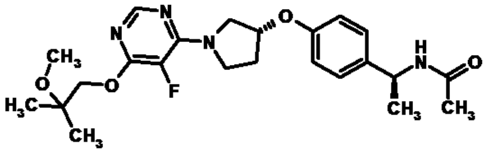
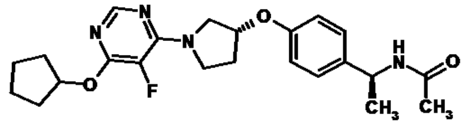
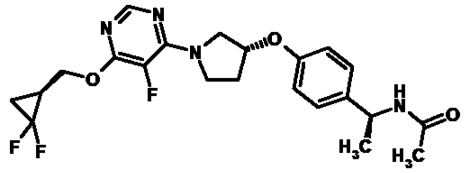
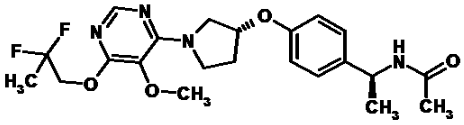
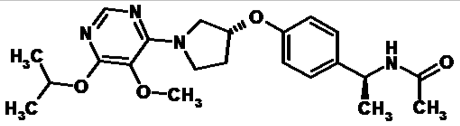
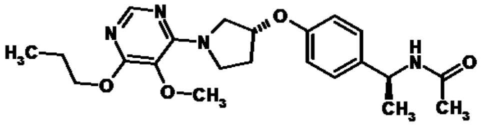
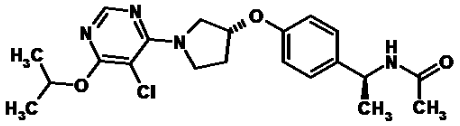
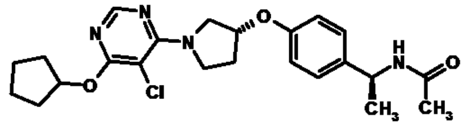
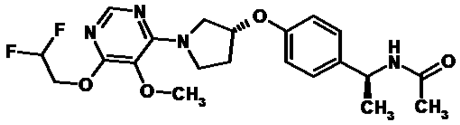
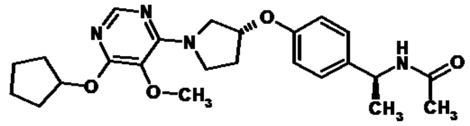
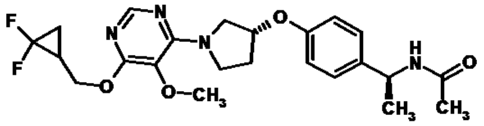
【０２３２】

7.22	XVI.6		405 M+H]$^+$	1.05 (I)
7.23	XVI.13		399 [M+H]$^+$	0.91 (I)
7.24	XVI.13		385 [M+H]$^+$	0.86 (I)
7.25	XVI.13		411 [M+H]$^+$	0.92 (I)
7.26	XVI.10		389 [M+H]$^+$	0.85 (H)
7.27	XVI.10		415 [M+H]$^+$	0.93 (H)
7.28	XVI.10		417 [M+H]$^+$	0.96 (H)
7.29	XVI.10		440 [M+H]$^+$	0.82 (H)
7.30	XVI.10		425 [M+H]$^+$	0.85 (H)
7.31	XVI.10		421 [M+H]$^+$	0.85 (H)
7.32	XVI.10		433 [M+H]$^+$	0.78 (H)
7.33	XVI.10		439 [M+H]$^+$	0.89 (H)

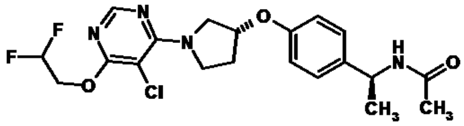
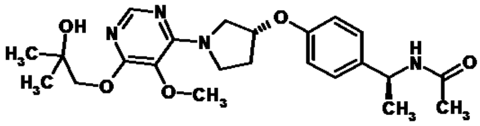
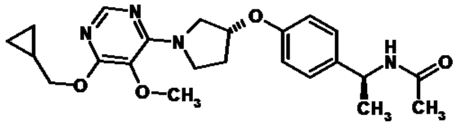
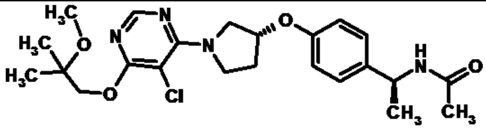
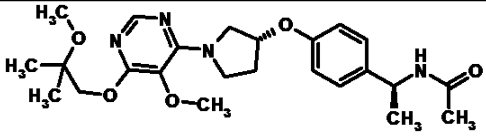
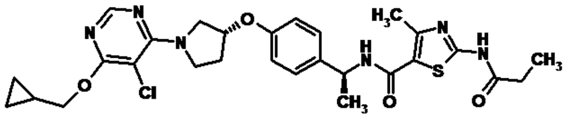
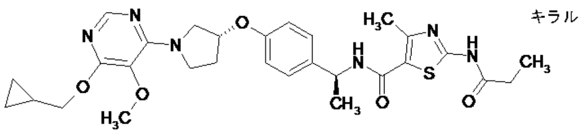
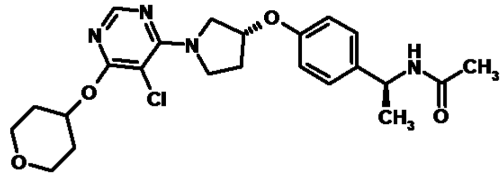
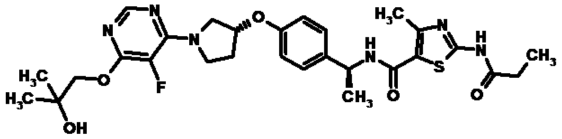
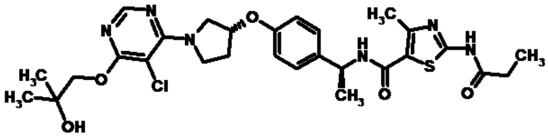
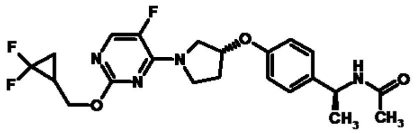
【０２３３】

7.34	XVI.10		451 [M+H]$^+$	0.90 (H)
7.35	XVI.10		409 [M+H]$^+$	0.90 (H)
7.36	XVI.10		471 [M+H]$^+$	0.72 (N)
7.37	XVI.10		445 [M+H]$^+$	0.82 (H)
7.38	XVI.10		431 [M+H]$^+$	0.82 (H)
7.39	XVI.6		455 [M+H]$^+$	1.33 (E)
7.40	XVI.6		467 [M+H]$^+$	1.33 (E)
7.41	XVI.6		431 [M+H]$^+$	1.39 (E)
7.42	XVI.6		449 [M+H]$^+$	1.23 (E)
7.43	XVI.10		464 [M+H]$^+$	1.06 (I)
7.44	XVI.16		401 [M+H]$^+$	0.89 (D)

【０２３４】

7.45	XVI.10		451 [M+H]+	5.60 (V)
7.46	XVI.10		447 [M+H]+	0.57 (S)
7.47	XVI.10		429 [M+H]+	0.64 (S)
7.48	XVI.10		451 [M+H]+	3.48 (V)
7.49	XVI.16		451 [M+H]+	0.99 (D)
7.50	XVI.16		415 [M+H]+	0.92 (D)
7.51	XVI.16		415 [M+H]+	0.94 (D)
7.52	XVI.6		419 [M+H]+	0.63 (S)
7.53	XVI.6		445 [M+H]+	0.69 (S)
7.54	XVI.16		437 [M+H]+	0.95 (D)
7.55	XVI.16		441 [M+H]+	0.98 (D)
7.56	XVI.16		463 [M+H]+	0.97 (D)

【０２３５】

7.57	XVI.6		441 [M+H]+	0.59 (S)
7.58	XVI.16		445 [M+H]+	0.85 (D)
7.59	XVI.16		427 [M+H]+	0.94 (D)
7.60	XVI.6		463 [M+H]+	0.62 (S)
7.61	XVI.16		459 [M+H]+	0.93 (D)
7.62	XVI.18		586 [M+H]+	1.01 (W)
7.63	XVI.20		581 [M+H]+	0.85 (W)
7.64	XVI.6		461 [M+H]+	0.59 (S)
7.65	XVI.22		587 [M+H]+	0.83 (H)
7.66	XVI.18		603 [M+H]+	0.87 (H)
7.67	XVI.19		451 [M+H]+	0.87 (I)

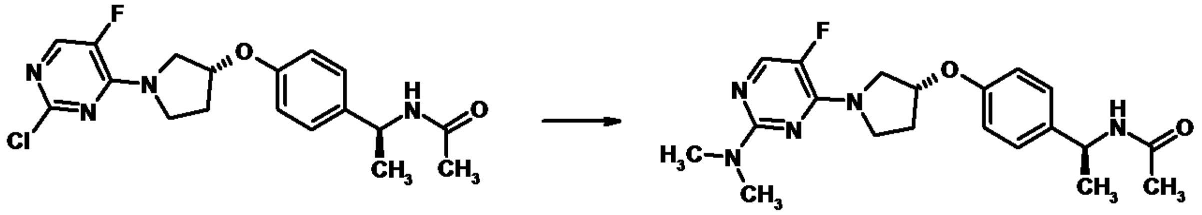
【０２３６】

実施例８

実施例 8.1 (一般経路)

N-((S)-1-(4-((R)-1-(2-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル) エチル)アセトアミド

【化１２１】



【０２３７】

例 XVI.5 80.0 mg (0.21 ミリモル) 及びジメチルアミン28.6 mg (0.63 ミリモル) をNMP 1 mLに添加し、一夜にわたって120 ℃で撹拌する。その後にその反応混合物をHPLC (MeOH/H_2O/NH_3) により直接精製する。

$C_{20}H_{26}FN_5O_2$(M= 387.5 g/モル)

ESI-MS: 388 $[M+H]^+$

R_t (HPLC):1.08分 (方法 C)

実施例 8.1と同様にして下記の化合物を調製する。

実施例8.2 - 8.13、8.15、8.22、8.23、8.27、8.30 - 8.32、8.36 - 8.46、8.57、8.58、8.61 - 8.62 、8.106 - 8.110 及び8.122 - 8.286、8.291 につき、塩基としてのDIPEA (3当量) を添加する。

実施例8.14 - 8.25につき、反応条件はマイクロウェーブオーブン中で１時間にわたって150 ℃である。

実施例8.33 - 8.35、8.37 - 8.56 、8.60及び8.62につき、反応条件は２時間にわたって80℃である。

実施例8.63 - 8.81、8.83、8.92- 8.95、8.308-8.311 、8.314 及び8.316 につき、EtOH を溶媒として使用し、DIPEA (1.5 当量) を塩基として使用し、反応条件は一夜にわたって80℃である。

【０２３８】

実施例8.84 - 8.91 、8.97 - 8.101及び8.302 - 8.304 につき、DIPEA (3 当量) を塩基として使用し、反応条件はマイクロウェーブオーブン中で３時間にわたって200 ℃である。

実施例8.96及び8.118 - 8.121 につき、EtOHを溶媒として使用する。

実施例8.102 - 8.105 及び8.111 - 8.117 につき、ジオキサンを溶媒として使用し、DIPEA (3 当量) を塩基として使用し、反応条件はマイクロウェーブオーブン中で１時間にわたって140 ℃である。

実施例 8.291につき、反応からの生成物 (=実施例 8.269) をキラルHPLC (ダイセル・キラルパック（登録商標）AS-H 20x250mm, 5 μM, 60 mL/分, T = 40 ℃, 120 バール, 30% MeOH (0.2%のジエチルアミンを含む) 及び70 % CO_2)

(ダイセル・キラルパック（登録商標）AS-H, 250 mm x 4.6 mm, 5 μ, 4 mL/分, 30% MeOH (0.2% のジエチルアミンを含む), 70 % CO_2による分析検出；R_t = 2.29分；早く溶離するジアステレオマーとして) を使用して分離した。

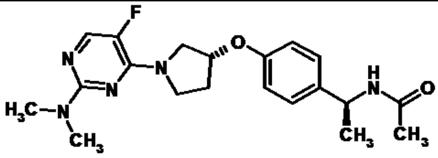
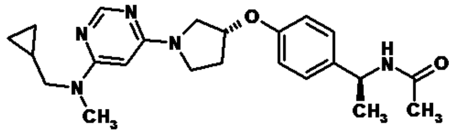
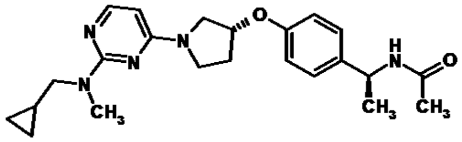
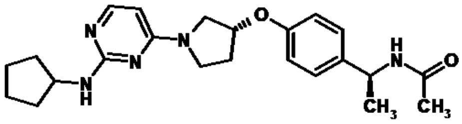
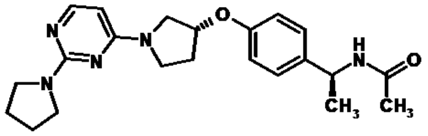
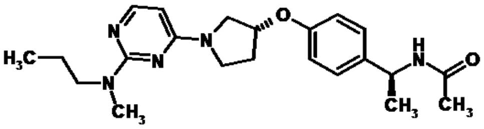
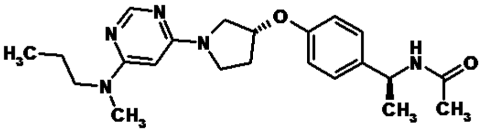
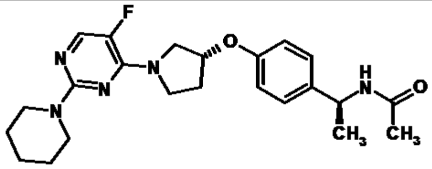
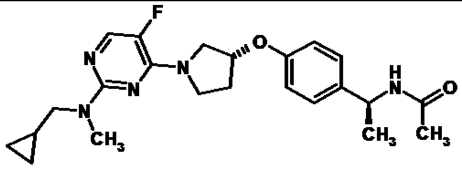
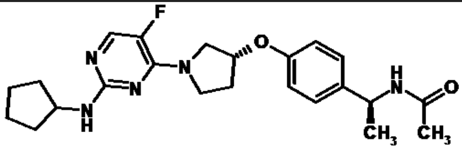
実施例 8.292-8.300 及び8.305 - 8.307 、8.312 、8.315 、8.317 -,8.319につき、反応をジオキサン中で塩基としてのDIPEA の存在下で100 ℃で行なう。

実施例 8.301につき、反応をジオキサン中で塩基としてのDIPEA の存在下で140 ℃で行なう。

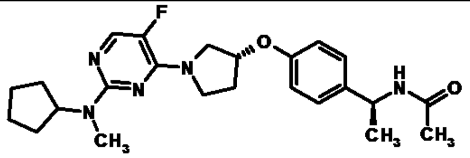
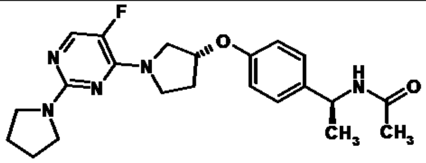
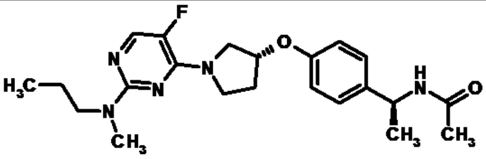
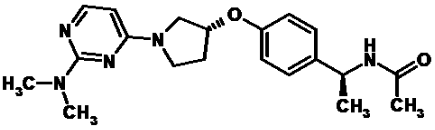
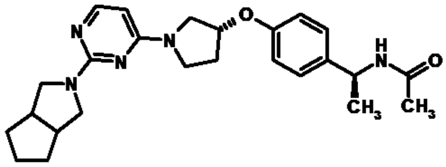
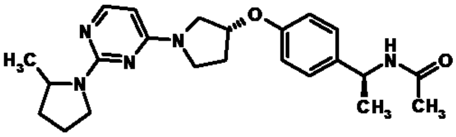
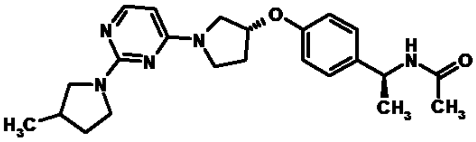
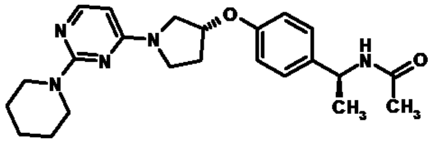
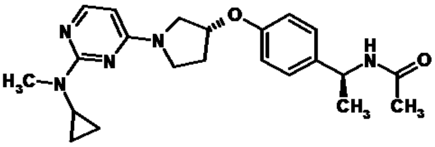
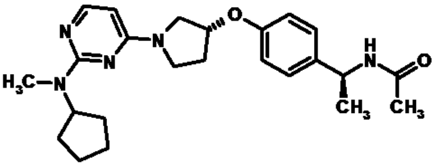
実施例8.320-8.321 につき、ナトリウムtert.ブトキシドを塩基として使用する。反応をジオキサン中で行ない、一夜にわたって50℃で撹拌する。

