

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2019-1806

(P2019-1806A)

(43) 公開日 平成31年1月10日(2019.1.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 233/31 (2006.01)</b>	C07C 233/31 CSP	4C033
<b>C07D 277/34 (2006.01)</b>	C07D 277/34	4C034
<b>C07D 213/69 (2006.01)</b>	C07D 213/69	4C050
<b>C07D 417/12 (2006.01)</b>	C07D 417/12	4C055
<b>C07D 241/18 (2006.01)</b>	C07D 241/18	4C056

審査請求 有 請求項の数 19 O L (全 323 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-163056 (P2018-163056)	(71) 出願人	000001926 塩野義製薬株式会社
(22) 出願日	平成30年8月31日 (2018. 8. 31)		大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
(62) 分割の表示	特願2015-542902 (P2015-542902) の分割	(74) 代理人	100113789 弁理士 杉田 健一
原出願日	平成26年10月17日 (2014. 10. 17)		
(31) 優先権主張番号	特願2013-216544 (P2013-216544)	(74) 代理人	100209598 弁理士 渡部 秀昭
(32) 優先日	平成25年10月17日 (2013. 10. 17)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	小林 尚武 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野 義製薬株式会社内
		(72) 発明者	旭 健太郎 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野 義製薬株式会社内

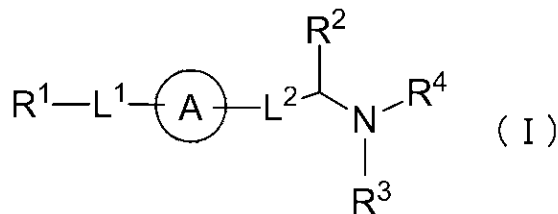
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規アルキレン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 A C C 2 阻害活性を有する新規化合物、及び上記化合物を含有する医薬組成物の提供。

【解決手段】 式 ( I ) で表される化合物又はその製薬上許容される塩。



( R <sup>1</sup> は、置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基；環 A は置換若しくは非置換の非芳香族炭素環など； - L <sup>1</sup> - は - O - ( C R <sup>6</sup> R <sup>7</sup> ) m - ； - L <sup>2</sup> - は - O - ( C R <sup>6</sup> R <sup>7</sup> ) n - など； R <sup>6</sup> 及び R <sup>7</sup> は各々独立して、H、ハロゲンなど； R <sup>2</sup> は置換若しくは非置換のアルキル； R <sup>3</sup> は H ； R <sup>4</sup> は置換若しくは非置換のアルキルカルボニルなど )

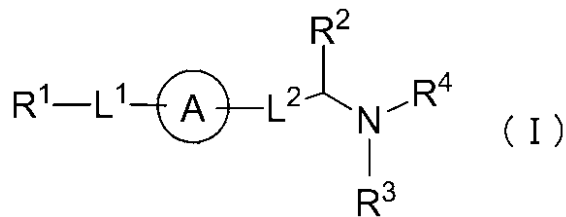
【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) :

## 【化 1】



10

(式中、

R<sup>1</sup>は、置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基、

環 A は置換若しくは非置換の非芳香族炭素環又は置換若しくは非置換の非芳香族複素環、

- L<sup>1</sup> - は - O - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub> -、- L<sup>2</sup> - は - O - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> - 又は - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> -、R<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、R<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、

20

m はそれぞれ独立して 0、1、2 又は 3 の整数、

n はそれぞれ独立して 1、2 又は 3 の整数、

R<sup>2</sup>は置換若しくは非置換のアルキル、R<sup>3</sup>は水素、

R<sup>4</sup>は置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニスルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルである。

)で示される化合物又はその製薬上許容される塩。

30

## 【請求項 2】

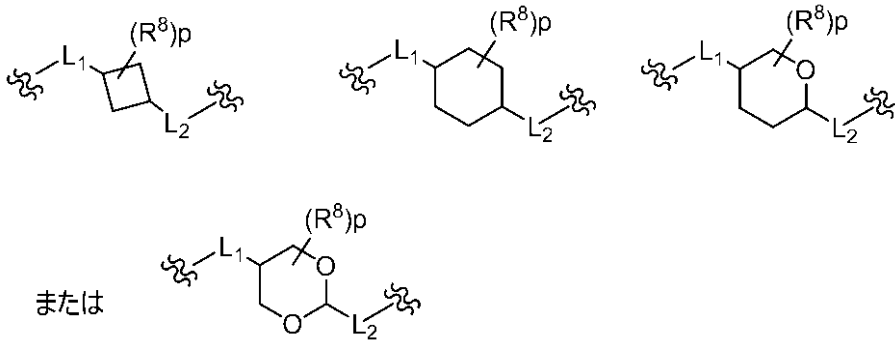
環 A が置換若しくは非置換のシクロブタン、置換若しくは非置換のシクロペンタン、置換若しくは非置換のアゼチジン、置換若しくは非置換のオキセタン、置換若しくは非置換のチエタン、置換若しくは非置換のピロリジン、置換若しくは非置換のテトラヒドロフラン、置換若しくは非置換のチオラン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のモルホリン、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラン、置換若しくは非置換のテトラヒドロチオピラン又は置換若しくは非置換のシクロヘキサンである、請求項 1 記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

40

## 【請求項 3】

環 A が

## 【化 2】



10

(式中、 $R^8$ はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキソ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換のアミノ、 $p$ は0～4の整数)で示される基である、請求項1記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

## 【請求項4】

$R^1$ が置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換のインドリル、置換若しくは非置換のインダゾリル、置換若しくは非置換のイソキノリル又は置換若しくは非置換のキノキサリニルである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

20

## 【請求項5】

$R^1$ が置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル又は置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリルである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

## 【請求項6】

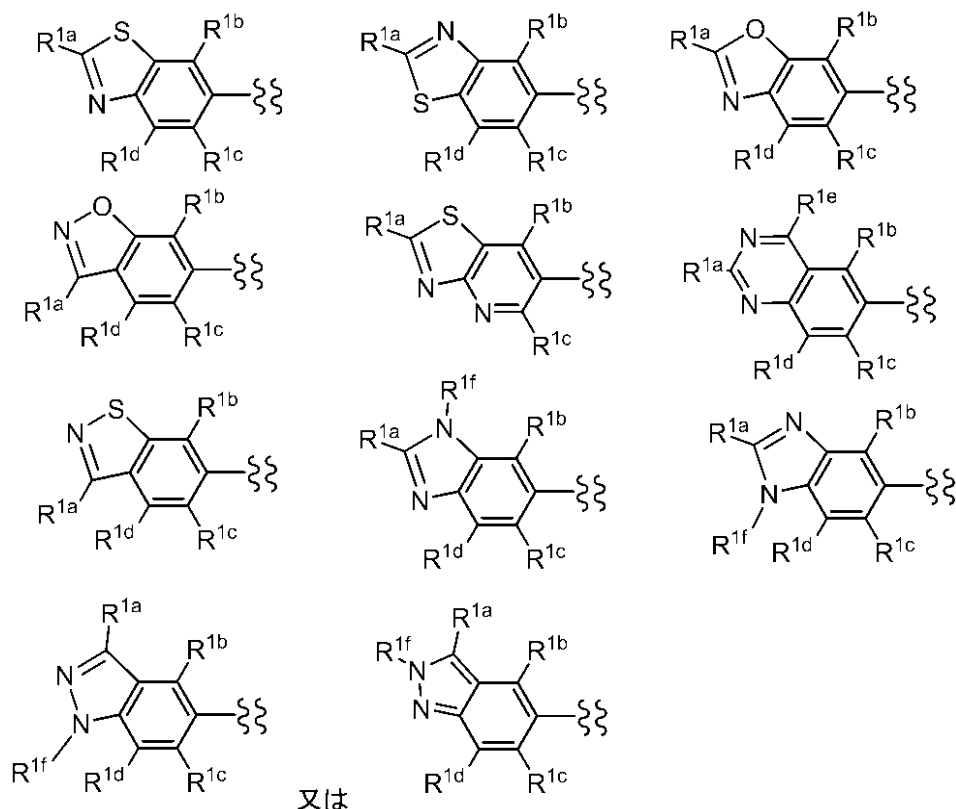
$R^1$ が置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリルである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

## 【請求項7】

$R^1$ が、

30

## 【化 3】



(式中、

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、及びR<sup>1e</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、

30

R<sup>1f</sup>は水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルである。)で示される基である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

40

## 【請求項 8】

R<sup>1a</sup>は置換もしくは非置換のアルキル又は置換もしくは非置換のアルキルオキシである、請求項 7 記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

## 【請求項 9】

R<sup>4</sup>が置換若しくは非置換のアルキルカルボニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

## 【請求項 10】

R<sup>4</sup>がメチルカルボニルである、請求項 9 記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

## 【請求項 11】

R<sup>4</sup>が置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル又は置換若しくは非置換のカルバモイルである、請求項1～8のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項12】

mが0である、請求項1～11のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項13】

-L<sup>2</sup>-が-O-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-である、請求項1～12のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項14】

nが1である、請求項1～13のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項15】

-L<sup>2</sup>-が-(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-である、請求項1～12のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

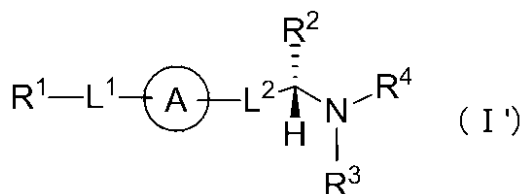
【請求項16】

nが2である、請求項15記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項17】

式(I)が

【化4】



である、請求項1～16のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【請求項18】

請求項1～17のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

【請求項19】

ACC2の関与する疾患の治療又は予防に用いる、請求項18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、アセチルCoAカルボキシラーゼ2（以下、ACC2という）阻害作用を有する化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

アセチルCoAカルボキシラーゼ（以下、ACCという）は、アセチル-CoAをカルボキシル化してマロニル-CoAに変換する酵素であり、脂肪酸の代謝に関与する。ACCには、アセチル-CoAカルボキシラーゼ1（以下、ACC1という）及びACC2の2つのアイソフォームが存在する。

ACC2は、おもに心臓や骨格筋で発現しており、ACC2によって産生されるマロニル-CoAはカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI（CPT-I）を阻害することにより脂肪酸の酸化を阻害する。

ACC2欠損マウスにおいて、心臓や骨格筋におけるマロニル-CoA量の低下により、継続的な脂肪酸の酸化が起こっており、食餌量の増加にもかかわらず、体重の減少が見られる。さらに、ACC2欠損マウスは高脂肪/高炭水化物の餌の投与によって誘発される糖尿病や肥満に対して耐性を獲得していることも報告されている。

10

20

30

40

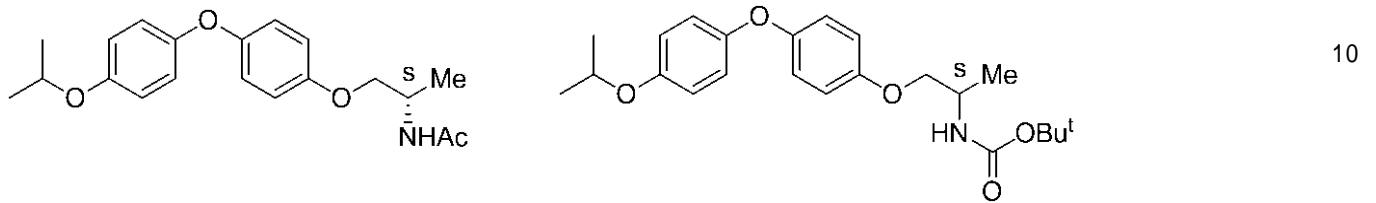
50

以上の知見から、ACC2は糖尿病や肥満症などの疾患に関与しており、その阻害剤は抗糖尿病薬や抗肥満薬となることが示唆される。

一方、ACC1欠損マウスは胎児期において致死的事であることから、ACC1を阻害することなくACC2を阻害する選択的な阻害剤が望まれている。

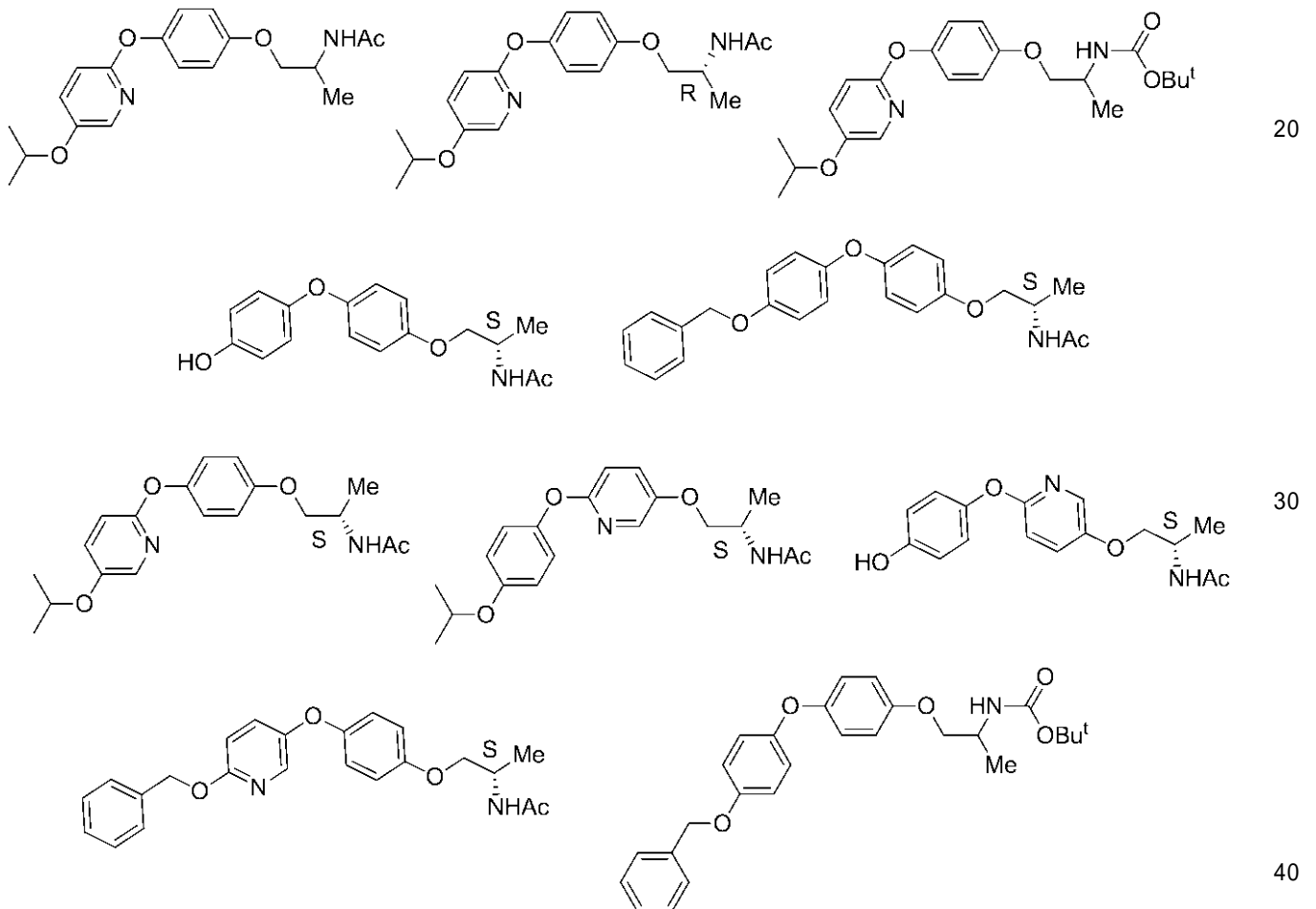
特許文献1～特許文献7にはACC2阻害剤が記載されている。例えば、特許文献1および3には、それぞれオキシメチレン構造を有する化合物として、以下に示す2個の化合物、

【化1】



および10個の化合物が記載されている。

【化2】



これらの化合物は、いずれも末端の環のパラ位に置換若しくは非置換のアルキルオキシ基を有しているが、オルト位には置換基を有していない。また、特許文献3には、オレフィン構造を有する化合物として、以下に示す化合物が記載されている。

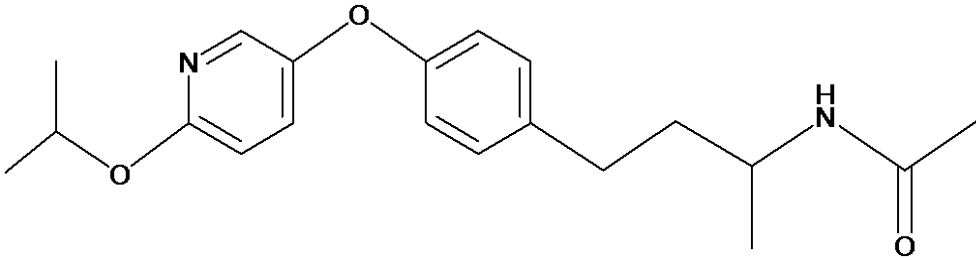
【化3】



## 【 0 0 0 3 】

非特許文献 1 ~ 5 には、A C C 2 を特異的に阻害するチアゾールフェニルエーテル誘導体が記載されている。非特許文献 6 には、A C C 1 及び A C C 2 に対し阻害活性を有するピフェニル誘導体あるいは 3 - フェニル - ピリジン誘導体が記載されている。非特許文献 7 には、以下の化合物が A C C 2 阻害活性を有し、かつ、好ましい薬物動態パラメーターを有する化合物として記載されている。