【０２３９】

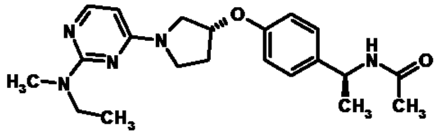
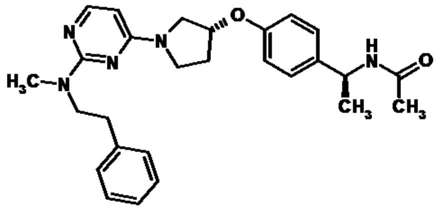
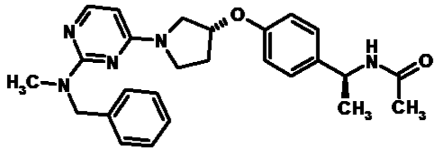
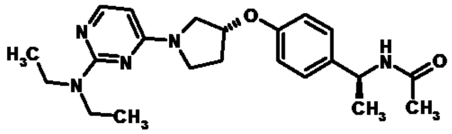
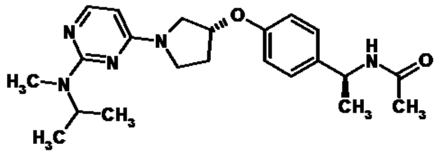
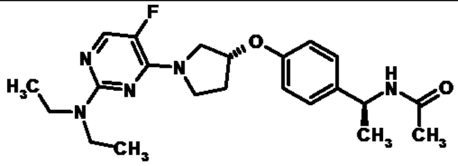
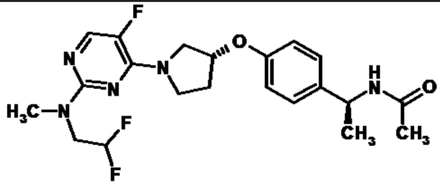
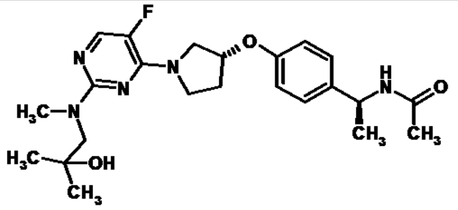
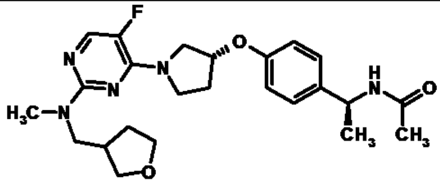
【化１２２】

実施例	出発物質	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間（方法）
8.1	XVI.5		388 [M+H]+	1.08 (C)
8.2	XVI.14		410 [M+H]+	1.21 (G)
8.3	XVI.1		410 [M+H]+	1.29 (G)
8.4	XVI.1		410 [M+H]+	1.26 (G)
8.5	XVI.1		396 [M+H]+	1.24 (G)
8.6	XVI.1		398 [M+H]+	1.29 (G)
8.7	XVI.14		398 [M+H]+	1.20 (G)
8.8	XVI.5		428 [M+H]+	1.35 (G)
8.9	XVI.5		428 [M+H]+	1.34 (G)
8.10	XVI.5		428 [M+H]+	1.31 (G)

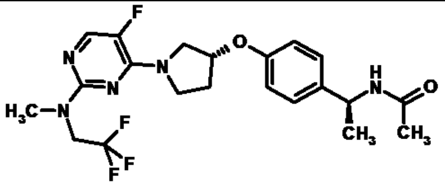
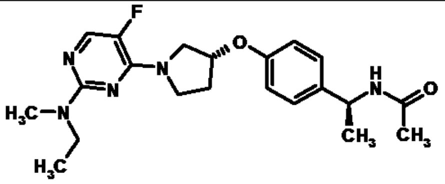
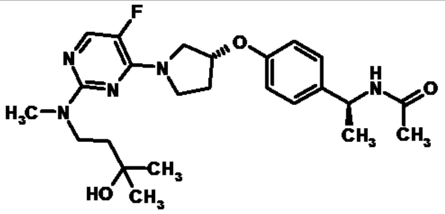
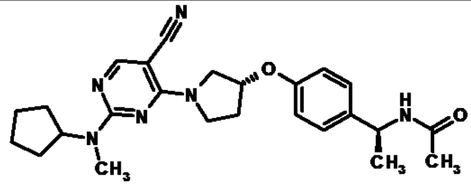
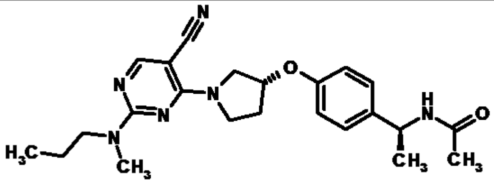
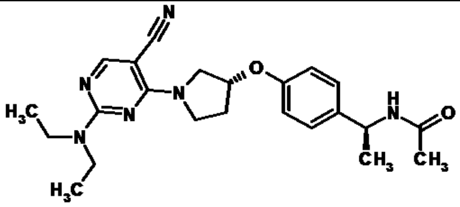
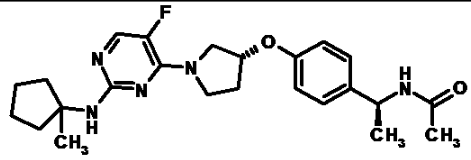
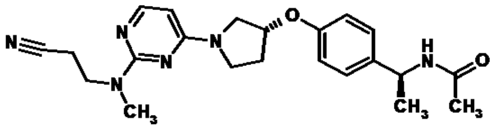
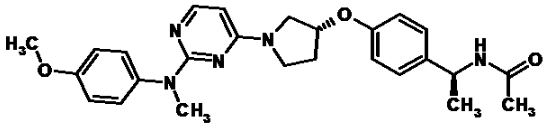
【０２４０】

8.11	XVI.5		442 [M+H]$^+$	1.39 (G)
8.12	XVI.5		414 [M+H]$^+$	1.30 (G)
8.13	XVI.5		414 [M+H]$^+$	1.30 (G)
8.14	XVI.1		370 [M+H]$^+$	0.80 (B)
8.15	XVI.1		436 [M+H]$^+$	1.00 (B)
8.16	XVI.1		410 [M+H]$^+$	0.90 (B)
8.17	XVI.1		410 [M+H]$^+$	1.06 (B)
8.18	XVI.1		410 [M+H]$^+$	1.00 (B)
8.19	XVI.1		396 [M+H]$^+$	0.90 (B)
8.20	XVI.1		424 [M+H]$^+$	1.00 (B)

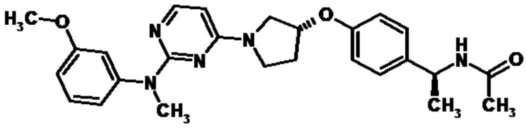
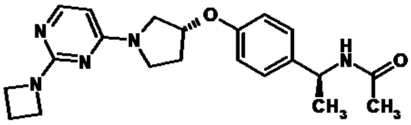
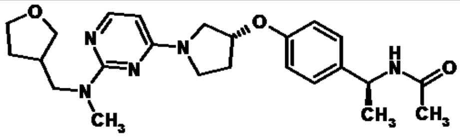
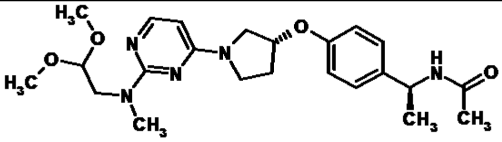
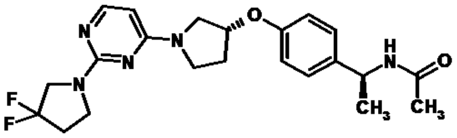
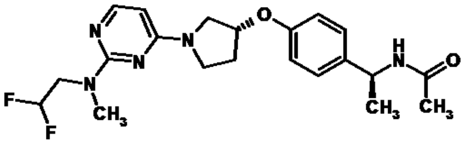
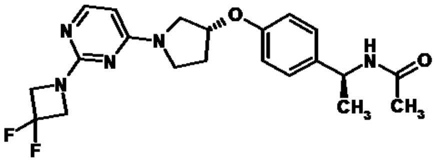
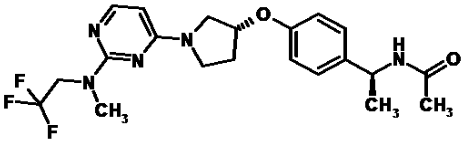
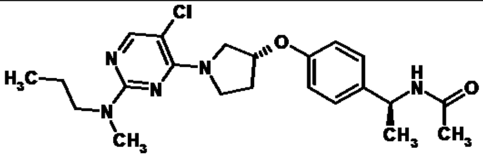
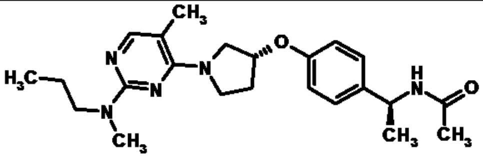
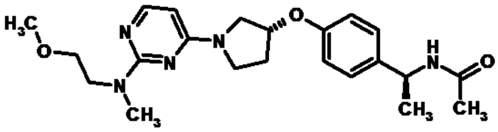
【０２４１】

8.21	XVI.1		384 [M+H]+	0.90 (B)
8.22	XVI.1		460 [M+H]+	1.00 (B)
8.23	XVI.1		446 [M+H]+	1.00 (B)
8.24	XVI.1		398 [M+H]+	0.90 (B)
8.25	XVI.1		398 [M+H]+	0.90 (B)
8.26	XVI.5		416 [M+H]+	1.19 (C)
8.27	XVI.5		438 [M+H]+	1.12 (C)
8.28	XVI.5		446 [M+H]+	1.07 (C)
8.29	XVI.5		458 [M+H]+	1.08 (C)

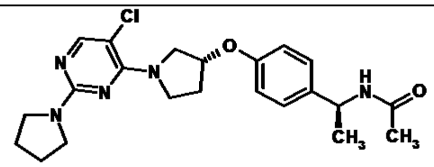
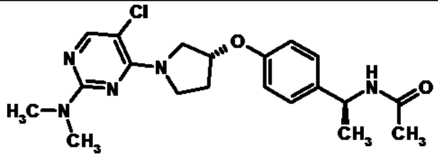
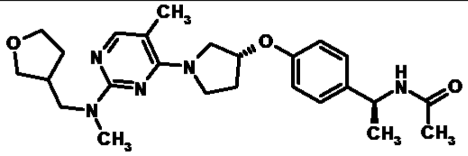
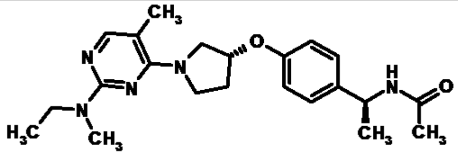
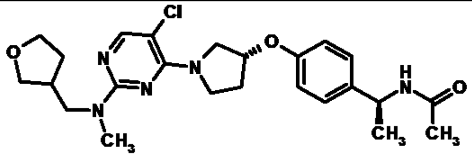
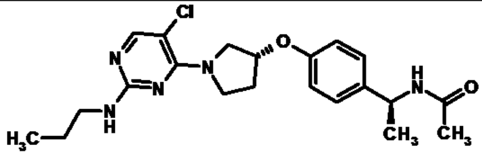
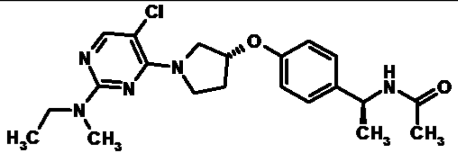
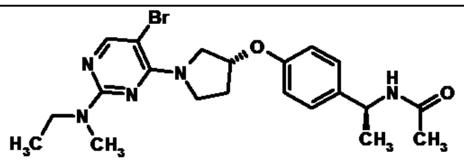
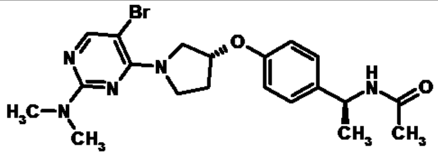
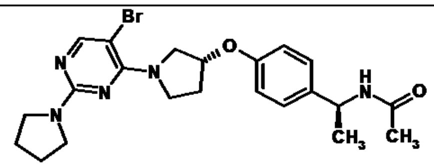
【０２４２】

8.30	XVI.5		456 [M+H]$^+$	1.14 (C)
8.31	XVI.5		402 [M+H]$^+$	1.29 (G)
8.32	XVI.5		460 [M+H]$^+$	1.09 (C)
8.33	XVI.8		449 [M+H]$^+$	1.21 (C)
8.34	XVI.8		423 [M+H]$^+$	1.14 (C)
8.35	XVI.8		423 [M+H]$^+$	1.14 (C)
8.36	XVI.5		442 [M+H]$^+$	1.36 (G)
8.37	XVI.1		409 [M+H]$^+$	0.93 (C)
8.38	XVI.1		462 [M+H]$^+$	1.11 (C)

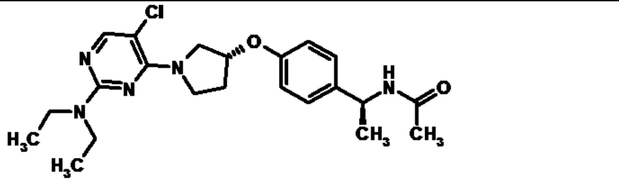
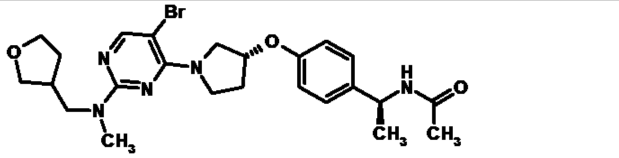
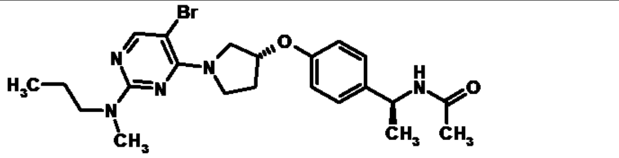
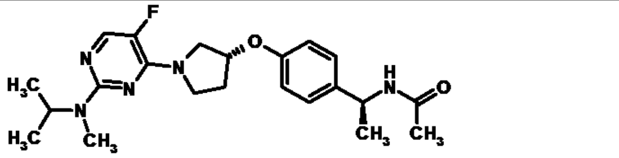
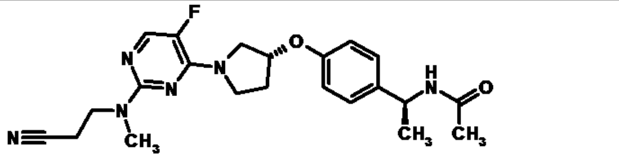
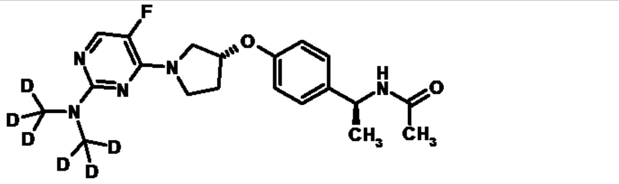
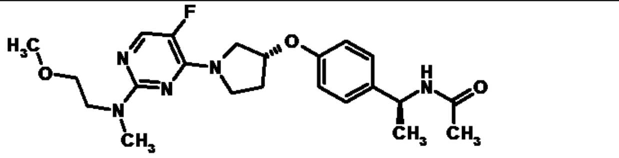
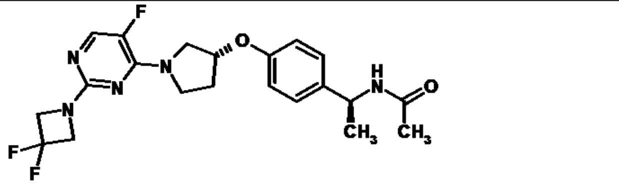
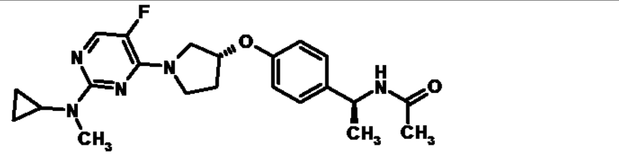
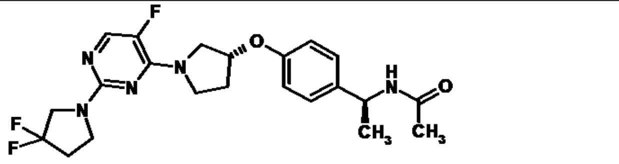
【０２４３】

8.39	XVI.1		462 [M+H]+	1.12 (C)
8.40	XVI.1		382 [M+H]+	0.98 (C)
8.41	XVI.1		440 [M+H]+	1.02 (C)
8.42	XVI.1		444 [M+H]+	1.01 (C)
8.43	XVI.1		432 [M+H]+	1.07 (C)
8.44	XVI.1		420 [M+H]+	1.06 (C)
8.45	XVI.1		418 [M+H]+	1.07 (C)
8.46	XVI.1		438 [M+H]+	1.09 (C)
8.47	XVI.9		432 [M+H]+	1.24 (C)
8.48	XVI.11		412 [M+H]+	0.76 (F)
8.49	XVI.1		414 [M+H]+	0.69 (F)