## 【 化 4 】



10

非特許文献 8 には、パーチャルスクリーニングにより A C C 1 および 2 のデュアル阻害活性を有する好ましい化合物が記載されている。

## 【 0 0 0 4 】

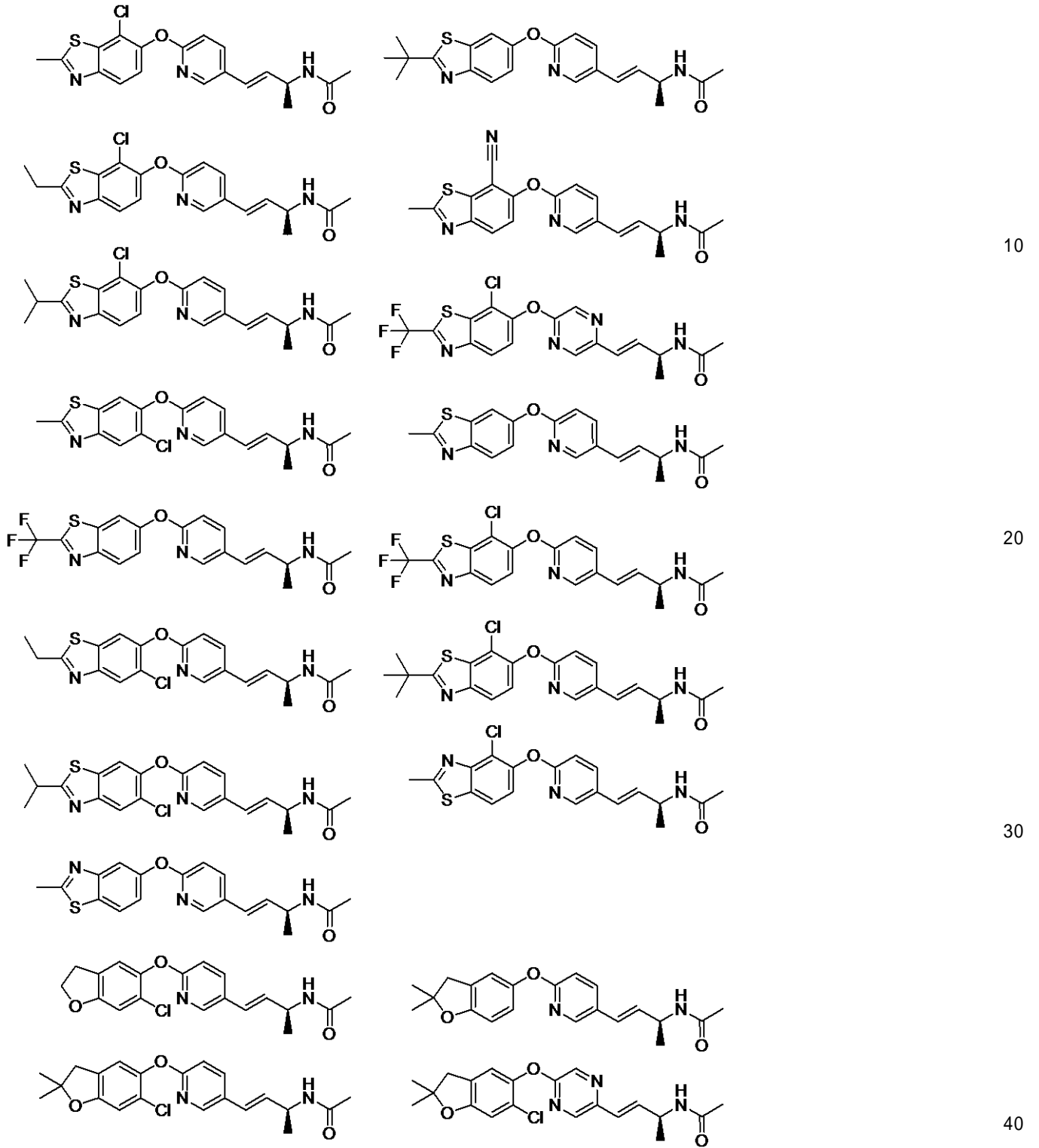
しかし、本発明については、上記先行技術には記載も示唆もされていない。

## 【 0 0 0 5 】

なお、特許文献 8 には、A C C 2 阻害活性を有する化合物として、以下の化合物が記載されている。

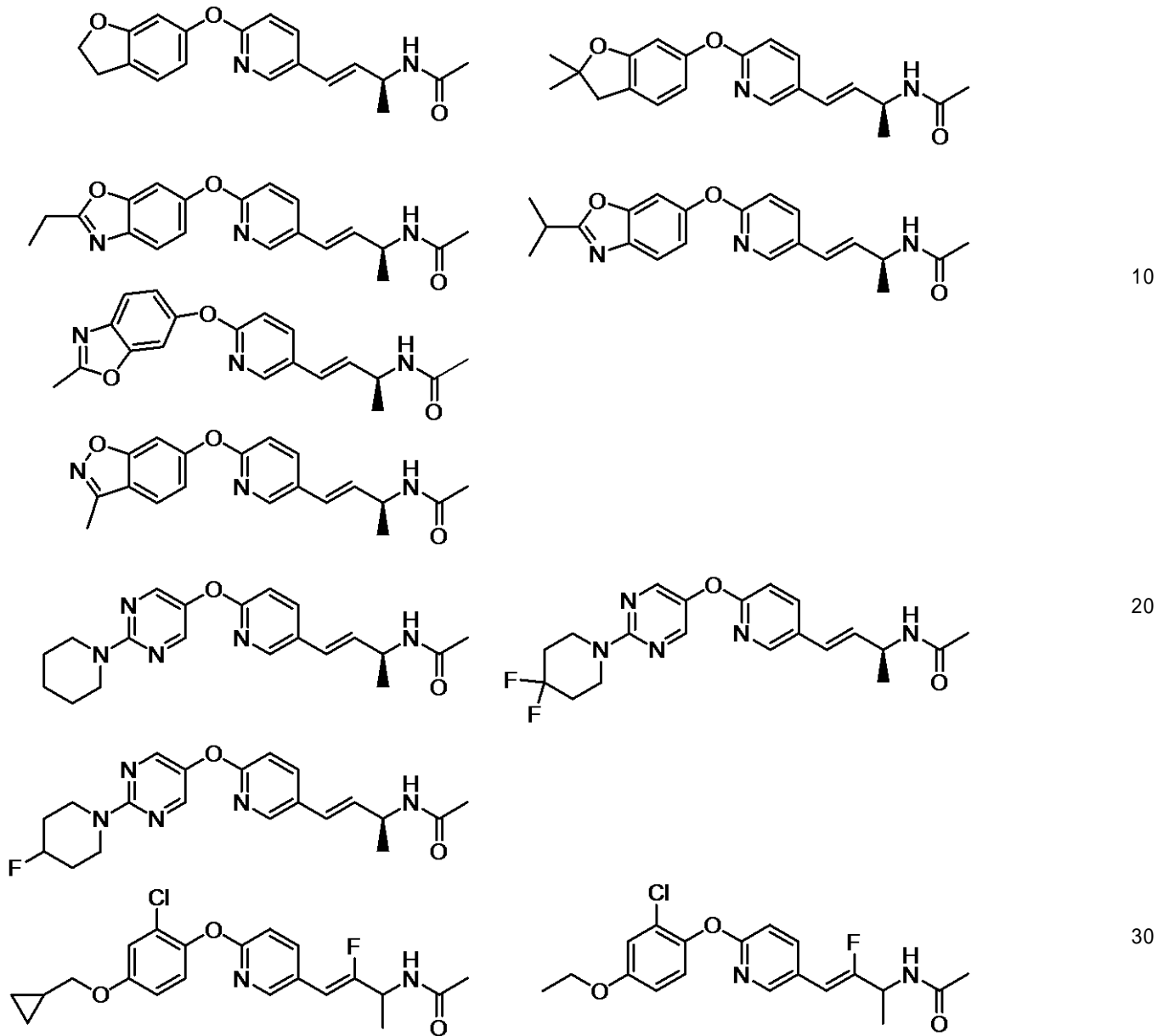
20

【化 5】





## 【化 6】



特許文献 9 または 10 には、アルキレン化合物に関する化合物が記載されているが、本発明については、記載も示唆もされていない。

特許文献 11 ~ 14 には、縮合 9 員環を有する化合物が記載されているが、本発明については、記載も示唆もされていない。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0006】

- 【特許文献 1】 国際公開公報 WO 2008 / 079610 号
- 【特許文献 2】 国際公開公報 WO 2010 / 050445 号
- 【特許文献 3】 国際公開公報 WO 2010 / 003624 号
- 【特許文献 4】 国際公開公報 WO 2007 / 095601 号
- 【特許文献 5】 国際公開公報 WO 2007 / 095602 号
- 【特許文献 6】 国際公開公報 WO 2007 / 095603 号
- 【特許文献 7】 米国出願公開公報 2006 / 178400 号
- 【特許文献 8】 国際公開公報 WO 2013 / 035827 号
- 【特許文献 9】 国際公開公報 WO 2009 / 122034 号

40

50

【特許文献10】米国特許公開公報US2007/0207984号

【特許文献11】国際公開公報WO2013/142369号

【特許文献12】国際公開公報WO2010/000615号

【特許文献13】国際公開公報WO2010/000612号

【特許文献14】国際公開公報WO2010/000611号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、2006年、16巻、6078~6081頁

【非特許文献2】Journal of Medicinal Chemistry、2006年、49巻、3770~3773頁 10

【非特許文献3】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、2007年、17巻、1803~1807頁

【非特許文献4】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、2007年、17巻、1961~1965頁

【非特許文献5】Journal of Medicinal Chemistry、2007年、50巻、1078~1082頁

【非特許文献6】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、2009年、19巻、5872~5876頁

【非特許文献7】Journal of Medicinal Chemistry、2010年、53巻、8679-8687頁 20

【非特許文献8】Molecular Diversity、2013年、17巻、139-149頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、ACC2阻害活性を有する新規化合物を提供することにある。また、上記化合物を含有する医薬組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

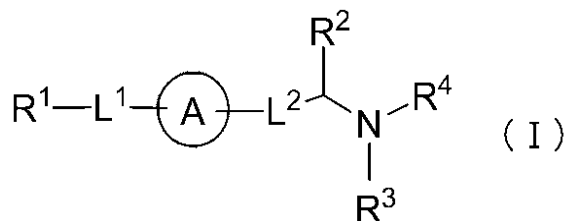
【0009】

30

本発明は以下に関する。

(1)式(I)：

【化7】



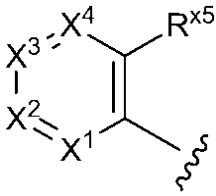
40

(式中、

R<sup>1</sup>は、置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の縮合芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、

式：

## 【化 8】



で示される基又は置換若しくは非置換の 5 員の芳香族複素環式基、

$X^1$  は N 又は C ( $R^{x1}$ )、

$X^2$  は N 又は C ( $R^{x2}$ )、

$X^3$  は N 又は C ( $R^{x3}$ )、

$X^4$  は N 又は C ( $R^{x4}$ )、

$R^{x1}$ 、 $R^{x2}$ 、 $R^{x3}$ 、および  $R^{x4}$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル又は置換若しくは非置換のスルファモイル、

$R^{x5}$  はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル又は置換若しくは非置換のスルファモイル、

環 A は置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、置換若しくは非置換の非芳香族複素環、置換若しくは非置換の芳香族炭素環又は置換若しくは非置換の芳香族複素環、

-  $L^1$  - は - O - ( $CR^6R^7$ ) $m$  - 又は - N ( $R^8$ ) - ( $CR^6R^7$ ) $m$  - 、

-  $L^2$  - は - O - ( $CR^6R^7$ ) $n$  - 、 - O -  $CR^6 = CR^7$  - 、 - ( $CR^6R^7$ ) $n$  - 又は - C (=O) - ( $CR^6R^7$ ) $n$  - 、

$R^6$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、

$R^7$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置

10

20

30

40

50

換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、  
 又は同一の炭素原子に結合する  $R^6$  と  $R^7$  が一緒になって環を形成するか、  
 若しくは  $R^2$  は  $R^6$  および  $R^7$  のいずれか一方と一緒にして環を形成してもよく、  
 $m$  はそれぞれ独立して 0、1、2 又は 3 の整数、  
 $n$  はそれぞれ独立して 1、2 又は 3 の整数、  
 $R^2$  は置換若しくは非置換のアルキル、  
 $R^3$  は水素又は置換若しくは非置換のアルキル、  
 $R^4$  は置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカル  
 ボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭  
 素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の  
 非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しく  
 は非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボ  
 ニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族  
 炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若  
 しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オ  
 キシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルス  
 ルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキ  
 ニルスルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換  
 の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しく  
 は非置換の芳香族複素環スルホニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルである。

10

20

ただし、

( i )  $R^1$  が置換基群 ( 置換基群 : 非置換フェニル及び置換若しくは非置換の芳香族  
 複素環式基 ) からなる群から選択される置換基およびアルキルオキシで置換されたキノ  
 リニルであり、環 A が置換ピロリジンであり、かつ  $-L^2-$  が  $-C(=O)-(CR^6R^7)$   
 $n-$  である化合物、

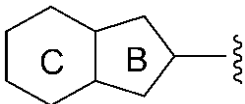
( i i ) 環 A が窒素非芳香族複素環であり、 $-L^2-$  が  $-C(=O)-(CR^6R^7)n-$   
 $-$  であり、環 A と  $-L^2-$  が結合する環 A 上の原子が窒素である化合物、

( i i i )  $R^1$  が置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換若しくは非置換  
 の非芳香族複素環アルキルで置換されたベンズイミダゾリルであり、環 A がピペリジンで  
 あり、 $-L^1-$  が  $NH-$  であり、 $-L^2-$  が  $-CH_2-$  であり、かつ  $R^4$  が tert - ブチル  
 オキシカルボニルである化合物、

30

( i v )  $R^1$  が、式 :

【化 9】



( 式中、環 B は 5 員であり、環 C は 6 員を表す。 ) で示される置換若しくは非置換の縮合  
 芳香族複素環式基であり、かつ  $-L^2-$  が  $-C(=O)-(CR^6R^7)n-$  である化合物

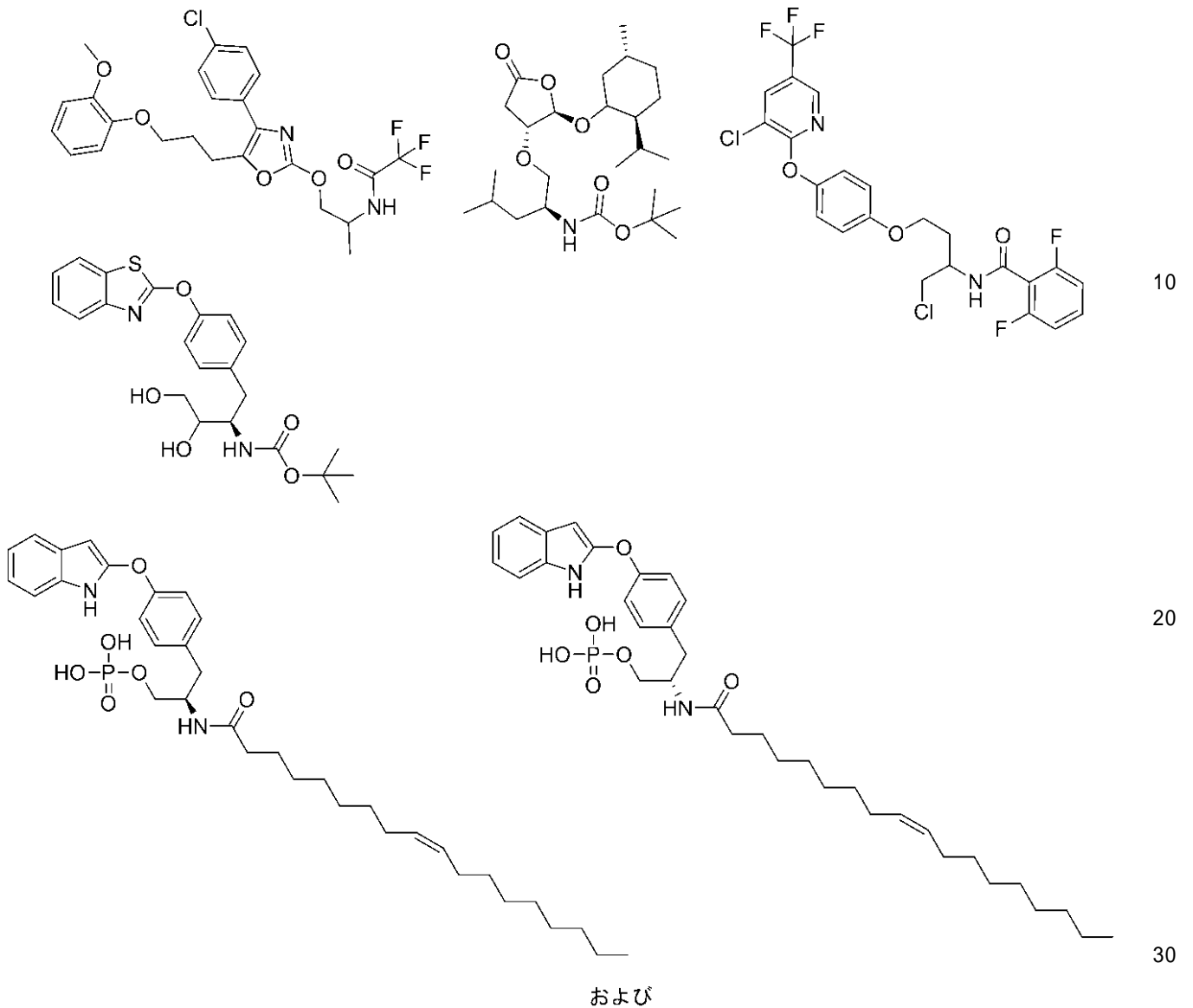
40

( v )  $X^1$  が  $C(R^{x1})$  であり、 $X^2$  が  $C(R^{x2})$  であり、 $X^3$  が  $C(R^{x3})$  であり、 $X^4$  が  
 $C(R^{x4})$  であり、 $R^{x5}$  が非置換のカルバモイルであり、環 A が非置換シクロヘキサンで  
 あり、 $-L^1-$  は  $-N(H)-$  であり、 $-L^2-$  が  $-C(=O)-$  であり、かつ  $R^4$  がアミ  
 ノで置換されたアルキルカルボニルまたは非置換アルキルオキシカルボニルである化合物

および

( v i ) 以下に示す化合物を除く。

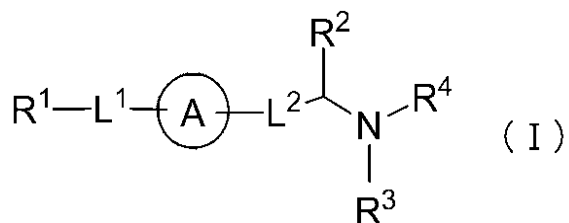
## 【化10】



)で示される化合物又はその製薬上許容される塩。

(1-a)式(I)：

## 【化11】

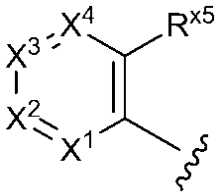


(式中、

$R^1$ は、置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の縮合芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、