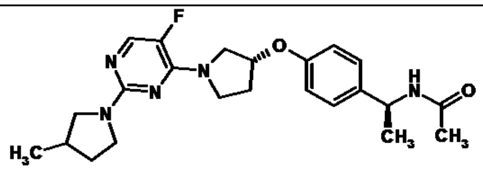
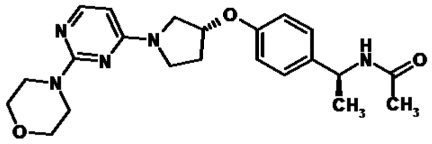
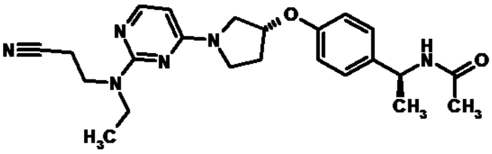
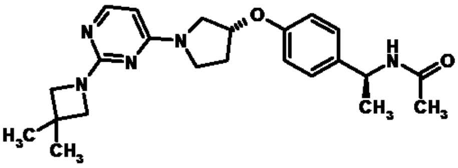
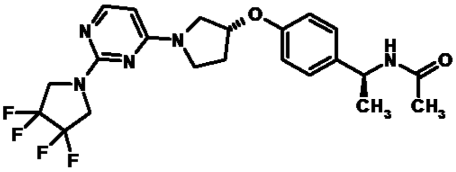
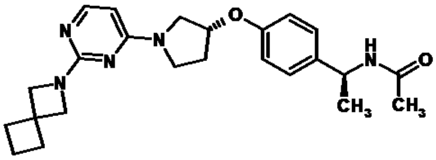
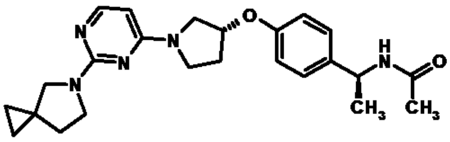
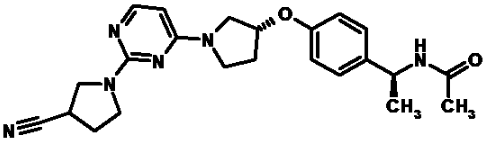
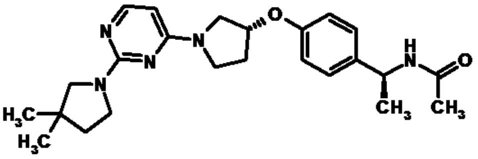
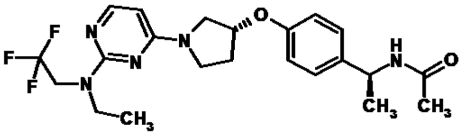
【０２４４】

8.50	XVI.9		430 [M+H]$^+$	0.74 (F)
8.51	XVI.9		404 [M+H]$^+$	0.71 (F)
8.52	XVI.11		454 [M+H]$^+$	0.70 (F)
8.53	XVI.11		398 [M+H]$^+$	0.73 (F)
8.54	XVI.9		474 [M+H]$^+$	0.71 (F)
8.55	XVI.9		418 [M+H]$^+$	0.76 (F)
8.56	XVI.9		418 [M+H]$^+$	0.73 (F)
8.57	XVI.12		462 [M+H]$^+$	1.20 (C)
8.58	XVI.12		448 [M+H]$^+$	1.15 (C)
8.59	XVI.12		474 [M+H]$^+$	1.21 (C)

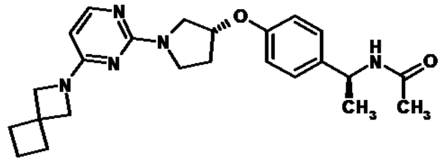
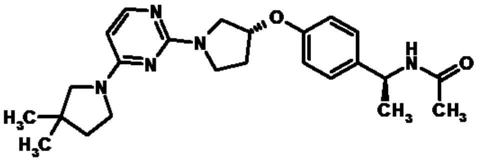
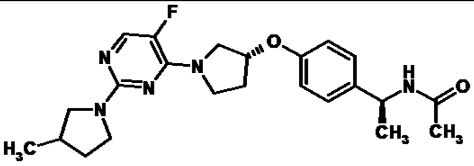
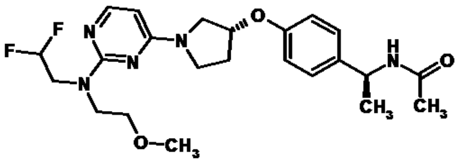
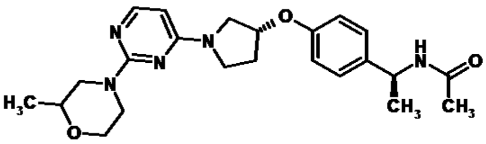
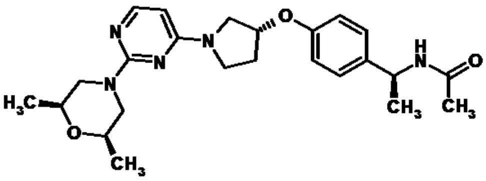
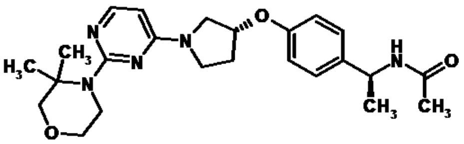
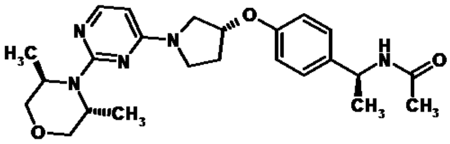
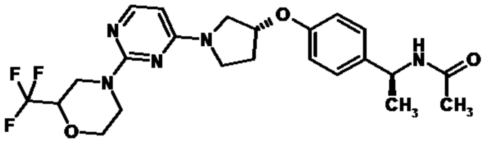
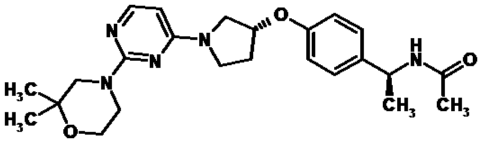
【０２４５】

8.60	XVI.9		432 [M+H]+	0.76 (F)
8.61	XVI.12		518 [M+H]+	1.16 (C)
8.62	XVI.12		476 [M+H]+	1.25 (C)
8.63	XVI.5		416 [M+H]+	0.95 (B)
8.64	XVI.5		427 [M+H]+	0.79 (B)
8.65	XVI.5		394 [M+H]+	0.85 (B)
8.66	XVI.5		432 [M+H]+	0.87 (B)
8.67	XVI.5		436 [M+H]+	0.91 (B)
8.68	XVI.5		414 [M+H]+	0.90 (B)
8.69	XVI.5		450 [M+H]+	0.92 (B)

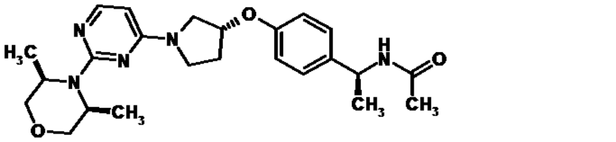
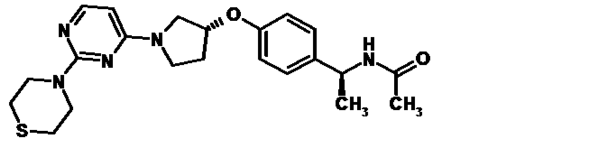
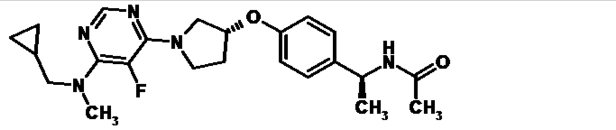
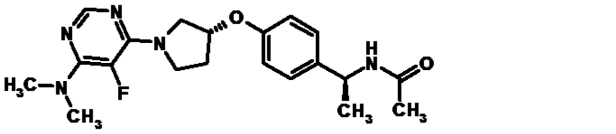
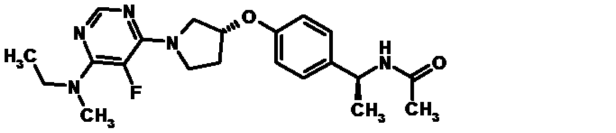
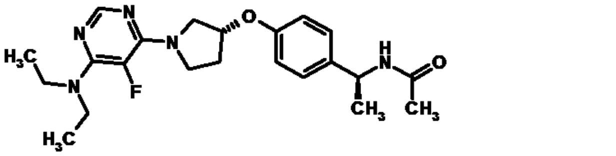
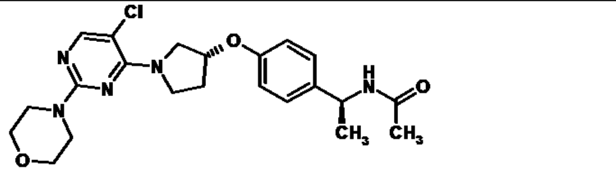
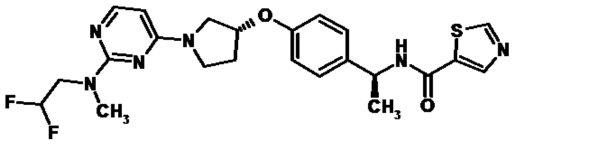
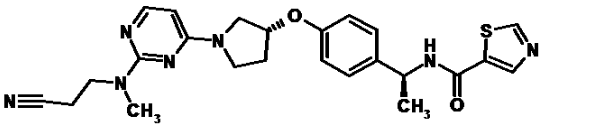
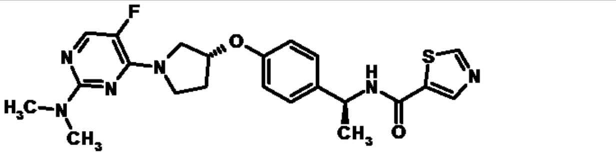
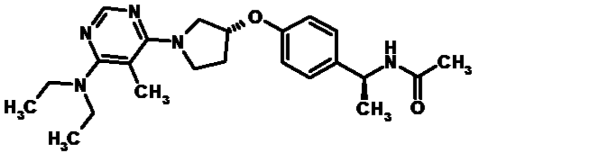
【０２４６】

8.70	XVI.5		428 [M+H]+	0.96 (B)
8.71	XVI.1		412 [M+H]+	0.77 (H)
8.72	XVI.1		423 [M+H]+	1.02 (C)
8.73	XVI.1		410 [M+H]+	1.17 (C)
8.74	XVI.1		468 [M+H]+	1.08 (C)
8.75	XVI.1		422 [M+H]+	1.20 (B)
8.76	XVI.1		422 [M+H]+	1.07 (C)
8.77	XVI.1		421 [M+H]+	0.82 (B)
8.78	XVI.1		424 [M+H]+	1.24 (C)
8.79	XVI.1		452 [M+H]+	0.97 (B)

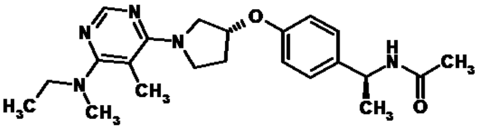
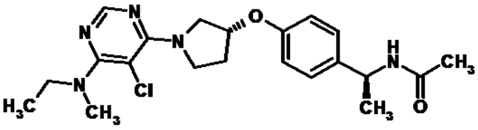
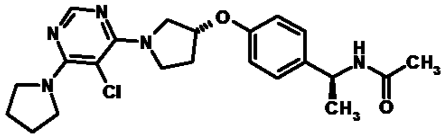
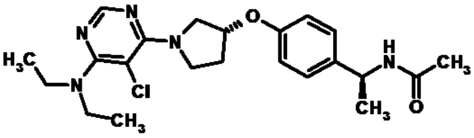
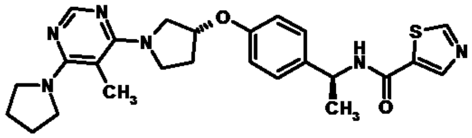
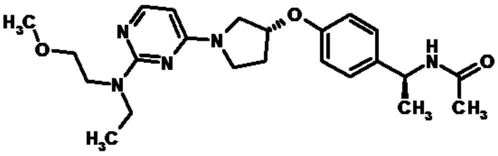
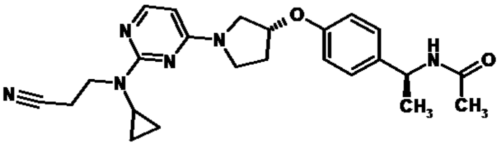
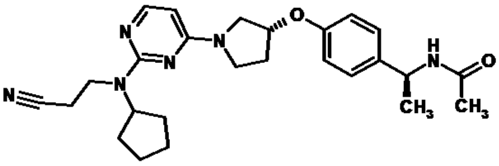
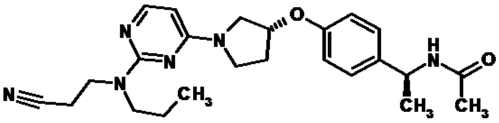
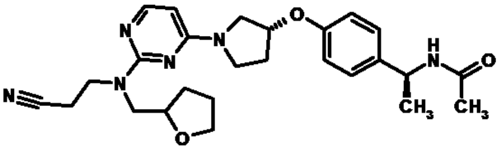
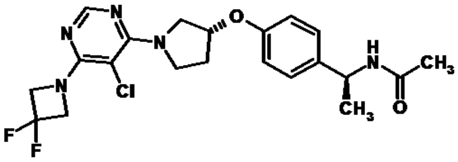
【０２４７】

8.80	XVI.7		422 [M+H]+	1.25 (B)
8.81	XVI.7		424 [M+H]+	1.27 (B)
8.82	XVI.5		430 [M+H]+	0.77 (D)
8.83	XVI.1		464 [M+H]+	1.23 (L)
8.84	XVI.1		426 [M+H]+	0.78 (D)
8.85	XVI.1		440 [M+H]+	0.81 (D)
8.86	XVI.1		440 [M+H]+	0.81 (D)
8.87	XVI.1		440 [M+H]+	0.80 (D)
8.88	XVI.1		480 [M+H]+	0.83 (D)
8.89	XVI.1		440 [M+H]+	0.80 (D)

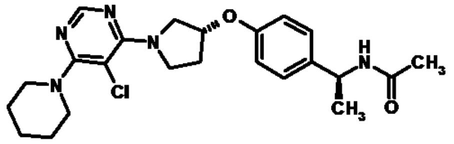
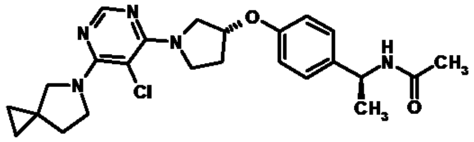
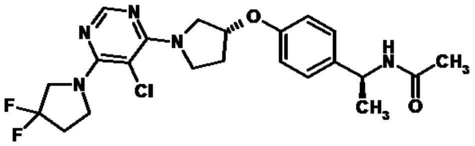
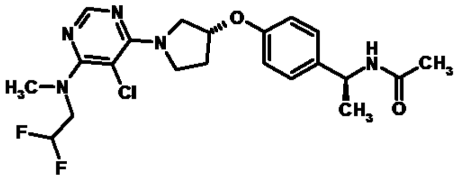
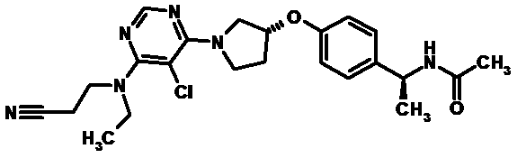
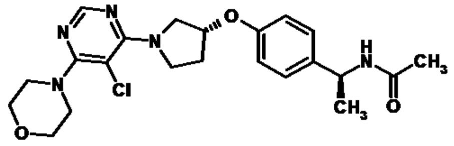
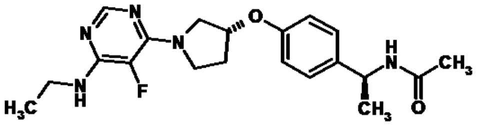
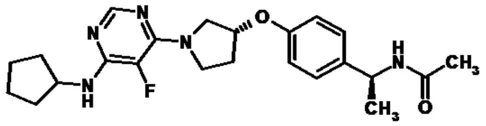
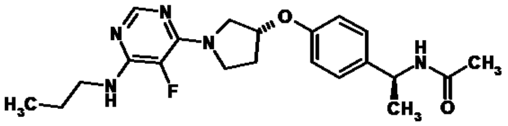
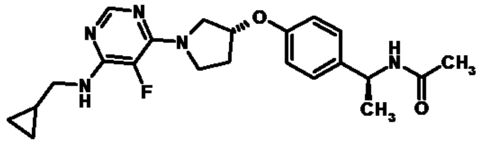
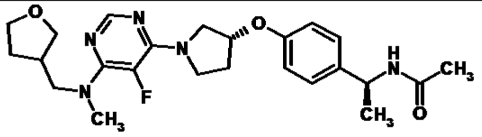
【０２４８】

8.90	XVI.1		440 [M+H]$^+$	0.80 (D)
8.91	XVI.1		428 [M+H]$^+$	0.80 (D)
8.92	XVI.10		428 [M+H]$^+$	1.17 (C)
8.93	XVI.10		388 [M+H]$^+$	1.03 (C)
8.94	XVI.10		402 [M+H]$^+$	1.01 (C)
8.95	XVI.10		416 [M+H]$^+$	1.16 (C)
8.96	XVI.9		446 [M+H]$^+$	0.79 (D)
8.97	XVI.15		489 [M+H]$^+$	0.85 (I)
8.98	XVI.15		478 [M+H]$^+$	0.81 (I)
8.99	XVI.4		457 [M+H]$^+$	0.81 (I)
8.100	XVI.13		412 [M+H]$^+$	0.85 (I)

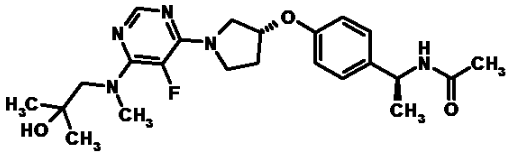
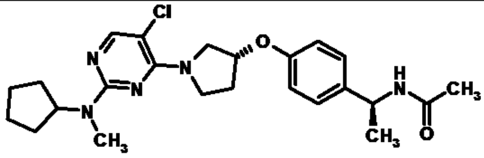
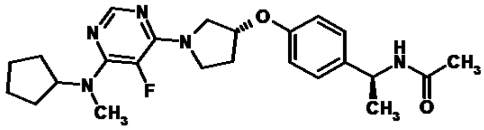
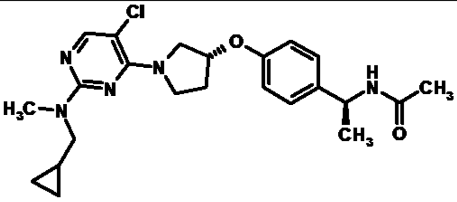
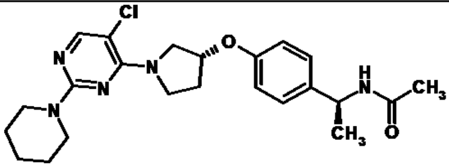
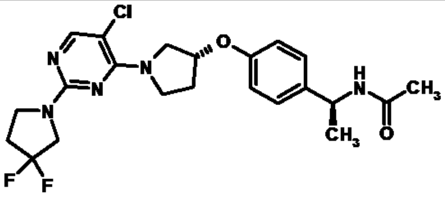
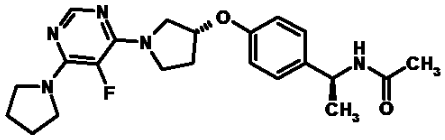
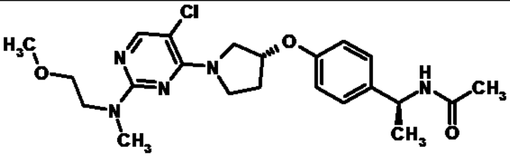
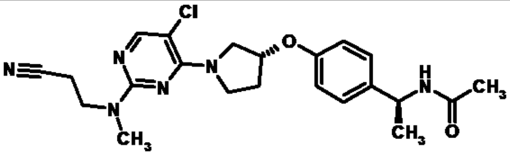
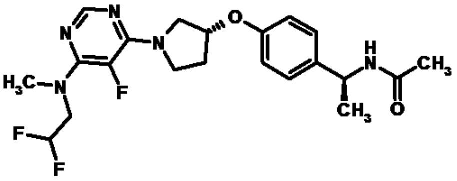
【０２４９】