式：

## 【化 1 2】



で示される基又は置換若しくは非置換の5員の芳香族複素環式基、

$X^1$ はN又はC ( $R^{x1}$ )、

$X^2$ はN又はC ( $R^{x2}$ )、

$X^3$ はN又はC ( $R^{x3}$ )、

$X^4$ はN又はC ( $R^{x4}$ )、

$R^{x1}$ 、 $R^{x2}$ 、 $R^{x3}$ 、および $R^{x4}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル又は置換若しくは非置換のスルファモイル、

$R^{x5}$ はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル又は置換若しくは非置換のスルファモイル、

環Aは置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、置換若しくは非置換の非芳香族複素環、置換若しくは非置換の芳香族炭素環又は置換若しくは非置換の芳香族複素環、

-  $L^1$  - は - O - ( $CR^6R^7$ ) $m$  - 又は - N ( $R^8$ ) - ( $CR^6R^7$ ) $m$  - 、

-  $L^2$  - は - O - ( $CR^6R^7$ ) $n$  - 、 - O -  $CR^6 = CR^7$  - 、 - ( $CR^6R^7$ ) $n$  - 又は - C (=O) - ( $CR^6R^7$ ) $n$  - 、

$R^6$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、

$R^7$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置

10

20

30

40

50

換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、  
 又は同一の炭素原子に結合する  $R^6$  と  $R^7$  が一緒になって環を形成するか、  
 若しくは  $R^2$  は  $R^6$  および  $R^7$  のいずれか一方と一緒にして環を形成してもよく、  
 $m$  はそれぞれ独立して 0、1、2 又は 3 の整数、  
 $n$  はそれぞれ独立して 1、2 又は 3 の整数、  
 $R^2$  は置換若しくは非置換のアルキル、  
 $R^3$  は水素又は置換若しくは非置換のアルキル、  
 $R^4$  は置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカル  
 ボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭  
 素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の  
 非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しく  
 は非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボ  
 ニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族  
 炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若  
 しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オ  
 キシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルス  
 ルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキ  
 ニルスルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換  
 の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換若しく  
 は非置換の芳香族複素環スルホニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルである。た  
 だし、

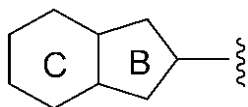
( i )  $R^1$  が置換基群 ( 置換基群 : 非置換フェニル及び置換若しくは非置換の芳香族  
 複素環式基 ) からなる群から選択される置換基およびアルキルオキシで置換されたキノ  
 リニルであり、環 A が置換ピロリジンであり、かつ  $-L^2-$  が  $-C(=O)-(CR^6R^7)$   
 $n-$  である化合物、

( i i ) 環 A が窒素非芳香族複素環であり、 $-L^2-$  が  $-C(=O)-(CR^6R^7)n-$   
 $-$  であり、環 A と  $-L^2-$  が結合する環 A 上の原子が窒素である化合物、

( i i i )  $R^1$  が置換もしくは非置換の芳香族複素環アルキルまたは置換若しくは非置換  
 の非芳香族複素環アルキルで置換されたベンズイミダゾリルまたはイミダゾピリジルであ  
 り、環 A がピペリジンであり、 $-L^1-$  が  $NH-$  であり、 $-L^2-$  が  $-CH_2-$  であり、か  
 つ  $R^4$  が tert - ブチルオキシカルボニルである化合物、

( i v )  $R^1$  が、式 :

【化 13】



( 式中、環 B は 5 員環であり、環 C は 6 員環を表す。 ) で示される置換若しくは非置換の  
 縮合芳香族複素環式基である化合物、

( i v )  $X^1$  が  $C(R^{x1})$  であり、 $X^2$  が  $C(R^{x2})$  であり、 $X^3$  が  $C(R^{x3})$  であり、 $X^4$   
 が  $C(R^{x4})$  であり、 $R^{x5}$  が非置換のカルバモイルであり、環 A が非置換シクロヘキサン  
 であり、 $-L^1-$  は  $-N(H)-$  であり、 $-L^2-$  が  $-C(=O)-$  であり、かつ  $R^4$  がア  
 ミノで置換されたアルキルカルボニルまたは非置換アルキルオキシカルボニルである化合  
 物、

および

( v ) 以下に示す化合物を除く。

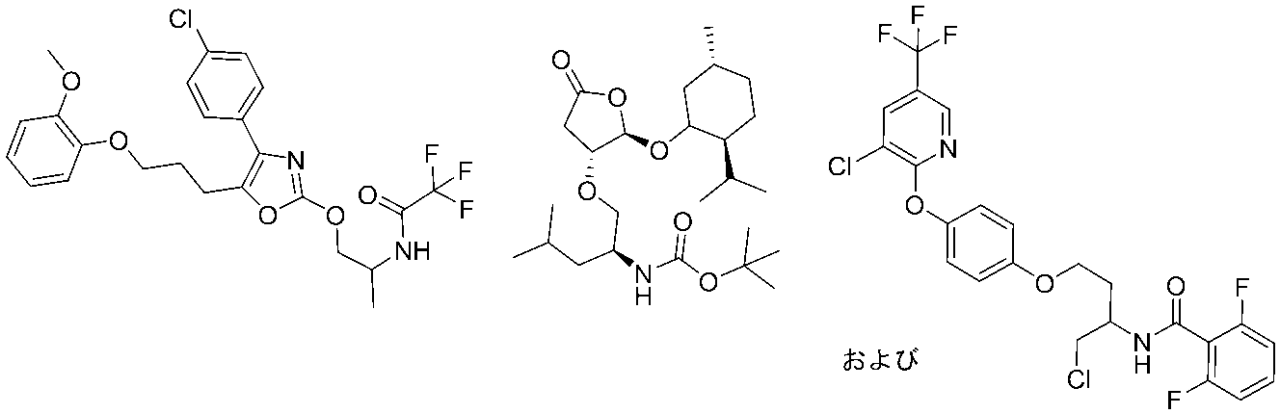
10

20

30

40

## 【化 1 4】



10

)で示される化合物又はその製薬上許容される塩。

(2) 環 A が置換若しくは非置換のシクロブタン、置換若しくは非置換のシクロペンタン、置換若しくは非置換のアゼチジン、置換若しくは非置換のオキサゼン、置換若しくは非置換のチエタン、置換若しくは非置換のピロリジン、置換若しくは非置換のテトラヒドロフラン、置換若しくは非置換のチオラン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のモルホリン、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラン、置換若しくは非置換のテトラヒドロチオピラン、置換若しくは非置換のピロール、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のチオフエン、置換若しくは非置換のイミダゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のイソキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のイソチアゾール、置換若しくは非置換のオキサジアゾール、置換若しくは非置換のチアジアゾール、置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン又は置換若しくは非置換のピリダジンである、上記(1)または(1-a)記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

20

(3) 環 A が置換若しくは非置換のシクロブタン、置換若しくは非置換のシクロヘキサン、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のピリミジン又は置換若しくは非置換のチアゾールである、上記(1)または(1-a)記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

30

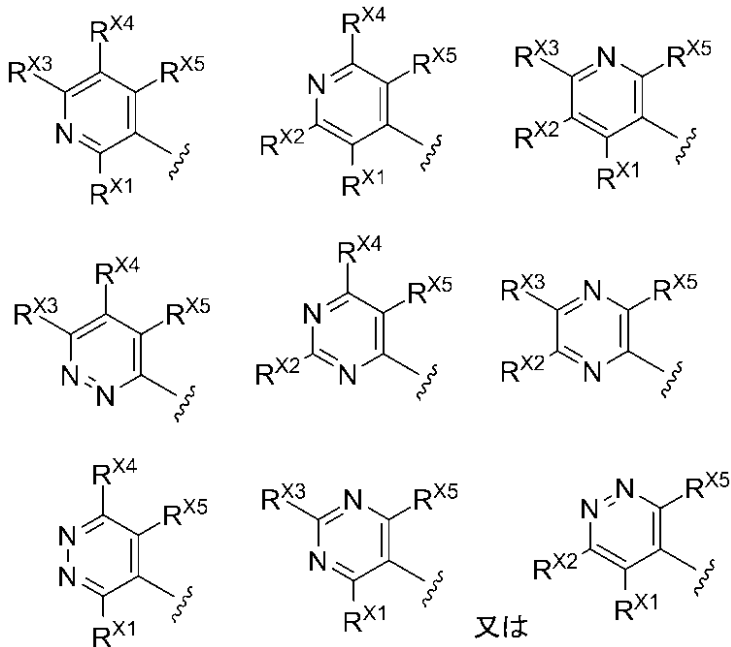
(4)  $R^1$  が置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換のインドリル、置換若しくは非置換のインダゾリル、置換若しくは非置換のイソキノリル、置換若しくは非置換のキノキサリニル、置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のアジリジニル、置換若しくは非置換のオキシラニル、置換若しくは非置換のチイラニル、置換若しくは非置換のアゼチジニル、置換若しくは非置換のオキサタニル、置換若しくは非置換のチエタニル、置換若しくは非置換のピロリジニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロフラニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロチオフエニル、置換若しくは非置換のピペリジニル、置換若しくは非置換のピペリジノ、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換のピペラジニル、置換若しくは非置換のモルホリニル、置換若しくは非置換のモルホリノ、置換若しくは非置換のチオモルホリニル、置換若しくは非置換のチオモルホリノ、置換若しくは非置換のシクロブタニル、

40

式：



## 【化 1 5】



10

で示される基又は置換若しくは非置換の5員の芳香族複素環式基である、上記(1)~(3)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

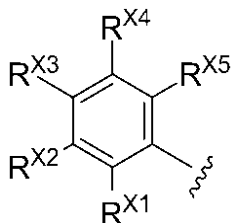
20

(5)  $R^1$ が置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のピリミジニル、置換若しくは非置換のジヒドロインデニル、置換若しくは非置換のジヒドロベンゾフラニル、置換若しくは非置換のインドリニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイソチアゾリル又は置換若しくは非置換のキサゾリニルである、上記(1)~(3)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(6)  $R^1$ が置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のジヒドロインデニル、置換若しくは非置換のジヒドロベンゾフラニル、置換若しくは非置換のインドリニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイソチアゾリル、置換若しくは非置換のキサゾリニル又は式：

30

## 【化 1 6】



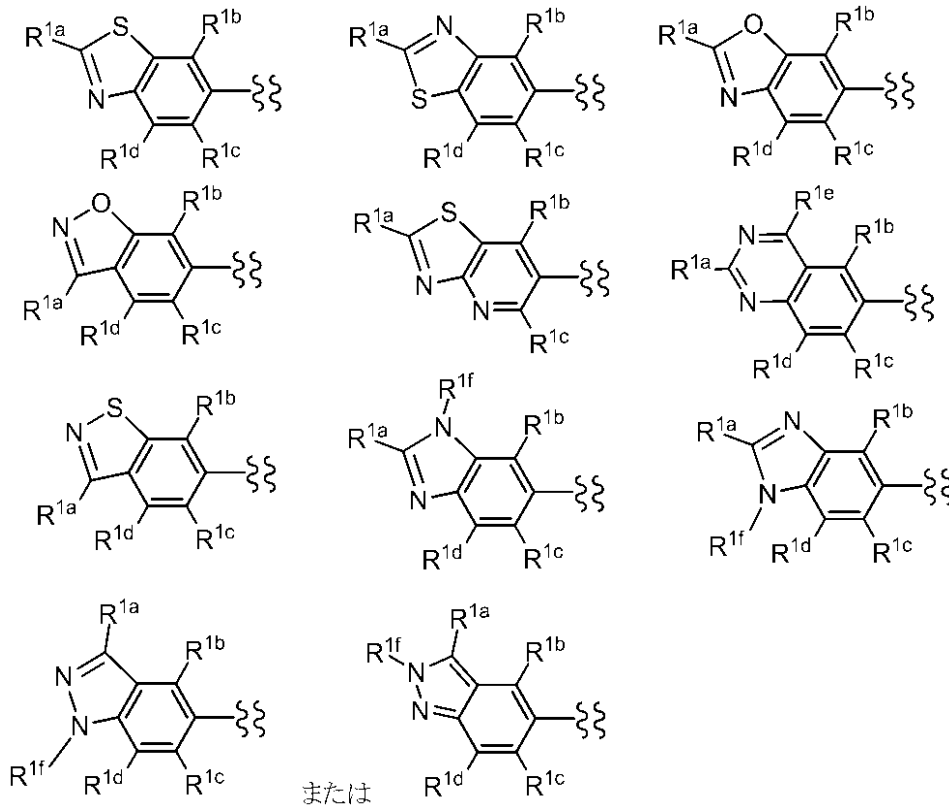
40

で示される基である、上記(1)~(3)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(7)  $R^1$ が置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のチアゾロピリジニル、置換若しくは非置換のインドリル、置換若しくは非置換のインダゾリル、置換若しくは非置換のイソキノリル、置換若しくは非置換のキナゾリニル又は置換若しくは非置換のキノキサリニルである、上記(1)~(3)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

50

( 8 )  $R^{1a}$ が、  
【化 1 7】



10

20

( 式中、

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、及び  $R^{1e}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル

30

$R^{1f}$ は水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルである。)で示される基である、上記( 1 ) ~ ( 3 ) または ( 1 - a ) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

40

( 9 )  $R^{1a}$ は置換もしくは非置換のアルキル又は置換もしくは非置換のアルキルオキシである、上記( 8 ) 記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

( 1 0 )  $R^4$ が置換若しくは非置換のアルキルカルボニルである、上記( 1 ) ~ ( 9 ) または ( 1 - a ) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

( 1 1 )  $R^4$ がメチルカルボニルである、上記( 1 0 ) 記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

( 1 2 )  $R^4$ が置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル又は置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル又は置換若しくは非置換のカルバモイルである、上記( 1 ) ~ ( 9 ) または ( 1 - a ) のいずれかに

50

記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(13)  $m$ が0である、上記(1)~(12)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(14)  $-L^2-$ が、 $-O-(CR^6R^7)_n-$ である、上記(1)~(13)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

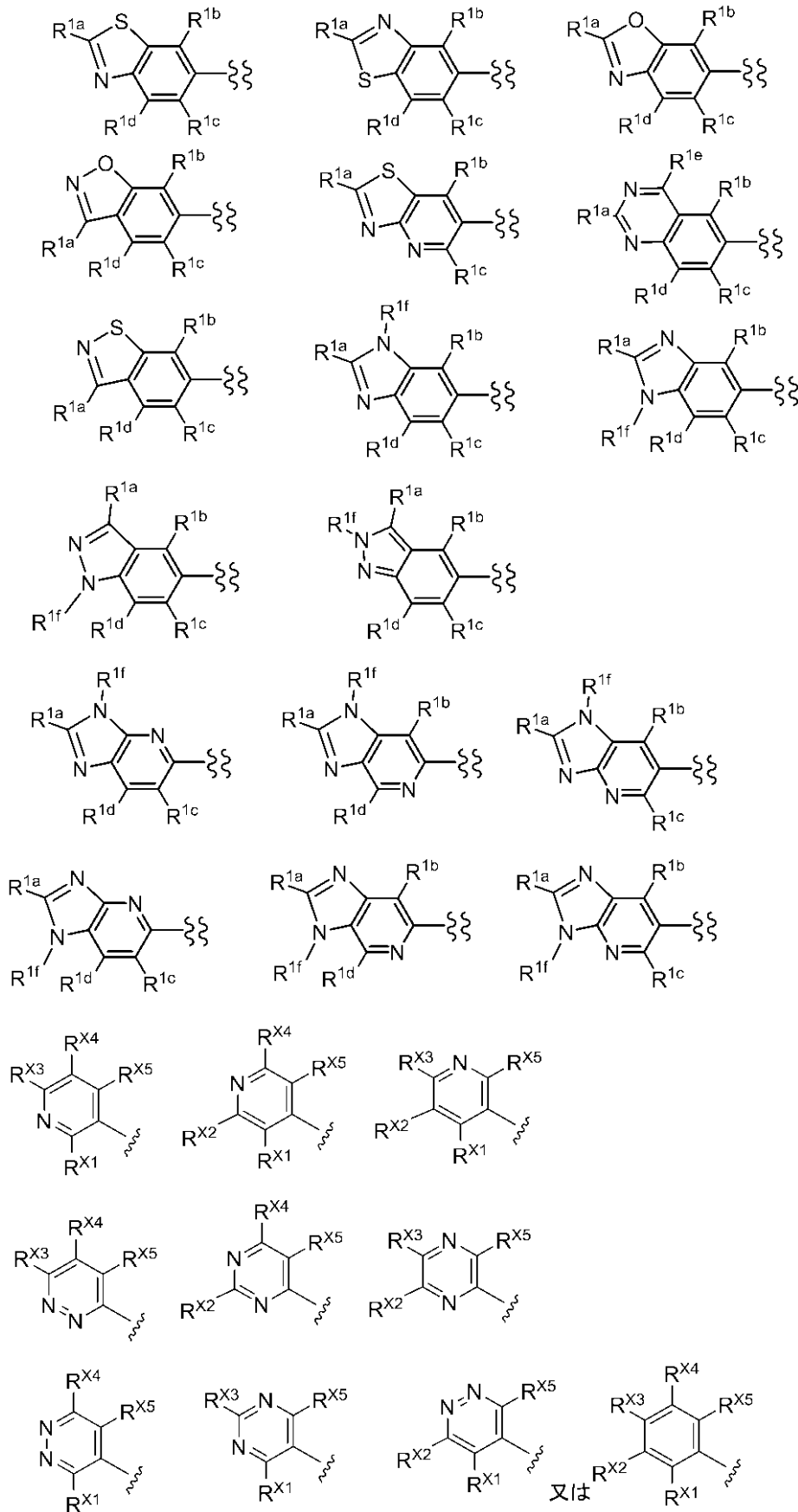
(15)  $n$ が1である、上記(1)~(14)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(16)  $-L^2-$ が  $-O-(CR^6R^7)-$ であり、 $R^2$ が、 $R^6$ および $R^7$ のいずれか一方と一緒に環を形成している、上記(1)~(13)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(17)