8.101	XVI.13		398 [M+H]+	0.83 (I)
8.102	XVI.6		418 [M+H]+	0.86 (I)
8.103	XVI.6		430 [M+H]+	0.86 (I)
8.104	XVI.6		432 [M+H]+	0.91 (I)
8.105	XVI.13		410 [M+H]+	0.83 (I)
8.106	XVI.1		428 [M+H]+	0.84 (D)
8.107	XVI.1		435 [M+H]+	0.80 (D)
8.108	XVI.1		463 [M+H]+	0.86 (D)
8.109	XVI.1		437 [M+H]+	0.83 (D)
8.110	XVI.1		479 [M+H]+	0.83 (D)
8.111	XVI.6		452 [M+H]+	1.24 (E)

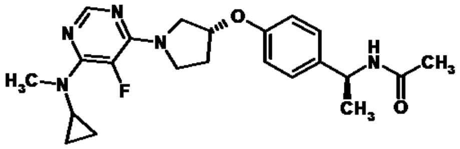
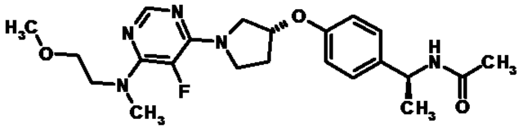
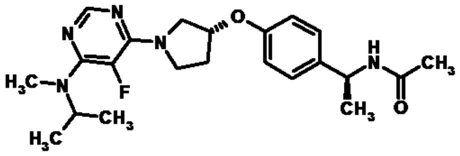
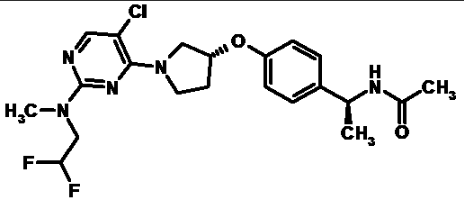
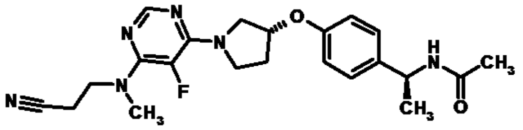
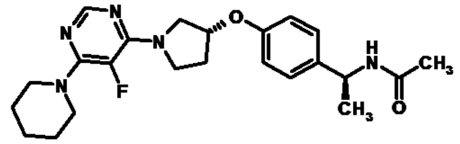
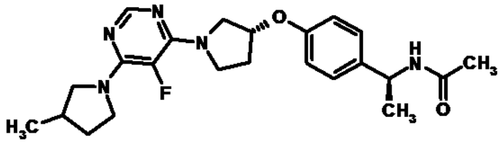
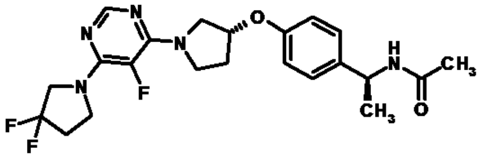
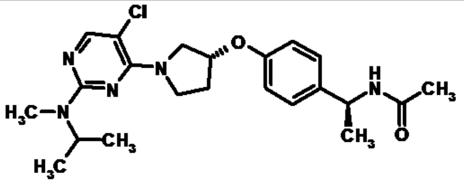
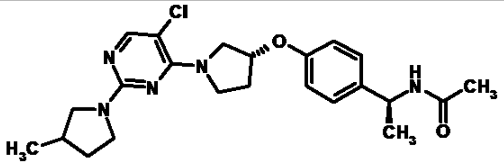
【０２５０】

8.112	XVI.6		444 [M+H]+	1.23 (E)
8.113	XVI.6		456 [M+H]+	1.19 (E)
8.114	XVI.6		466 [M+H]+	1.25 (E)
8.115	XVI.6		454 [M+H]+	0.92 (H)
8.116	XVI.6		457 [M+H]+	0.86 (H)
8.117	XVI.6		446 [M+H]+	1.14 (E)
8.118	XVI.10		388 [M+H]+	0.77 (H)
8.119	XVI.10		428 [M+H]+	0.90 (H)
8.120	XVI.10		402 [M+H]+	0.82 (H)
8.121	XVI.10		414 [M+H]+	0.84 (H)
8.122	XVI.10		458 [M+H]+	0.69 (D)

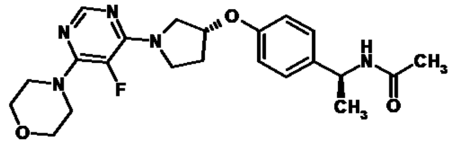
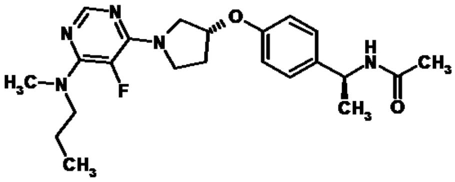
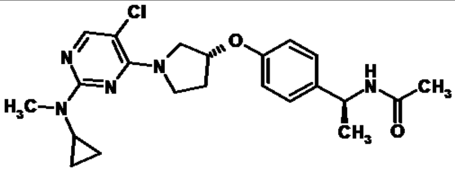
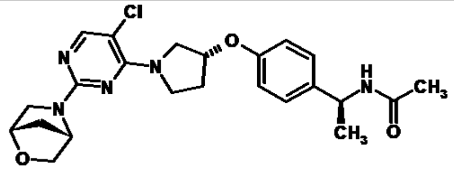
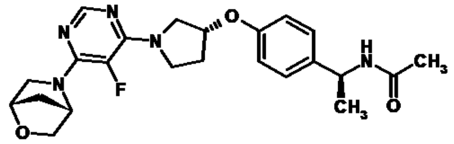
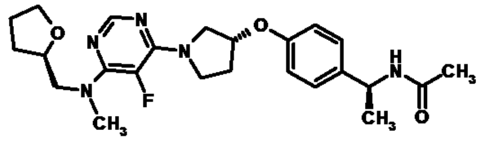
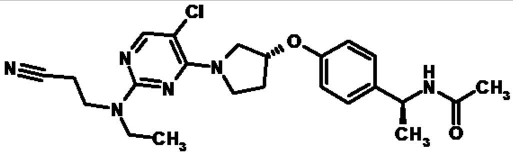
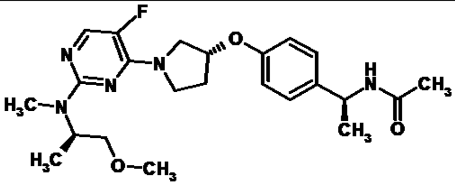
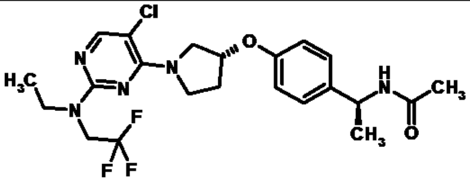
【０２５１】

8.123	XVI.10		432 [M+H]+	0.72 (H)
8.124	XVI.9		458 [M+H]+	0.81 (Q)
8.125	XVI.10		442 [M+H]+	0.85 (Q)
8.126	XVI.9		444 [M+H]+	0.77 (Q)
8.127	XVI.9		444 [M+H]+	0.77 (Q)
8.128	XVI.9		466 [M+H]+	0.76 (Q)
8.129	XVI.10		414 [M+H]+	0.72 (Q)
8.130	XVI.9		448 [M+H]+	0.70 (Q)
8.131	XVI.9		443 [M+H]+	0.68 (Q)
8.132	XVI.10		438 [M+H]+	0.86 (Q)

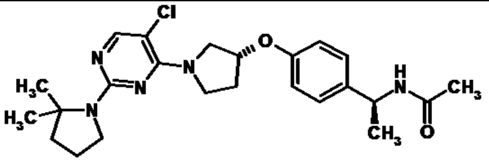
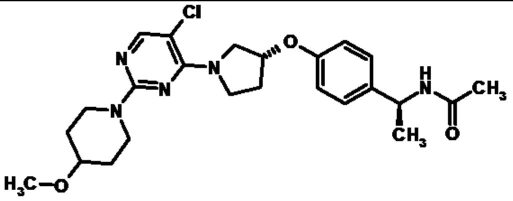
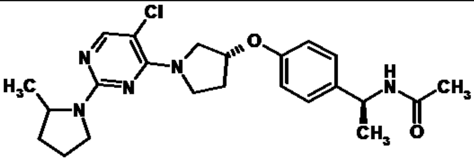
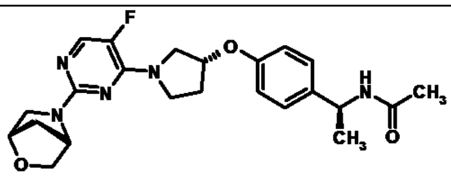
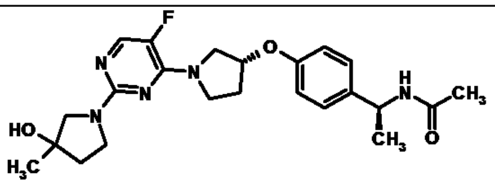
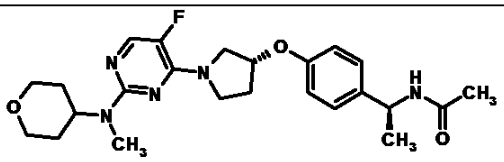
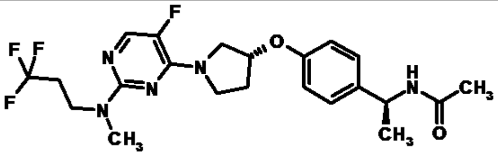
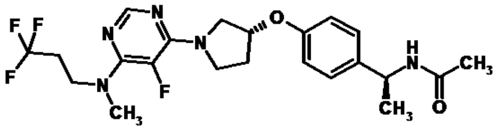
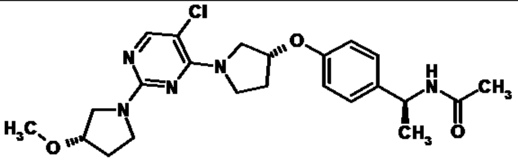
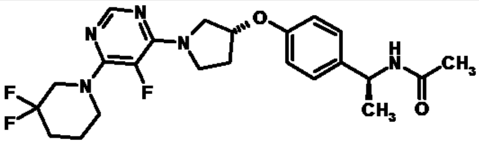
【０２５２】

8.133	XVI.10		414 [M+H]+	0.72 (Q)
8.134	XVI.10		432 [M+H]+	0.70 (Q)
8.135	XVI.10		416 [M+H]+	0.77 (Q)
8.136	XVI.9		454 [M+H]+	0.74 (Q)
8.137	XVI.10		427 [M+H]+	0.72 (Q)
8.138	XVI.10		428 [M+H]+	0.81 (Q)
8.139	XVI.10		428 [M+H]+	0.77 (Q)
8.140	XVI.10		450 [M+H]+	0.86 (Q)
8.141	XVI.9		432 [M+H]+	0.75 (Q)
8.142	XVI.9		444 [M+H]+	0.78 (Q)

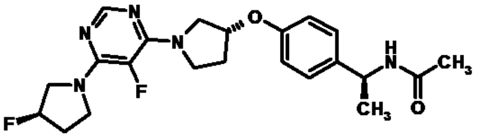
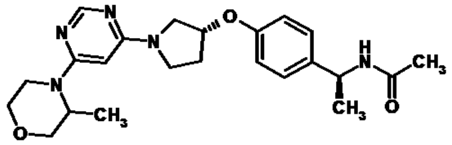
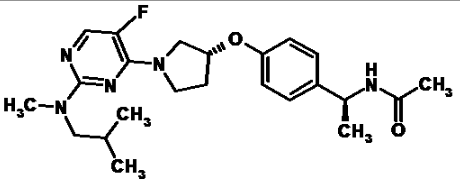
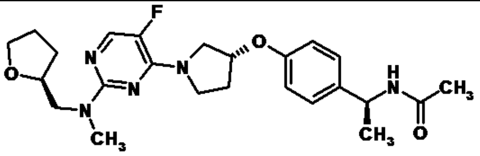
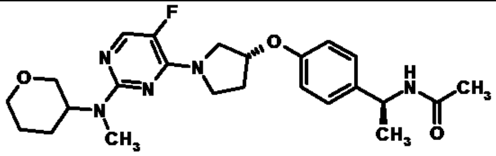
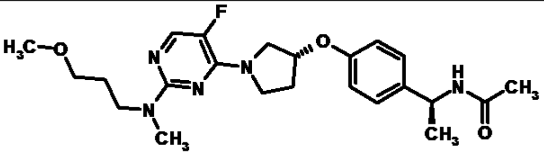
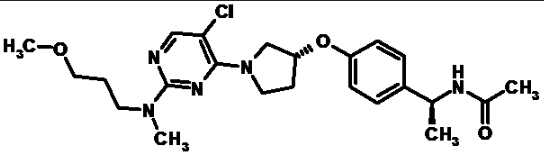
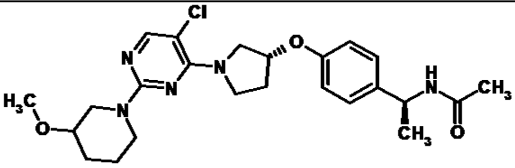
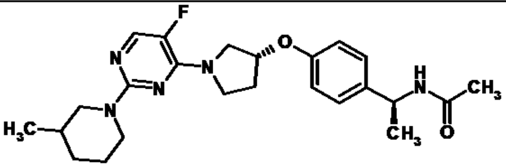
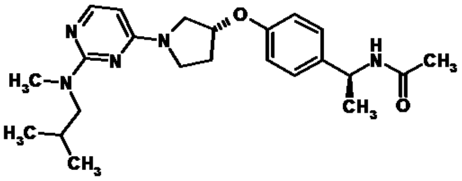
【０２５３】

8.143	XVI.10		430 [M+H]+	0.73 (Q)
8.144	XVI.10		416 [M+H]+	0.78 (Q)
8.145	XVI.9		430 [M+H]+	0.73 (Q)
8.146	XVI.9		458 [M+H]+	0.75 (O)
8.147	XVI.10		442 [M+H]+	0.74 (O)
8.148	XVI.10		458 [M+H]+	0.80 (O)
8.149	XVI.9		457 [M+H]+	0.78 (O)
8.150	XVI.5		446 [M+H]+	0.77 (O)
8.151	XVI.9		472 [M+H]+	0.89 (O)

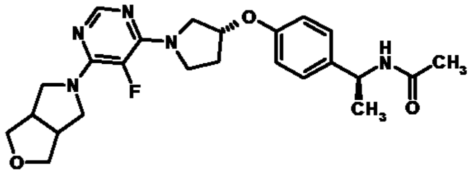
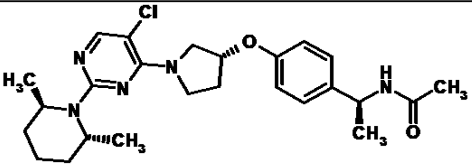
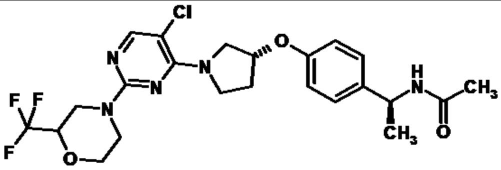
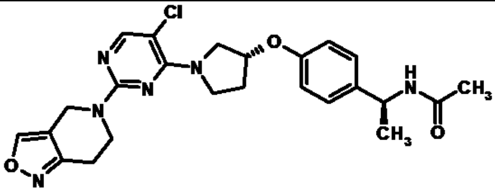
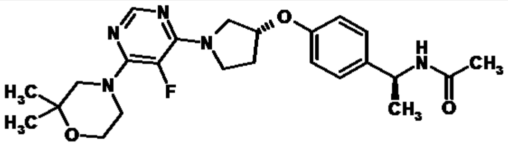
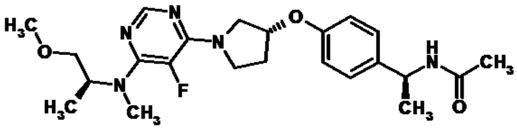
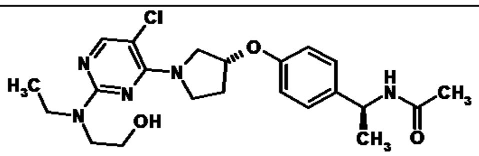
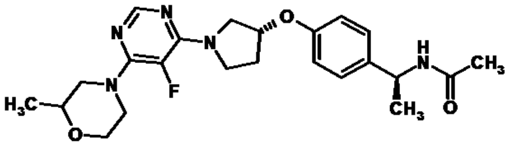
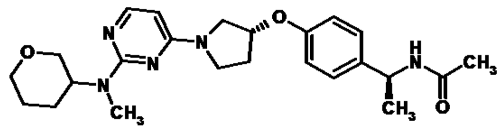
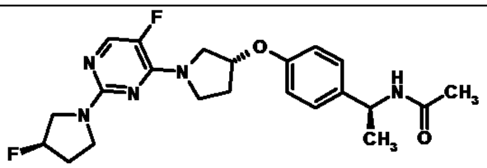
【０２５４】

8.152	XVI.9		458 [M+H]+	0.86 (O)
8.153	XVI.9		474 [M+H]+	0.80 (O)
8.154	XVI.9		444 [M+H]+	0.84 (O)
8.155	XVI.5		442 [M+H]+	0.72 (O)
8.156	XVI.5		444 [M+H]+	0.73 (O)
8.157	XVI.5		458 [M+H]+	0.75 (O)
8.158	XVI.5		470 [M+H]+	0.82 (O)
8.159	XVI.10		470 [M+H]+	0.95 (O)
8.160	XVI.9		460 [M+H]+	0.78 (O)
8.161	XVI.10		464 [M+H]+	0.99 (O)

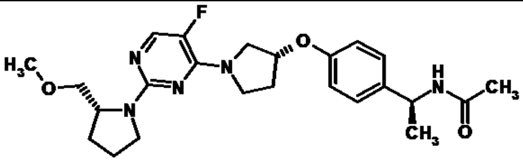
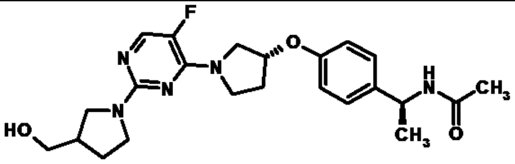
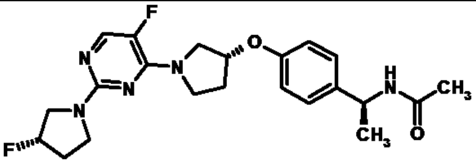
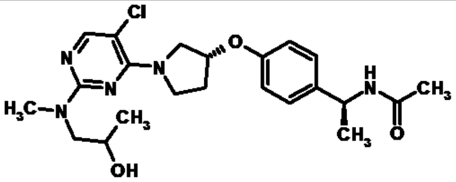
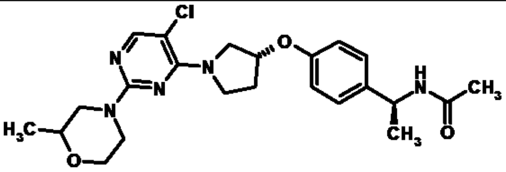
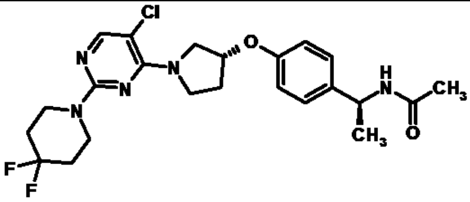
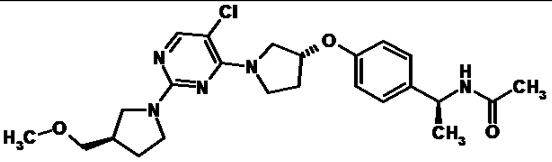
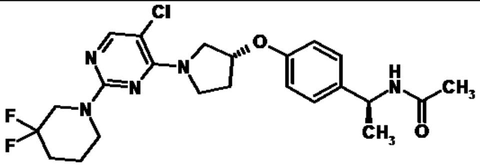
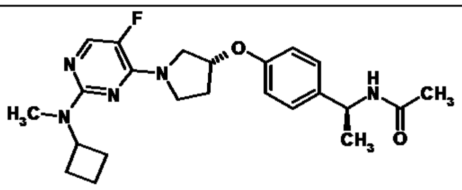
【０２５５】

8.162	XVI.10		432 [M+H]+	0.79 (O)
8.163	XVI.14		426 [M+H]+	0.75 (O)
8.164	XVI.5		430 [M+H]+	0.84 (O)
8.165	XVI.5		458 [M+H]+	0.77 (O)
8.166	XVI.5		458 [M+H]+	0.76 (O)
8.167	XVI.5		446 [M+H]+	0.77 (O)
8.168	XVI.9		462 [M+H]+	0.79 (O)
8.169	XVI.9		474 [M+H]+	0.80 (O)
8.170	XVI.5		444 [M+H]+	0.75 (O)
8.171	XVI.1		412 [M+H]+	0.84 (O)

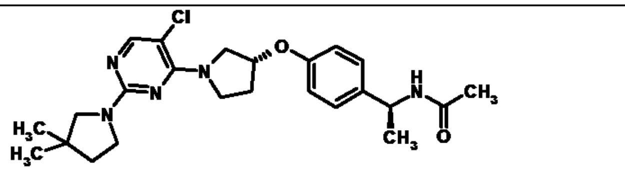
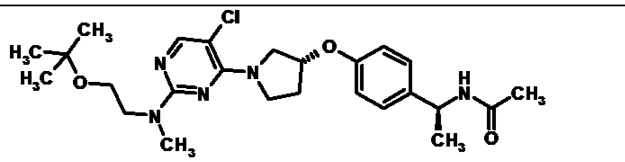
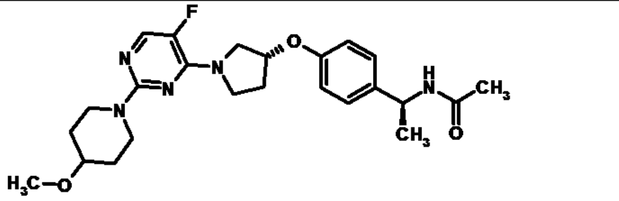
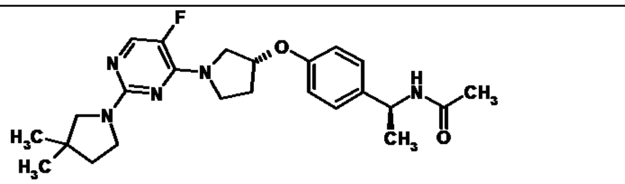
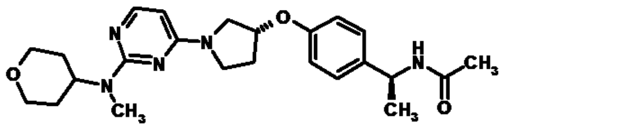
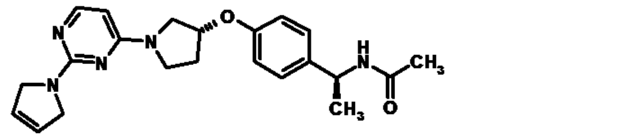
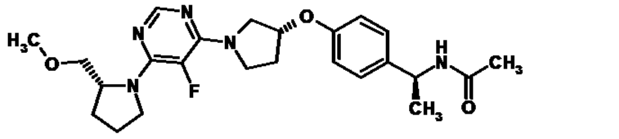
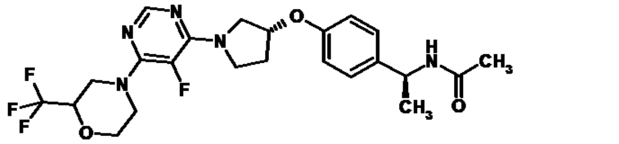
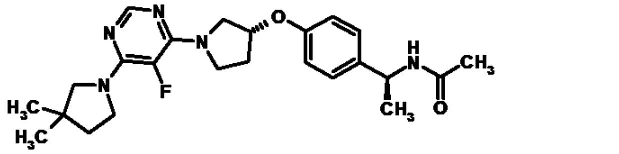
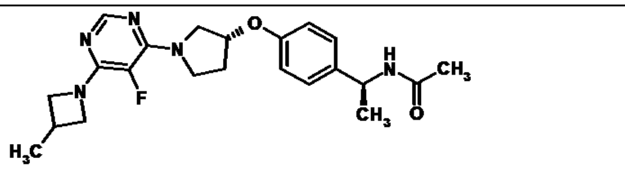
【０２５６】

8.172	XVI.10		456 [M+H]+	0.75 (O)
8.173	XVI.9		474 [M+H]+	0.80 (O)
8.174	XVI.9		514 [M+H]+	0.96 (O)
8.175	XVI.9		483 [M+H]+	0.81 (O)
8.176	XVI.10		458 [M+H]+	0.86 (O)
8.177	XVI.10		446 [M+H]+	0.81 (O)
8.178	XVI.9		448 [M+H]+	0.75 (O)
8.179	XVI.10		444 [M+H]+	0.84 (O)
8.180	XVI.1		440 [M+H]+	0.76 (O)
8.181	XVI.5		432 [M+H]+	0.77 (O)

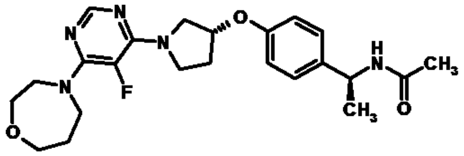
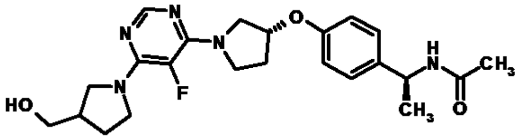
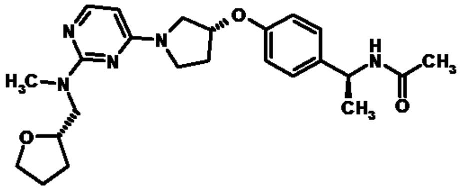
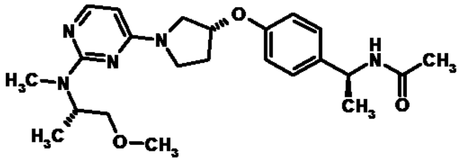
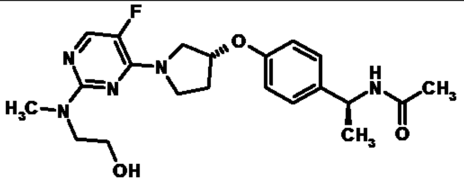
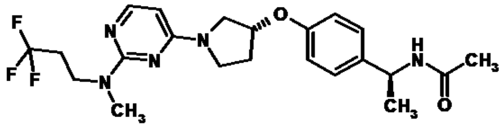
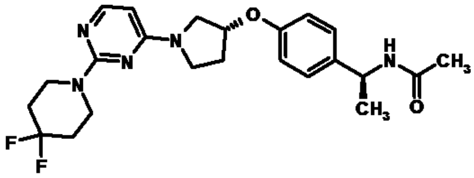
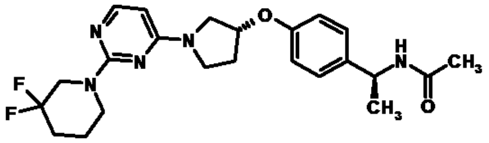
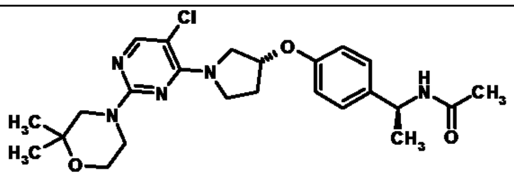
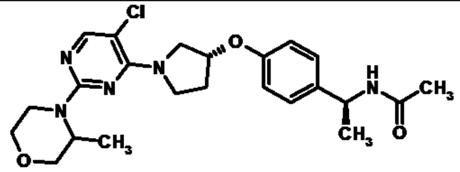
【０２５７】

8.182	XVI.5		458 $[M+H]^+$	0.79 (O)
8.183	XVI.5		444 $[M+H]^+$	0.73 (O)
8.184	XVI.5		432 $[M+H]^+$	0.77 (O)
8.185	XVI.9		448 $[M+H]^+$	0.74 (O)
8.186	XVI.9		460 $[M+H]^+$	0.79 (O)
8.187	XVI.9		480 $[M+H]^+$	0.88 (O)
8.188	XVI.9		474 $[M+H]^+$	0.82 (O)
8.189	XVI.9		480 $[M+H]^+$	0.88 (O)
8.190	XVI.5		428 $[M+H]^+$	0.82 (O)

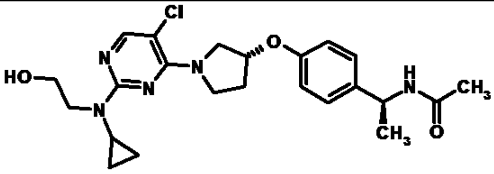
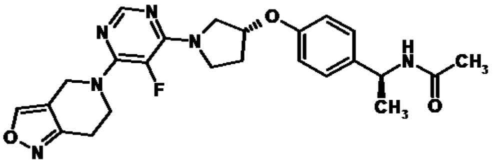
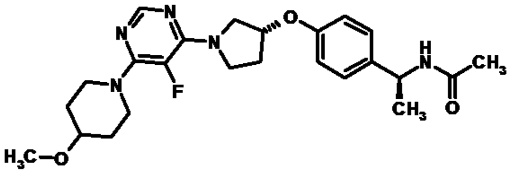
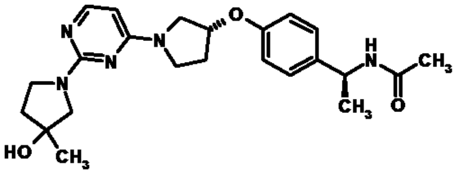
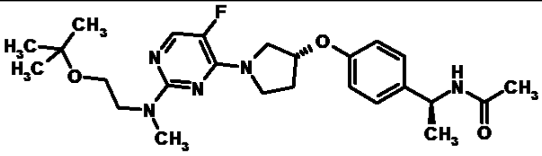
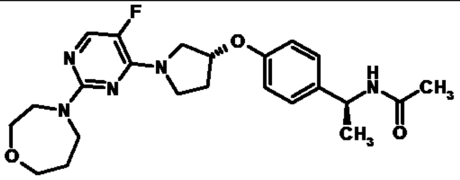
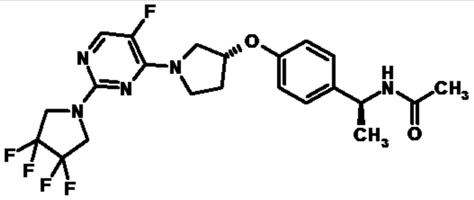
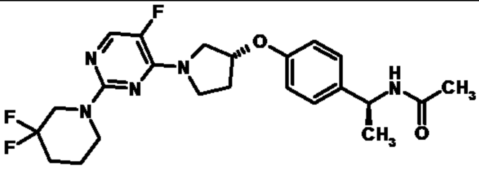
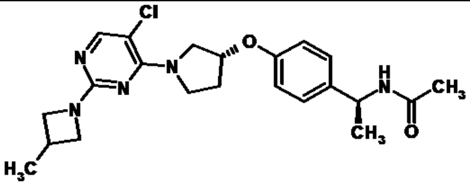
【０２５８】

8.191	XVI.9		458 [M+H]$^+$	0.88 (O)
8.192	XVI.9		490 [M+H]$^+$	0.87 (O)
8.193	XVI.5		458 [M+H]$^+$	0.77 (O)
8.194	XVI.5		442 [M+H]$^+$	0.86 (O)
8.195	XVI.1		440 [M+H]$^+$	0.75 (O)
8.196	XVI.1		394 [M+H]$^+$	0.77 (O)
8.197	XVI.10		458 [M+H]$^+$	0.82 (O)
8.198	XVI.10		498 [M+H]$^+$	1.09 (O)
8.199	XVI.10		442 [M+H]$^+$	0.88 (O)
8.200	XVI.10		414 [M+H]$^+$	0.81 (O)

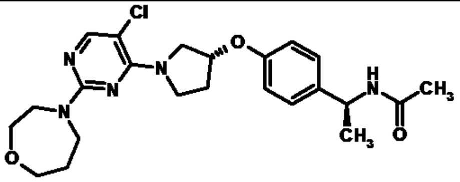
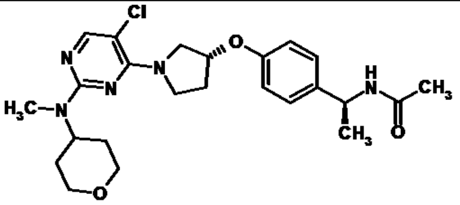
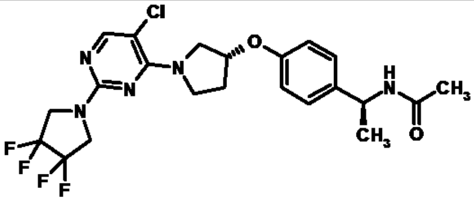
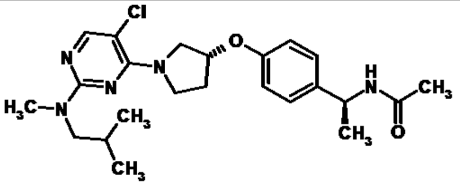
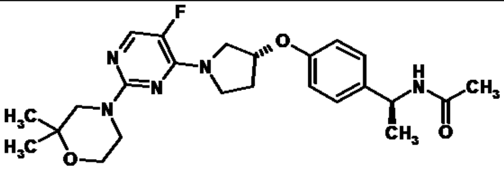
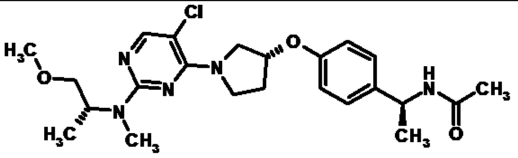
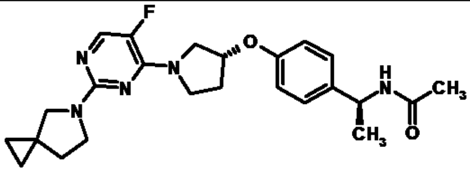
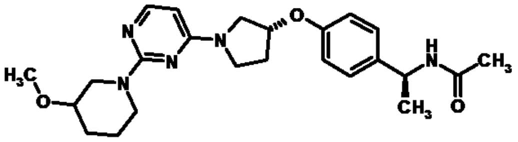
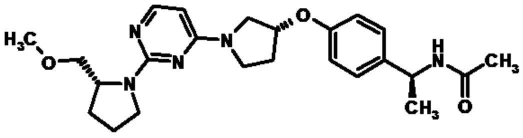
【０２５９】