$R^1$ が

【化 1 8】



(式中の記号は上記と同意義)で示される基、環 A が

10

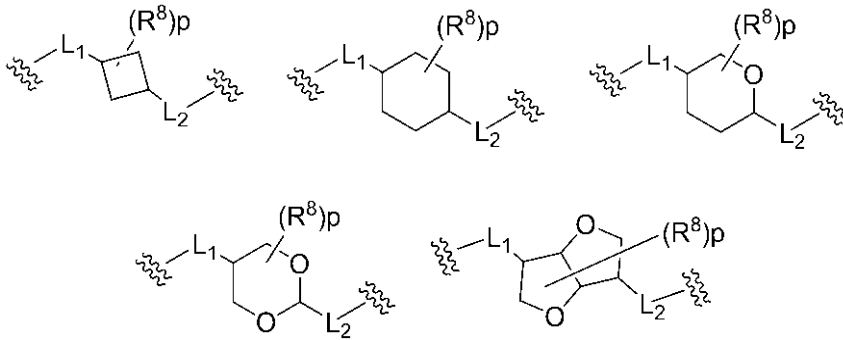
20

30

40

50

## 【化 19】



10

(式中、R<sup>8</sup>はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、オキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換のアミノ、pは0～4の整数)で示される基、

R<sup>6</sup>がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、

R<sup>7</sup>がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、

又は同一の炭素原子に結合するR<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>が一緒になって環を形成してもよい。) )

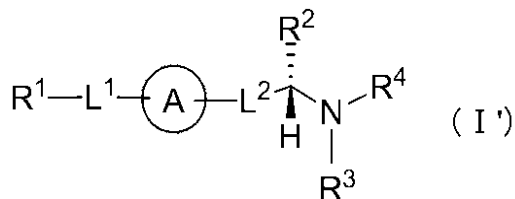
で示される基である、上記(1)または(1-a)記載の化合物又はその製薬上許容される塩。 20

(18) - L<sup>1</sup> - が - O - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub> - および

- L<sup>2</sup> - が - O - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> - 又は - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> - である、上記(17)記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(19)式(I)が

## 【化 20】



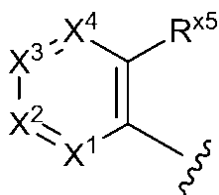
30

である、上記(1)～(18)または(1-a)のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(20) R<sup>1</sup>が置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の縮合芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、

式：

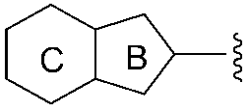
## 【化 21】



40

で示される基又は置換若しくは非置換の5員の芳香族複素環式基(ただし、式：

## 【化 2 2】



(式中、環 B は 5 員環であり、環 C は 6 員環を表す。) で示される置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基でない) である、上記 (1) ~ (19) または (1 - a) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(21) 上記 (1) ~ (20) または (1 - a) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

(22) ACC2 の関与する疾患の治療又は予防に用いる、上記 (20) 記載の医薬組成物。

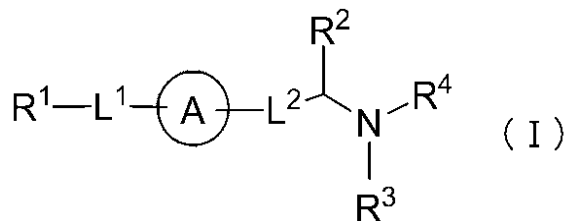
(23) 上記 (1) ~ (20) または (1 - a) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、ACC2 の関与する疾患の治療又は予防方法。

(24) ACC2 の関与する疾患の治療剤又は予防剤を製造するための、上記 (1) ~ (20) または (1 - a) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。

(25) ACC2 の関与する疾患を治療又は予防するための、上記 (1) ~ (20) または (1 - a) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(1') 式 (I) :

## 【化 2 3】

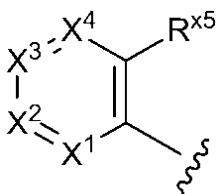


(式中、

R<sup>1</sup> は、置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の縮合芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、

式 :

## 【化 2 4】



で示される基又は置換若しくは非置換の 5 員の芳香族複素環式基、

X<sup>1</sup> は N 又は C (R<sup>x1</sup>)、

X<sup>2</sup> は N 又は C (R<sup>x2</sup>)、

X<sup>3</sup> は N 又は C (R<sup>x3</sup>)、

X<sup>4</sup> は N 又は C (R<sup>x4</sup>)、

R<sup>x1</sup>、R<sup>x2</sup>、R<sup>x3</sup>、および R<sup>x4</sup> はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換

10

20

30

40

50

のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイル、 $R^{x5}$ はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイル、  
環 A は置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換の 4 ~ 6 員の非芳香族炭素環、置換若しくは非置換の 5 ~ 6 員の芳香族複素環又は置換若しくは非置換の 4 ~ 6 員の非芳香族複素環、

-  $L^1$  - は - O - (  $CR^6R^7$  )  $m$  - 、

-  $L^2$  - は - O - (  $CR^6R^7$  )  $n$  - 又は - C ( = O ) - (  $CR^6R^7$  )  $n$  - 、

$R^6$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、

$R^7$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、

又は同一の炭素原子に結合する  $R^6$  と  $R^7$  が一緒になって環を形成するか、

若しくは  $R^2$  は  $R^6$  および  $R^7$  のいずれか一方と一緒に環を形成してもよく、

$m$  はそれぞれ独立して 0、1、2 又は 3 の整数、

$n$  はそれぞれ独立して 1、2 又は 3 の整数、

$R^2$  は置換若しくは非置換のアルキル、

$R^3$  は水素又は置換若しくは非置換のアルキル、

$R^4$  は置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル又は置換若しくは非置換のカルバモイルである。ただし、

( i )  $R^1$  が、置換基群 ( 置換基群 : 非置換フェニル及び置換若しくは非置換の芳香族複素環式基 ) からなる群から選択される置換基およびアルキルオキシで置換されたキノリニルであり、環 A が置換ピロリジンであり、かつ -  $L^2$  - が - C ( = O ) - (  $CR^6R^7$  )  $n$  - である化合物、

( i i ) 環 A が窒素非芳香族複素環であり、-  $L^2$  - が - C ( = O ) - (  $CR^6R^7$  )  $n$  - であり、環 A と -  $L^2$  - が結合する環 A 上の原子が窒素である化合物、および

( i i i ) 以下に示す化合物を除く。

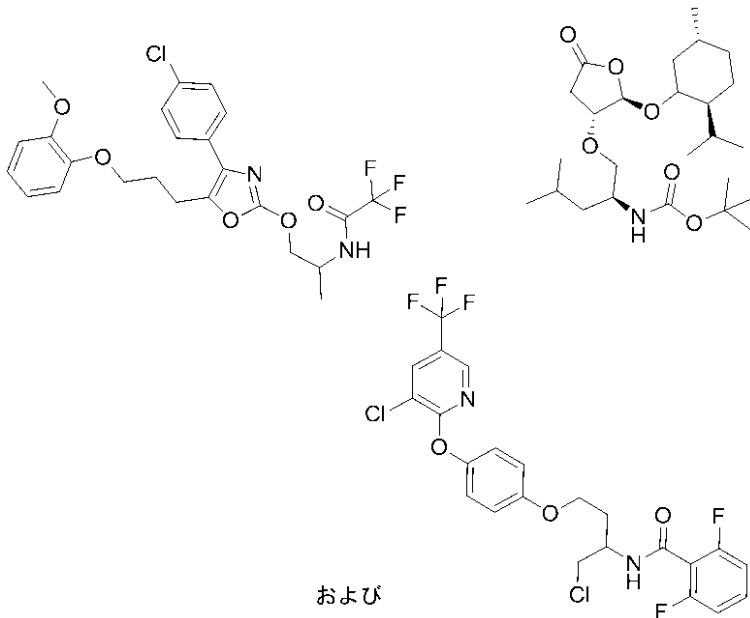
10

20

30

40

## 【化 2 5】



10

)で示される化合物又はその製薬上許容される塩。

(2') 環 A が置換若しくは非置換のシクロブタン、置換若しくは非置換のシクロペンタン、置換若しくは非置換のアゼチジン、置換若しくは非置換のオキセタン、置換若しくは非置換のチエタン、置換若しくは非置換のピロリジン、置換若しくは非置換のテトラヒドロフラン、置換若しくは非置換のチオラン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のモルホリン、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラン、置換若しくは非置換のテトラヒドロチオピラン、置換若しくは非置換のピロール、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のチオフエン、置換若しくは非置換のイミダゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のイソキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のイソチアゾール、置換若しくは非置換のオキサジアゾール、置換若しくは非置換のチアジアゾール、置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン又は置換若しくは非置換のピリダジンである、上記(1')記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

20

30

(3') 環 A が置換若しくは非置換のシクロブタン、置換若しくは非置換のシクロヘキサン、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のピリミジン又は置換若しくは非置換のチアゾールである、上記(1')記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(4') R<sup>1</sup>が置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換のインドリル、置換若しくは非置換のインダゾリル、置換若しくは非置換のイソキノリル、置換若しくは非置換のキノキサリニル、置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のアジリジニル、置換若しくは非置換のオキシラニル、置換若しくは非置換のチイラニル、置換若しくは非置換のアゼチジニル、置換若しくは非置換のオキセタニル、置換若しくは非置換のチエタニル、置換若しくは非置換のピロリジニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロフラニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロチオフエニル、置換若しくは非置換のピペリジニル、置換若しくは非置換のピペリジノ、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換のピペラジニル、置換若しくは非置換のモルホリニル、置換若しくは非置換のモルホリノ、置換若しくは非置換のチオモルホリニル、置換若しくは非置換のチオモルホリノ、置換若しくは非置換のシクロブタニル、