8.201	XVI.10		444 [M+H]+	0.77 (O)
8.202	XVI.10		444 [M+H]+	0.71 (O)
8.203	XVI.1		440 [M+H]+	0.77 (O)
8.204	XVI.1		428 [M+H]+	0.77 (O)
8.205	XVI.5		418 [M+H]+	0.70 (O)
8.206	XVI.1		452 [M+H]+	0.82 (O)
8.207	XVI.1		446 [M+H]+	0.81 (O)
8.208	XVI.1		446 [M+H]+	0.80 (O)
8.209	XVI.9		474 [M+H]+	0.81 (O)
8.210	XVI.9		460 [M+H]+	0.78 (O)

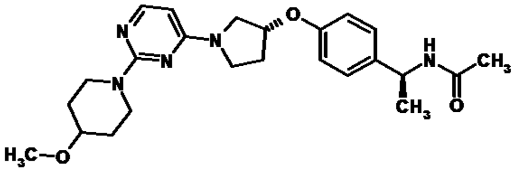
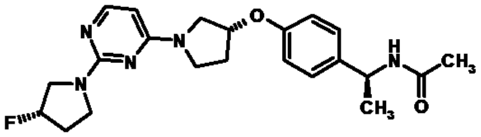
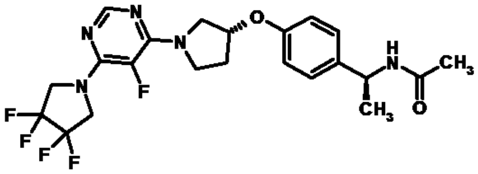
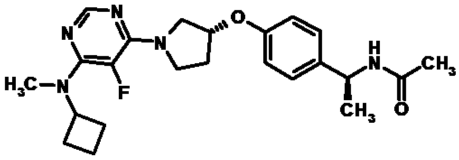
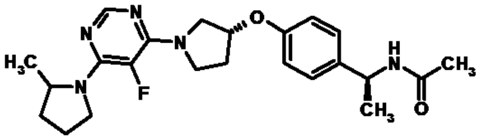
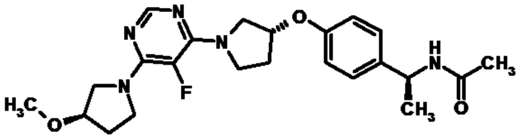
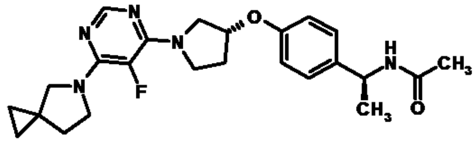
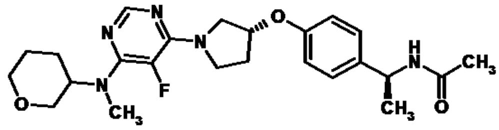
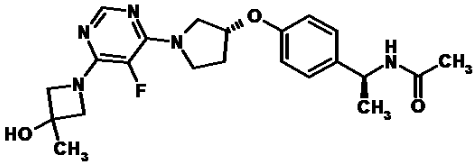
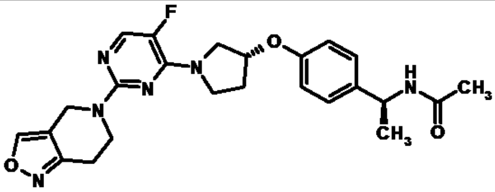
【0260】

8.211	XVI.9		460 [M+H]$^+$	0.74 (O)
8.212	XVI.10		467 [M+H]$^+$	0.87 (O)
8.213	XVI.10		458 [M+H]$^+$	0.82 (O)
8.214	XVI.1		426 [M+H]$^+$	0.72 (O)
8.215	XVI.5		474 [M+H]$^+$	0.85 (O)
8.216	XVI.5		444 [M+H]$^+$	0.74 (O)
8.217	XVI.5		486 [M+H]$^+$	0.97 (O)
8.218	XVI.5		464 [M+H]$^+$	0.82 (O)
8.219	XVI.9		430 [M+H]$^+$	0.82 (O)

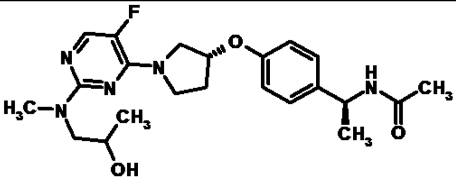
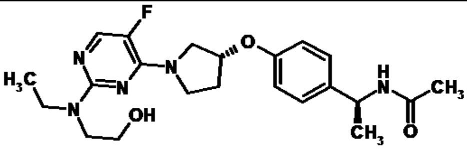
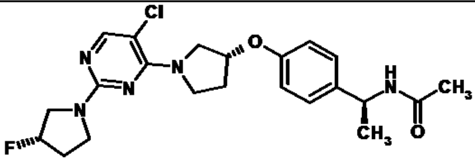
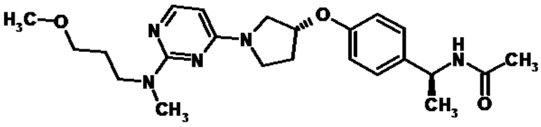
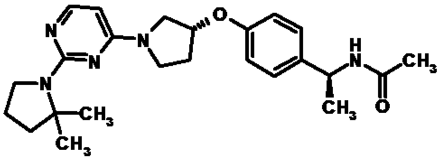
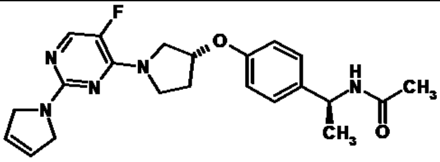
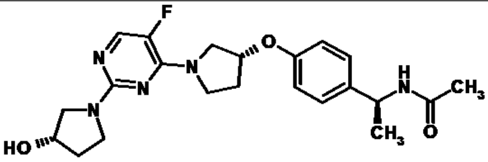
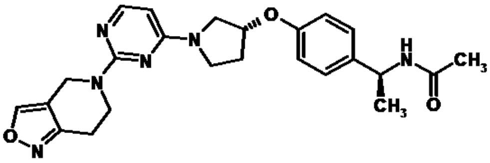
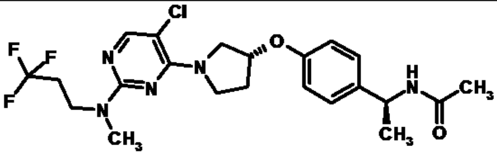
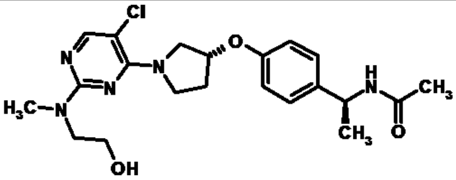
【０２６１】

8.220	XVI.9		460 $[M+H]^+$	0.76 (O)
8.221	XVI.9		474 $[M+H]^+$	0.77 (O)
8.222	XVI.9		502 $[M+H]^+$	1.14 (O)
8.223	XVI.9		446 $[M+H]^+$	0.86 (O)
8.224	XVI.5		458 $[M+H]^+$	0.78 (O)
8.225	XVI.9		462 $[M+H]^+$	0.80 (O)
8.226	XVI.5		440 $[M+H]^+$	0.84 (O)
8.227	XVI.1		440 $[M+H]^+$	0.77 (O)
8.228	XVI.1		440 $[M+H]^+$	0.79 (O)

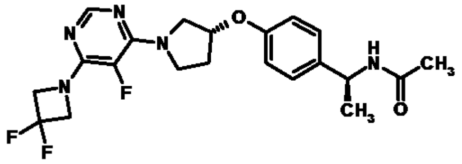
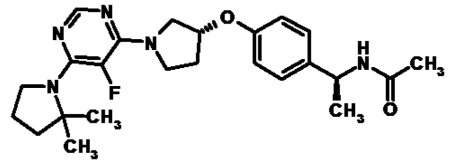
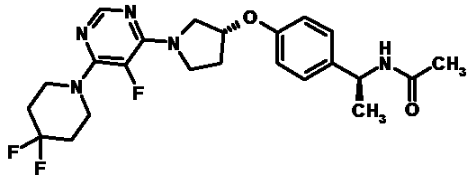
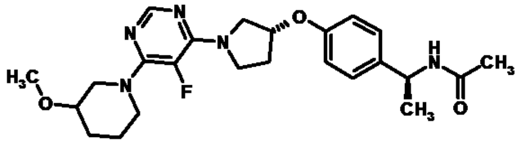
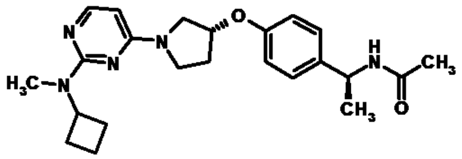
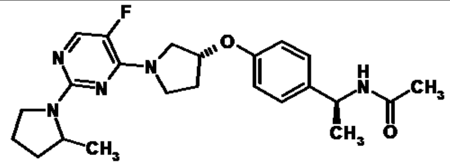
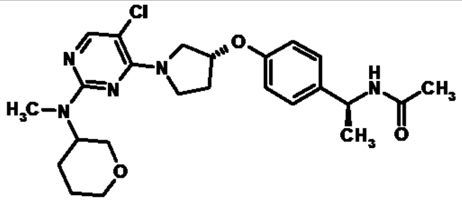
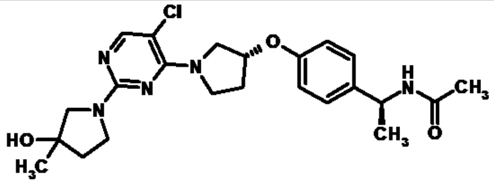
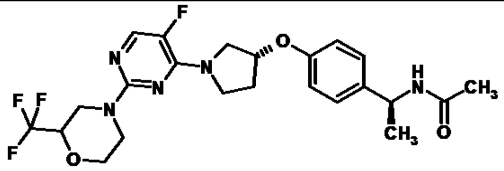
【０２６２】

8.229	XVI.1		440 $[M+H]^+$	0.77 (O)
8.230	XVI.1		414 $[M+H]^+$	0.77 (O)
8.231	XVI.10		486 $[M+H]^+$	1.19 (O)
8.232	XVI.10		428 $[M+H]^+$	0.88 (O)
8.233	XVI.10		428 $[M+H]^+$	0.83 (O)
8.234	XVI.10		444 $[M+H]^+$	0.77 (O)
8.235	XVI.10		440 $[M+H]^+$	0.86 (O)
8.236	XVI.10		458 $[M+H]^+$	0.81 (O)
8.237	XVI.10		430 $[M+H]^+$	0.72 (O)
8.238	XVI.5		467 $[M+H]^+$	0.76 (O)

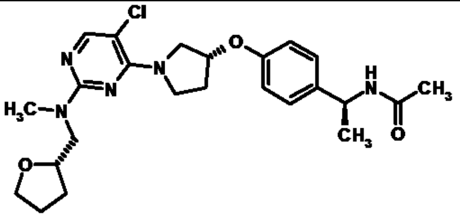
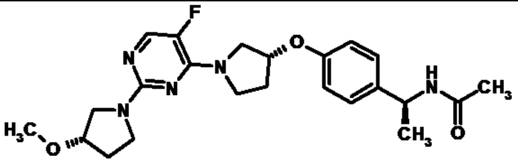
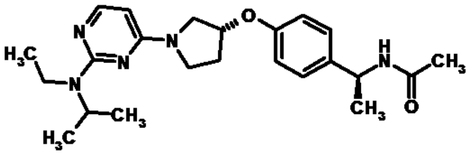
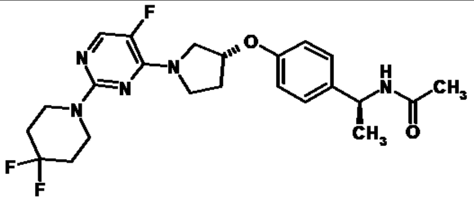
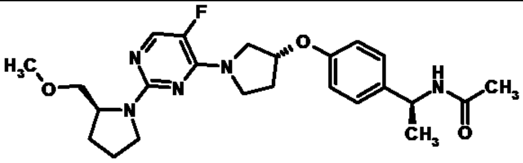
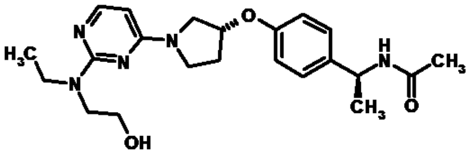
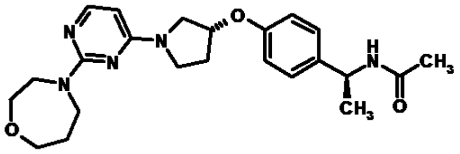
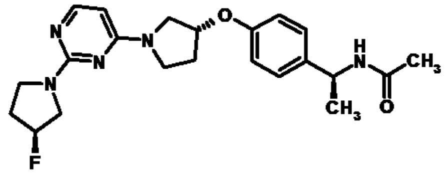
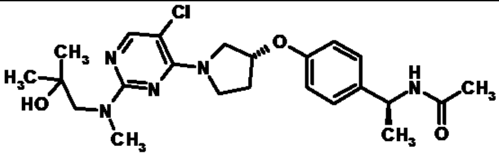
【０２６３】

8.239	XVI.5		432 [M+H]+	0.72 (O)
8.240	XVI.5		432 [M+H]+	0.73 (O)
8.241	XVI.9		448 [M+H]+	0.79 (O)
8.242	XVI.1		428 [M+H]+	0.76 (O)
8.243	XVI.1		424 [M+H]+	0.85 (O)
8.244	XVI.5		412 [M+H]+	0.77 (O)
8.245	XVI.5		430 [M+H]+	0.71 (O)
8.246	XVI.1		449 [M+H]+	0.75 (O)
8.247	XVI.9		486 [M+H]+	0.85 (O)
8.248	XVI.9		434 [M+H]+	0.72 (O)

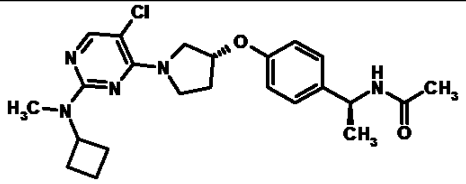
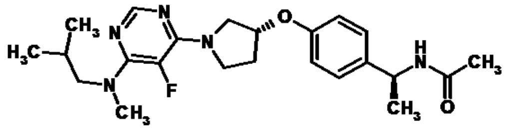
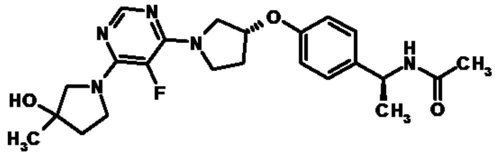
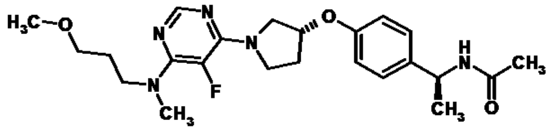
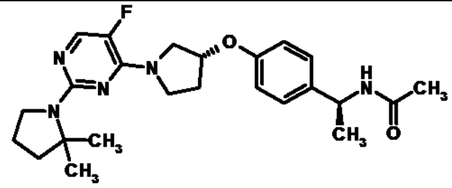
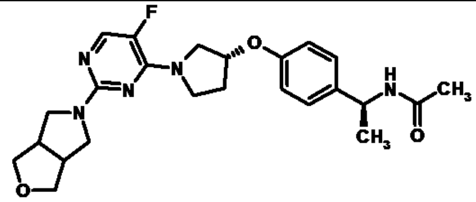
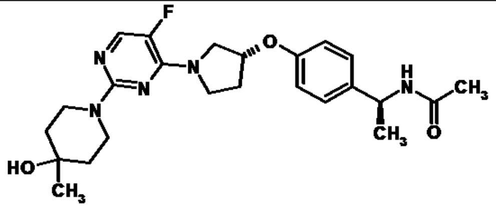
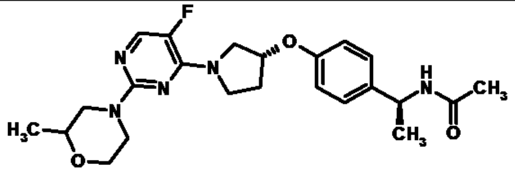
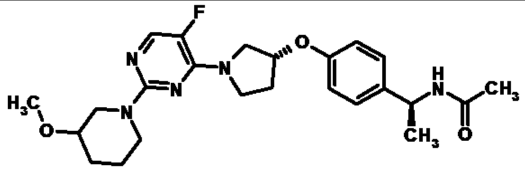
【０２６４】

8.249	XVI.10		436 [M+H]+	0.96 (O)
8.250	XVI.10		442 [M+H]+	0.90 (O)
8.251	XVI.10		464 [M+H]+	0.99 (O)
8.252	XVI.10		458 [M+H]+	0.83 (O)
8.253	XVI.1		410 [M+H]+	0.83 (O)
8.254	XVI.5		428 [M+H]+	0.82 (O)
8.255	XVI.9		474 [M+H]+	0.78 (O)
8.256	XVI.9		460 [M+H]+	0.75 (O)
8.257	XVI.5		498 [M+H]+	0.86 (O)

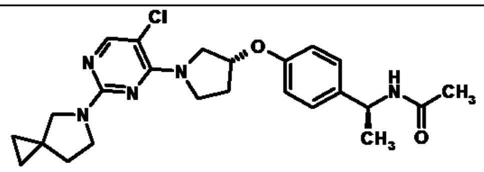
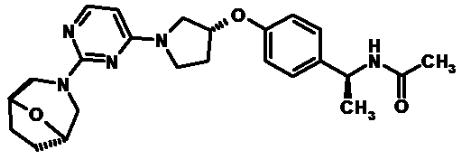
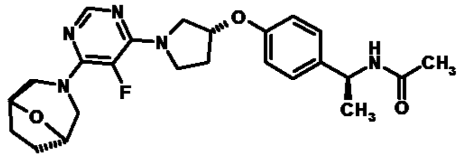
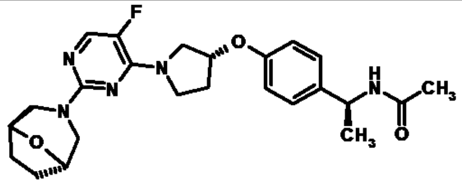
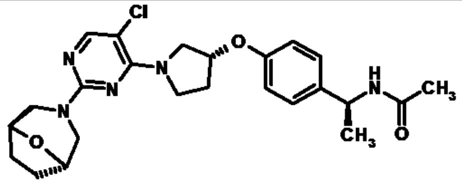
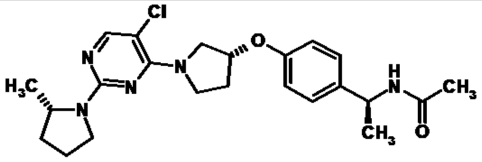
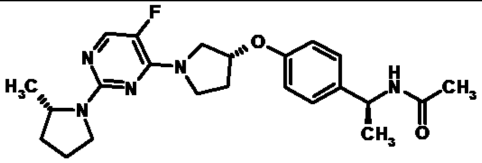
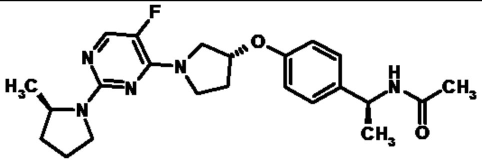
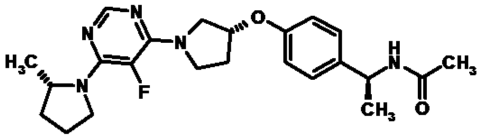
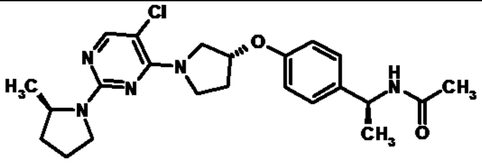
【０２６５】

8.258	XVI.9		474 [M+H]+	0.79 (O)
8.259	XVI.5		444 [M+H]+	0.76 (O)
8.260	XVI.1		412 [M+H]+	1.13 (P)
8.261	XVI.5		464 [M+H]+	0.82 (O)
8.262	XVI.5		458 [M+H]+	0.80 (O)
8.263	XVI.1		414 [M+H]+	0.72 (O)
8.264	XVI.1		426 [M+H]+	0.73 (O)
8.265	XVI.1		414 [M+H]+	0.76 (O)
8.266	XVI.9		462 [M+H]+	0.77 (O)

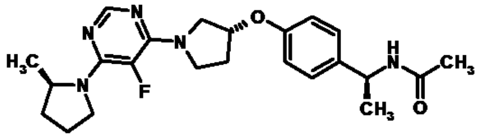
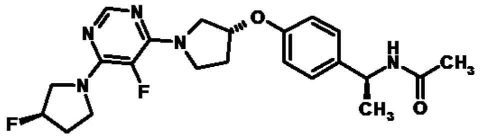
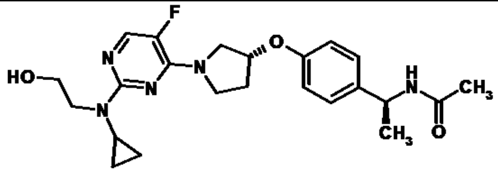
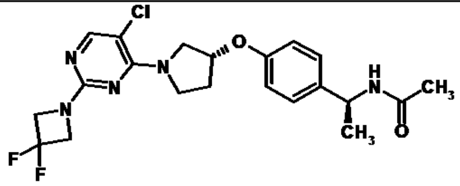
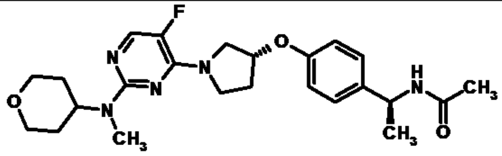
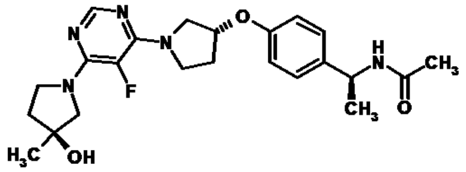
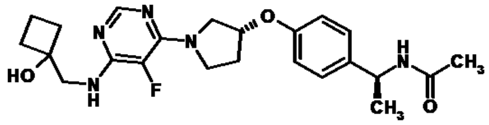
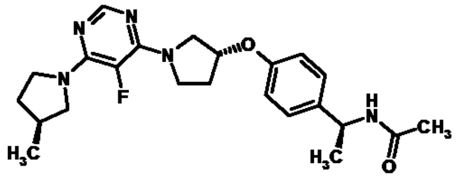
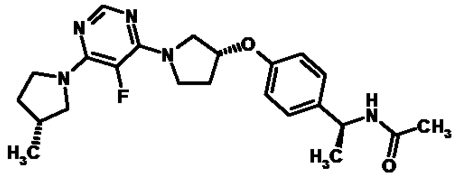
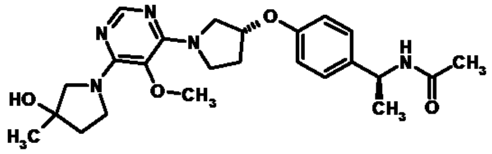
【０２６６】

8.267	XVI.9		444 [M+H]+	0.84 (O)
8.268	XVI.10		430 [M+H]+	0.90 (O)
8.269	XVI.10		444 [M+H]+	0.72 (O)
8.270	XVI.10		446 [M+H]+	0.79 (O)
8.271	XVI.5		442 [M+H]+	0.84 (O)
8.272	XVI.5		456 [M+H]+	0.74 (O)
8.273	XVI.5		458 [M+H]+	0.74 (O)
8.274	XVI.5		444 [M+H]+	0.76 (O)
8.275	XVI.5		458 [M+H]+	0.78 (O)

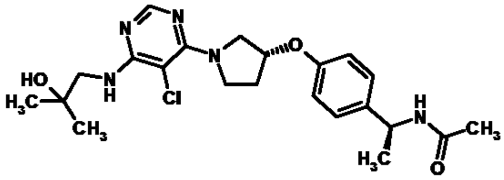
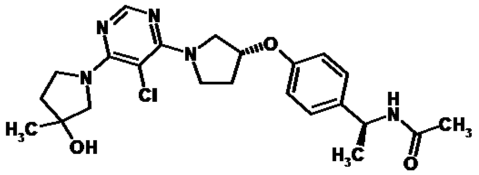
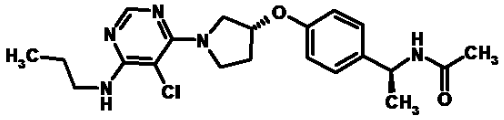
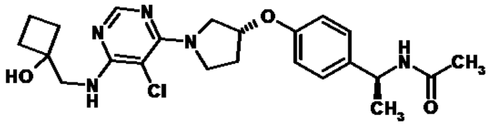
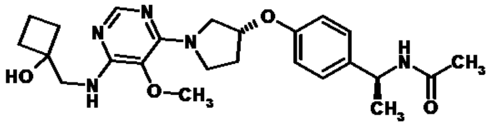
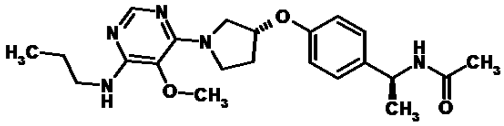
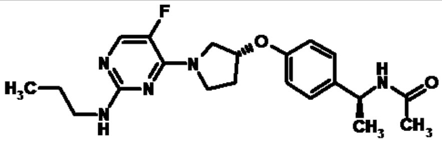
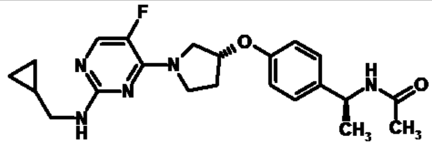
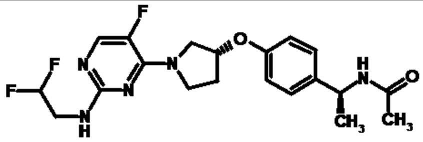
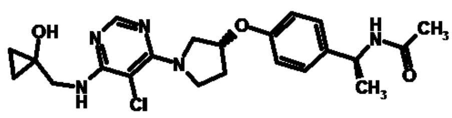
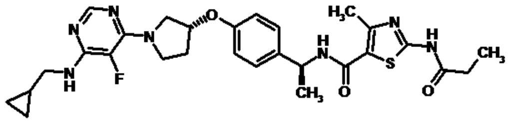
【０２６７】

8.276	XVI.9		456 [M+H]$^+$	0.86 (O)
8.277	XVI.1		438 [M+H]$^+$	0.75 (O)
8.278	XVI.10		456 [M+H]$^+$	0.82 (O)
8.279	XVI.5		456 [M+H]$^+$	0.75 (O)
8.280	XVI.9		472 [M+H]$^+$	0.78 (O)
8.281	XVI.9		444 [M+H]$^+$	0.98 (H)
8.282	XVI.5		428 [M+H]$^+$	0.94 (H)
8.283	XVI.5		428 [M+H]$^+$	0.94 (H)
8.284	XVI.10		428 [M+H]$^+$	0.91 (H)
8.285	XVI.9		444 [M+H]$^+$	1.24 (P)

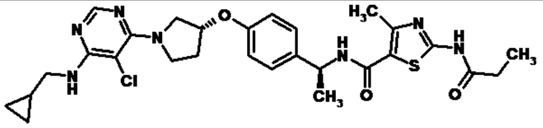
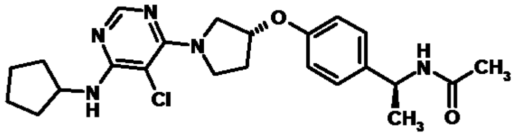
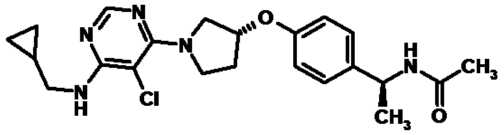
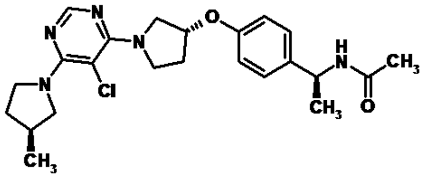
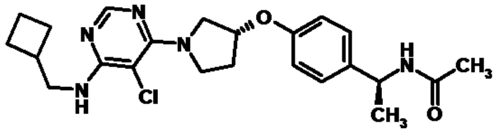
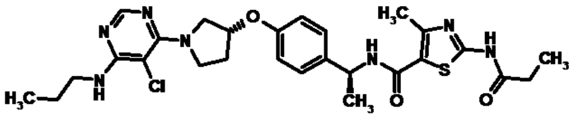
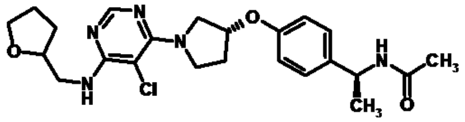
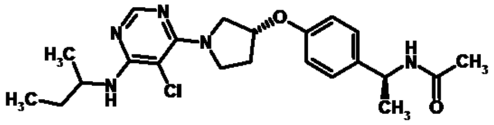
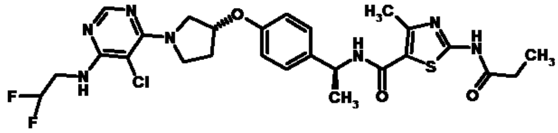
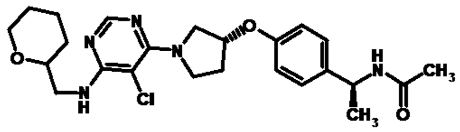
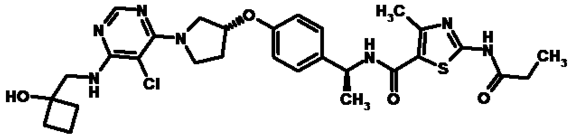
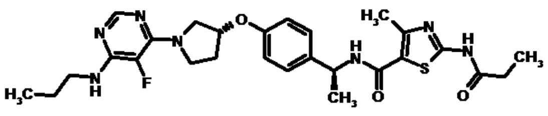
【０２６８】

8.286	XVI.10		428 [M+H]+	0.90 (H)
8.287	XVI.10		432 [M+H]+	1.20 (R)
8.288	XVI.5		444 [M+H]+	1.12 (R)
8.289	XVI.9		452 [M+H]+	1.25 (R)
8.290	XVI.5		458 [M+H]+	1.19 (R)
8.291	XVI.10		444 [M+H]+	0.72 (O)
8.292	XVI.10		444 [M+H]+	0.36 (S)
8.293	XVI.10		428 [M+H]+	0.91 (H)
8.294	XVI.10		428 [M+H]+	0.91 (H)
8.295	XVI.16		456 [M+H]+	0.55 (U)

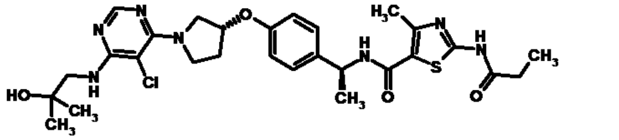
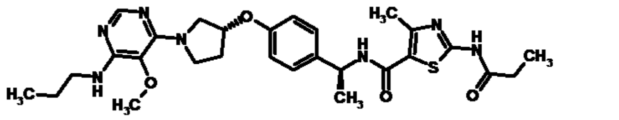
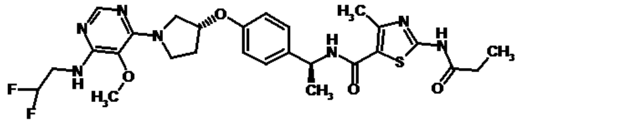
【０２６９】

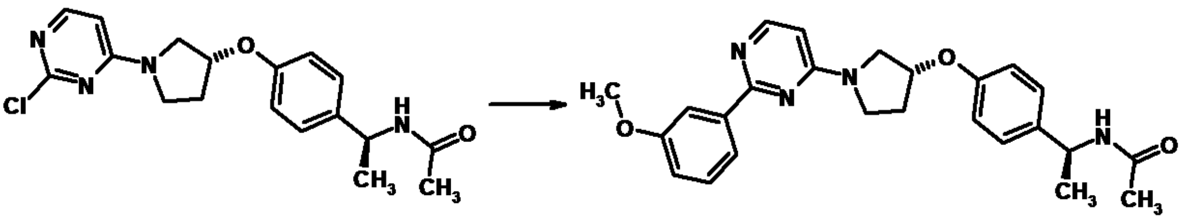
8.296	XVI.6		448 $[M+H]^+$	0.36 (S)
8.297	XVI.6		460 $[M+H]^+$	0.37 S)
8.298	XVI.6		418 $[M+H]^+$	0.40 (S)
8.299	XVI.6		460 $[M+H]^+$	0.38 (S)
8.300	XVI.16		456 $[M+H]^+$	0.36 (S)
8.301	XVI.16		414 $[M+H]^+$	0.71 (Q)
8.302	XVI.19		402 $[M+H]^+$	0.95 (I)
8.303	XVI.19		414 $[M+H]^+$	0.86 (I)
8.304	XVI.19		424 $[M+H]^+$	0.81 (I)
8.305	XVI.6		446 $[M+H]^+$	0.75 (D)
8.306	XVI.22		569 $[M+H]^+$	0.67 (W)

【０２７０】

8.307	XVI.18		584 $[M+H]^+$	0.71 (W)
8.308	XVI.6		444 $[M+H]^+$	0.46 (S)
8.309	XVI.6		430 $[M+H]^+$	0.43 (S)
8.310	XVI.6		444 $[M+H]^+$	0.84 (U)
8.311	XVI.6		444 $[M+H]^+$	0.67 (W)
8.312	XVI.18		572 $[M+H]^+$	0.69 (W)
8.313	XVI.6		460 $[M+H]^+$	0.41 (S)
8.314	XVI.6		432 $[M+H]^+$	0.45 (S)
8.315	XVI.18		594 $[M+H]^+$	0.76 (W)
8.316	XVI.6		474 $[M+H]^+$	0.45 (S)
8.317	XVI.18		615 $[M+H]^+$	0.67 (W)
8.318	XVI.22		556 $[M+H]^+$	0.83 (X)

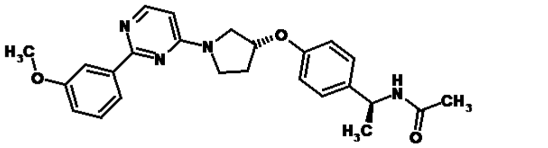
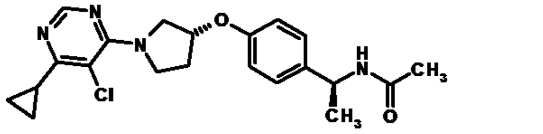
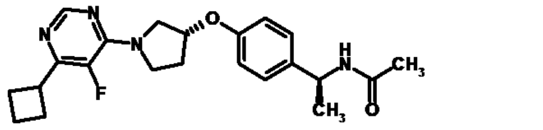
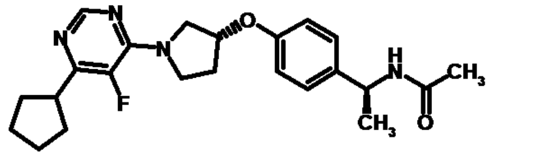
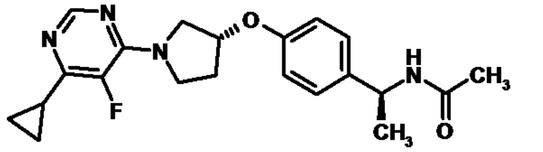
【０２７１】

8.319	XVI.18		603 [M+H]$^+$	0.65 (W)
8.320	XVI.20		568 [M+H]$^+$	0.86 (H)
8.321	XVI.20		590 [M+H]$^+$	0.84 (D)

【０２７２】
実施例９
<u>実施例 9.1 (一般経路)</u>
N-((S)-1-(4-((R)-1-(2-(3-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル) エチル)アセトアミド
【化１２３】


【０２７３】
トルエン4 mL中の生成物 XVI.1 70.0 mg (0.19 ミリモル) に水0.2 mL、トリシクロヘキシルホスフィン5.93 mg (0.02 ミリモル) 、K_3PO_4 144 mg (0.68 ミリモル) 及び3-メトキシフェニルボロン酸 88.4 mg (0.58 ミリモル) を添加し、その混合物を充分に脱気する。次いで酢酸パラジウム (II) 6.53 mg (0.03 ミリモル) を添加し、得られる混合物を100 ℃で一夜撹拌する。その後にその反応混合物を濾過する。少量のMeOH及びDMF を添加し、その混合物をHPLC (MeOH/H_2O/NH_3) により精製する。
$C_{25}H_{28}N_4O_3$ (M= 432.5 g/mol)
ESI-MS: 433 [M+H]$^+$
R_t (HPLC):0.97分 (方法 B)
実施例 9.1と同様にして下記の化合物を調製する。
実施例 9.2につき、反応をジオキサン中で触媒としての$PdCl_2$(dppf) を用いて行なう。
実施例9.3-9.4 につき、反応をTHF 中で行なう。使用した触媒は$PdCl_2$(dppf) であり、反応条件は60℃で2.5 時間である。
【０２７４】

【化１２４】

実施例	出発物質	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
9.1	XVI.1		433 [M+H]$^+$	0.97 (B)
9.2	XVI.6 + シクロプロピルボロン酸		401 [M+H]$^+$	0.78 (Q)
9.3	XVI.10 + ブロモ(シクロブチル)亜鉛		399 [M+H]$^+$	0.89 H)
9.4	XVI.10 + ブロモ(シクロペンチル)亜鉛		413 [M+H]$^+$	0.93 (H)
9.5	XVI.10 + シクロプロピル−ボロン酸		385 [M+H]$^+$	0.72 (Z)

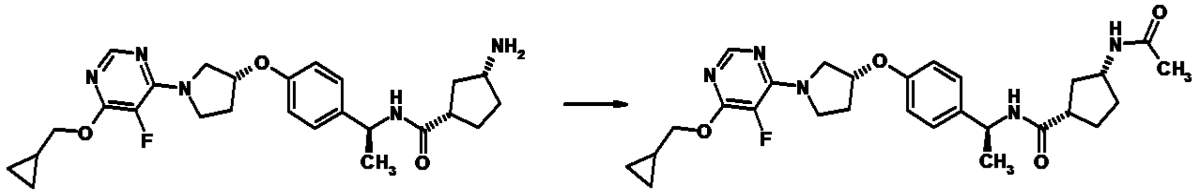
【０２７５】

実施例10

実施例 10.1 (一般経路)

(1S,3R)-3-アセトアミド-N-((S)-1-(4-((R)-1-(6-(シクロプロピルメトキシ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イルオキシ)フェニル)エチル)シクロペンタンカルボキサミド

【化１２５】



【０２７６】

DCM 2 mL中のアミンXXI 70.0 mg (0.15 ミリモル) 及びDIPEA 49.5 μL (0.29 ミリモル) に塩化アセチル11.4 mg (0.15 ミリモル) を添加し、その混合物を室温で１時間攪拌する。得られる混合物をHPLC (ACN/H_2O/TFA)により直接精製する。

$C_{28}H_{36}FN_5O_4$(M= 525.6 g/モル)

ESI-MS:526 [M+H]$^+$

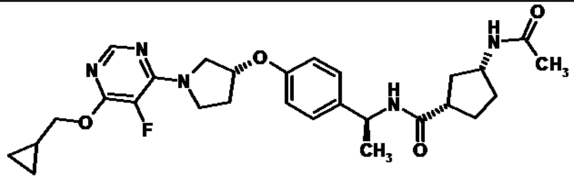
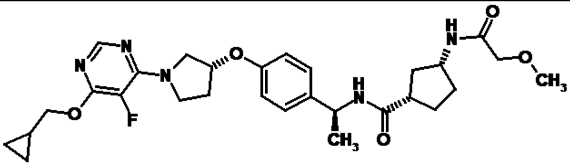
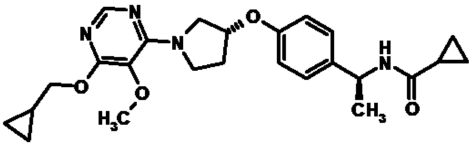
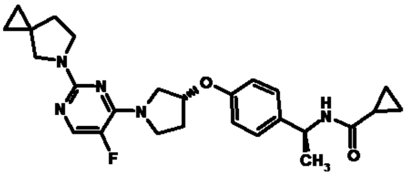
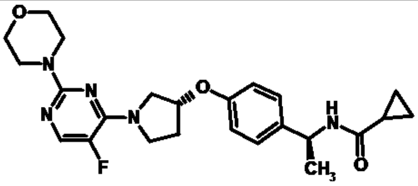
R_t (HPLC):1.34分 (方法 E)

実施例10.1と同様にして下記の化合物を調製する。

実施例10.3 - 10.5 につき、THF を溶媒として使用する。

【０２７７】

【化１２６】

実施例	出発物質	構造	質量スペクトル結果	HPLC保持時間(方法)
10.1	XXI + 塩化アセチル		526 [M+H]+	1.34 (E)
10.2	XXI + メトキシ-塩化アセチル		556 [M+H]+	1.35 (E)
10.3	XX.2 + シクロプロパン-カルボニルクロリド		453 [M+H]+	0.83 (W)
10.4	XIX.5 + シクロプロパン-カルボニルクロリド		46 [M+H]+	0.45 (S)
10.5	XIX.6 + シクロプロパン-カルボニル		456 [M+H]+	0.71 (U)

【０２７８】
分析HPLC方法
【表５】
方法 A

時間 (分)	水、容量% (0.2% のNH_3を含む)	MeOH、容量%
0.00	95	5
0.20	95	5
2.20	5	95
2.30	5	95
2.40	0	100
2.60	0	100

分析カラム: エクスブリッジ C18 (ウォーターズ); 2.5 µm; 3.0 x 30 mm;
カラム温度: 40℃; 流量: 1.3 ml/分;

【０２７９】

【表６】

方法 B

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	MeOH、容量%
0.00	95	5
0.05	95	5
1.40	0	100
1.80	0	100

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 3.0 x 30 mm; カラム温度: 60℃; 流量: 2.2 ml/分

【０２８０】

【表７】

方法 C

時間 (分)	水、容量% (0.1 % のNH_3を含む)	MeOH、容量%
0.00	95	5
0.05	95	5
1.40	0	100
1.80	0	100

分析カラム: エクスブリッジ C18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 3.0 x 30 mm; カラム温度: 60℃; 流量: 2.2 ml/分

【０２８１】

【表８】

方法 D

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	ACN、容量%	流量 [ml/分]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3
1.40	0	100	3

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 3.0 x 30 mm; カラム温度: 60℃

【０２８２】

【表９】

方法 E

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	MeOH、容量%
0.00	95	5
0.05	95	5
1.40	0	100
1.80	0	100

分析カラム: ステーブルボンド C18 (ウォーターズ) 1.8 μm; 3.0 x 30mm; カラム温度: 60℃; 流量: 2.2 ml/分

【０２８３】

【表１０】

方法 F

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	MeOH、容量%
0.00	95	5
0.15	95	5
1.70	100	0
2.25	100	0

分析カラム: ステーブルボンド C18 (ウォーターズ) 3.5 μm; 4.6 x 30mm; カラム温度: 60℃; 流量: 4.0 ml/分

【０２８４】

【表１１】

方法 G

時間 (分)	水、容量% (0.1 % のNH_3を含む)	MeOH、容量%	流量 [ml/分]
0.00	95	5	2.2
0.30	95	5	2.2
1.50	0	100	2.2
1.55	0	100	2.9
1.70	0	100	2.9

分析カラム: エクスブリッジ C18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 3.0 x 30 mm; カラム温度: 60℃

【０２８５】

【表１２】

方法 H

時間 (分)	水、容量% (0.1 % のNH_3を含む)	ACN、容量%	流量 [ml/分]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

分析カラム: エクスブリッジ C18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 3.0 x 30 mm; カラム温度: 60℃

【０２８６】

【表１３】

方法 I

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	ACN、容量%	流量 [ml/分]
0.00	97	3	2.2
0.20	97	3	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

分析カラム: ステーブルボンド C18 (アギレント) 1.8 μm; 3.0 x 30 mm; カラム温度: 60℃

【０２８７】
【表１４】
方法 J

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	MeOH、容量% (0.1% のTFA を含む)	流量 [ml/分]
0.00	95	5	4.0
0.15	95	5	4.0
1.70	0	100	4.0
2.25	0	100	4.0

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ) 3.5 μm; 4.6 x 30 mm;
カラム温度: 60℃

【０２８８】
【表１５】
方法 K

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	ACN、容量% (0.08 % のTFA を含む)
0.00	95.0	5.0
0.70	1.0	99.0
0.80	1.0	99.0
0.81	95.0	5.0

分析カラム: アセンチス・エクスプレスC18; 2.7 μm; 2.1 x 50mm;
カラム温度: 60℃; 流量: 1.5 ml/分;

【０２８９】
【表１６】
方法 L

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	MeOH容量%	流量 [ml/分]
0.00	95	5	1.9
0.20	95	5	1.9
1.55	0	100	1.9
1.60	0	100	2.4
1.80	0	100	2.4

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 3.0 x 30 mm;
カラム温度: 60℃

【０２９０】
【表１７】
方法 M

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	MeOH、容量%	流量 [ml/分]
0.00	95	5	1.8
0.25	95	5	1.8
1.70	0	100	1.8
1.75	0	100	2.5
1.90	0	100	2.5

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 3.0 x 30 mm;
カラム温度: 60℃

【０２９１】
【表１８】
方法 N

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	ACN、容量%	流量 [ml/分]
0.00	50	50	2.2
0.20	50	50	2.2
1.20	0	100	2.2
1.25	0	100	3.0
1.40	0	100	3.0

分析カラム: ステーブルボンドC18 (アギレント) 1.8 μm; 3.0 x 30 mm;
カラム温度: 60℃

【０２９２】
【表１９】
方法 O

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	ACN、容量%
0.00	98	2
1.50	0	100
1.80	0	100

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ) 3.5 μm; 4.6 x 30 mm;
カラム温度: 60℃; 流量: 2.5 ml/分

【０２９３】
【表２０】
方法 P

時間 (分)	水、容量% (0.1 % のNH_3を含む)	ACN、容量%
0.00	98	2
1.50	0.0	100.0
1.80	0.0	100.0

分析カラム: エクスブリッジ C18 (ウォーターズ) 3.5 μm; 4.6 x 30 mm;
カラム温度: 60℃; 流量: 2.5 ml/分

【０２９４】
【表２１】
方法 Q

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	ACN、容量%
0.00	98	2
1.50	0	100
1.80	0	100

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ) 3.5 μm; 4.6 x 30 mm;
カラム温度: 60℃; 流量: 2.5 ml/分

【０２９５】

【表２２】

方法 R

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	ACN、容量%	流量 [ml/分]
0.00	97	3	4.0
0.15	97	3	3.0
2.15	0	100	3.0
2.20	0	100	4.5
2.40	0	100	4.5

分析カラム: サンファイアーC18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 4.6 x 30 mm;
カラム温度: 60℃

【０２９６】
【表２３】

方法 S

時間 (分)	水、容量% (0.1% のTFA を含む)	ACN、容量% (0.08 % のTFA を含む)
0.00	95	5
0.75	0	100
0.85	0	100

分析カラム: サンファイアー C18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 2.1 x 50 mm;
カラム温度: 60℃; 流量: 1.5 ml/分

【０２９７】
【表２４】

方法 T

時間 (分)	水、容量% (0.1 % のNH_3を含む)	ACN、容量% (0.08 % のTFA を含む)
0.00	95	5
0.80	0.1	99.9
0.90	0.1	99.9

分析カラム: エクスブリッジ C18 (ウォーターズ) 1.7 μm; 3.0 x 30 mm;
カラム温度: 60℃; 流量: 1.5 ml/分

【０２９８】
【表２５】

方法 U

時間 (分)	水、容量% (0.1 % のNH_3を含む)	ACN、容量%
0.00	98.0	2
1.20	0	100
1.40	0	100

分析カラム: エクスブリッジC18 (ウォーターズ) 2.5 μm; 3.0 x 30 mm;
カラム温度: 60℃; 流量: 2.0 ml/分

【０２９９】

【表２６】

方法 V

時間 (分)	CO_2、容量%	EtOH、容量% (0.2% のジエチルアミンを含む)
0.00	50	50
10.00	50	50

分析カラム: ダイセル・キラルパック（登録商標）AYH, 5 μm; 4.6 x 250 mm, 流量: 4.0 ml/分

【０３００】

【表２７】

方法 W

時間 (分)	水、容量% (H2O 0.1% TFA)	ACN、容量%
0.00	98.0	2
1.20	0	100
1.40	0	100

分析カラム: サンファイアー C18_3.0x30mm, 2.5μm; カラム温度: 60℃; 流量: 2.0 ml/分

【０３０１】

【表２８】

方法 X

時間 (分)	水、容量% (H2O 0,1% NH4OH)	ACN、容量%
0.00	98.0	2
1.20	0	100
1.40	0	100

分析カラム: エクスブリッジ C18_3.0x30mm, 2.5μm
カラム温度: 60℃; 流量: 2.0 ml/分

【０３０２】

【表２９】

方法 Y

時間 (分)	水、容量% (H2O 0.1% TFA)	ACN、容量%
0.0	99.0	1
0.9	0	100
1.1	0	100

分析カラム: サンファイアー C18_3.0x30mm, 2.5μm
カラム温度: 60℃; 流量: 2.0 ml/分

【０３０３】

【表３０】

方法 Z

時間 (分)	水、容量% (H2O 0.1% TFA))	ACN、容量%
0.00	98.0	2
1.50	0	100
1.80	0	100

分析カラム: サンファイアー C18_4.6 x 30 mm, 3.5 μm
カラム温度: 60℃; 流量: 2.5 ml/分

【０３０４】

【表３１】

方法 AA

時間 (分)	水、容量% (H2O 0.1% NH4OH)	ACN、容量%
0.0	95.0	5.0
0.75	0.1	99.9
0.8	0.1	99.9
0.81	95.0	5.0
1.1	95.0	5.0

分析カラム: トリアートC18_2.0 x 30 mm, 1.9 μm
カラム温度: 60℃; 流量: 1.5 ml/分

【０３０５】

分析GC方法

方法 a

型式: GC 7890

キャリヤーガス: ヘリウム

カラム: BGB-175; 50 m; 0.25 mm ID; 0.25 μm DF (30 m及び20 mの対のカラム)

インジェクター温度: 220℃

流量: 5.0 ml/分

温度プログラム: 50℃ 0 分; 160 ℃まで3 ℃／分；00分保持

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ｃ０７Ｄ 403/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	403/04	ＣＳＰ
Ａ６１Ｋ 31/506	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	
Ｃ０７Ｄ 417/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	417/14	
Ａ６１Ｋ 31/5377	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ｃ０７Ｄ 413/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	413/14	
Ｃ０７Ｄ 403/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	403/14	
Ｃ０７Ｄ 405/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	405/14	
Ａ６１Ｋ 31/541	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/541	
Ｃ０７Ｄ 491/08	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	491/08	
Ａ６１Ｋ 31/5386	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5386	
Ｃ０７Ｄ 491/048	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	491/048	
Ｃ０７Ｄ 498/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	498/04	１０５
Ａ６１Ｋ 31/553	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/553	
Ｃ０７Ｄ 498/08	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	498/08	

(74)代理人　100093300
弁理士　浅井　賢治
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎　一夫
(74)代理人　100123777
弁理士　市川　さつき
(74)代理人　100137626
弁理士　田代　玄
(72)発明者　フレック　マルティン
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３　ベーリンガー　インゲルハイム　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング　コーポレート　パテンツ内
(72)発明者　ヘイマン　アンネカトリン
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３　ベーリンガー　インゲルハイム　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング　コーポレート　パテンツ内
(72)発明者　ハイネ　ニクラス
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３　ベーリンガー　インゲルハイム　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング　コーポレート　パテンツ内
(72)発明者　ノッセ　ベルント
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３　ベーリンガー　インゲルハイム　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング　コーポレート　パテンツ内
(72)発明者　ロート　ゲラルト　ユルゲン
ドイツ連邦共和国　５５２１６　インゲルハイム　アム　ライン　ビンガー　シュトラーセ　１７３　ベーリンガー　インゲルハイム　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング　コーポレート　パテンツ内

審査官　東　裕子

(56)参考文献　特表２００９－５２１４４８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２００９／１０５７１５（ＷＯ，Ａ１）
国際公開第２０１２／０９０２１９（ＷＯ，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ，Ａ６１Ｋ，Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）