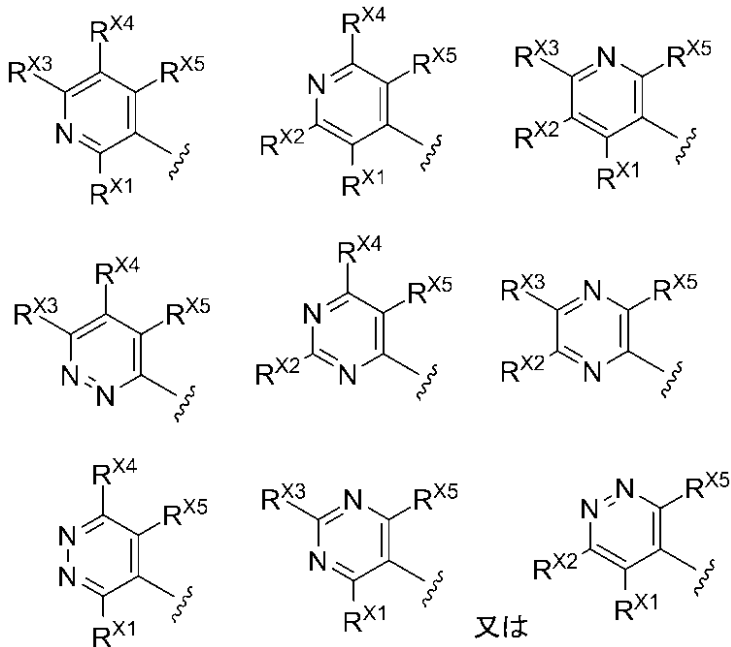
40

式：

50



## 【化 2 6】



10

で示される基又は置換若しくは非置換の5員の芳香族複素環式基である、上記(1') ~ (3')のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

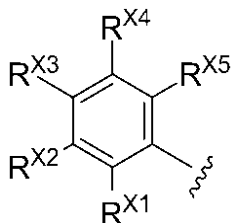
20

(5')  $R^1$ が置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のピリミジニル、置換若しくは非置換のジヒドロインデニル、置換若しくは非置換のジヒドロベンゾフラニル、置換若しくは非置換のインドリニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイソチアゾリル又は置換若しくは非置換のキサゾリニルである、上記(1') ~ (3')のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(6')  $R^1$ が置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のジヒドロインデニル、置換若しくは非置換のジヒドロベンゾフラニル、置換若しくは非置換のインドリニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイソチアゾリル、置換若しくは非置換のキサゾリニル又は式：

30

## 【化 2 7】



40

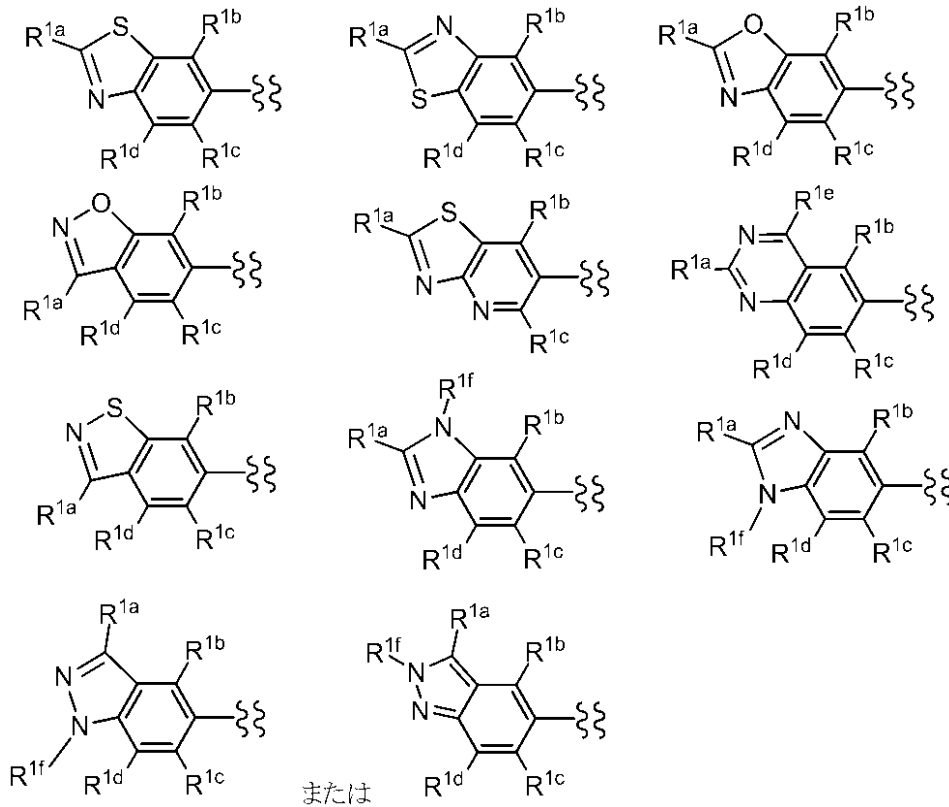
で示される基である、上記(1') ~ (3')のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

(7')  $R^1$ が置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のチアゾロピリジニル、置換若しくは非置換のインドリル、置換若しくは非置換のインダゾリル、置換若しくは非置換のイソキノリル、置換若しくは非置換のキナゾリニル又は置換若しくは非置換のキノキサリニルである、上記(1') ~ (3')のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

50

( 8 ' )  $R^{1g}$ が、

【化 2 8】



10

20

( 式中、

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 、及び  $R^{1e}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル

30

$R^{1f}$ は水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルである。)で示される基である、上記( 1 ' ) ~ ( 3 ' )のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

40

( 9 ' )  $R^{1a}$ は置換もしくは非置換のアルキル又は置換もしくは非置換のアルキルオキシである、上記( 8 ' )記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

( 10 ' )  $R^4$ が置換若しくは非置換のアルキルカルボニルである、上記( 1 ' ) ~ ( 9 ' )のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

( 11 ' )  $R^4$ がメチルカルボニルである、上記( 10 ' )記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

( 12 ' )  $R^4$ が置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル又は置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル又は置換若しくは非置換のカルバモイルである、上記( 1 ' ) ~ ( 9 ' )のいずれかに記載の化合

50



~ ( 1 8 ' ) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩の使用。  
( 2 3 ' ) A C C 2 の関与する疾患を治療又は予防するための、上記 ( 1 ' ) ~ ( 1 8 ' ) のいずれかに記載の化合物又はその製薬上許容される塩。

【発明の効果】

【 0 0 1 0 】

本発明に係る化合物は、A C C 2 阻害活性を有する。本発明に係る化合物を含有する医薬組成物は、A C C 2 が関与する疾患、たとえばメタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、脂質異常症、高血圧症、心血管疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、心不全、心筋梗塞、感染症、腫瘍等 ( Journal of Cellular Biochemistry, 2006年、第99巻、1476 - 1488頁、EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC Targets, 2005年、第9巻、267 - 281頁、国際公開公報WO2005/108370号、日本国出願公開公報2009-196966号、日本国出願公開公報2010-081894号、日本国出願国内公表公報2009-502785号) の治療剤及び/又は予防剤、特に、糖尿病及び/又は肥満症の治療剤及び/又は予防剤として有用である。

10

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 1 】

以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、又は他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

20

【 0 0 1 2 】

「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子、及び塩素原子が好ましい。

【 0 0 1 3 】

「アルキル」とは、炭素数 1 ~ 15、好ましくは炭素数 1 ~ 10、より好ましくは炭素数 1 ~ 6、さらに好ましくは炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、イソヘキシル、n - ヘプチル、イソヘプチル、n - オクチル、イソオクチル、n - ノニル、n - デシル等が挙げられる。

30

「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、tert - ブチルが挙げられる。

R<sup>2</sup>における「アルキル」としては、メチル等が挙げられる。

【 0 0 1 4 】

「アルキルオキシ」とは、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n - プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n - ブチルオキシ、tert - ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec - ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。「アルキルオキシ」の好ましい態様として、メチルオキシ、エチルオキシ、n - プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、tert - ブチルオキシが挙げられる。

40

【 0 0 1 5 】

「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、tert - ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、sec - ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。「アルキルオキシカルボニル」の好ましい態様として、メチルオキシカルボニル、エチル

50

オキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

R<sup>4</sup>における「アルキルオキシカルボニル」の特に好ましい態様としては、tert-ブチルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0016】

「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2~15、好ましくは炭素数2~10、より好ましくは炭素数2~6、さらに好ましくは炭素数2~4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

10

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

【0017】

「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する、炭素数2~10、好ましくは炭素数2~8、さらに好ましくは炭素数2~6、さらに好ましくは炭素数2~4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。

「アルキニル」の好ましい態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。

20

【0018】

「アルケニルオキシ」とは、上記「アルケニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、2-ヘプテニルオキシ、2-オクテニルオキシ等が挙げられる。

【0019】

「アルキニルオキシ」とは、上記「アルキニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、2-ヘプチニルオキシ、2-オクチニルオキシ等が挙げられる。

30

【0020】

「アルキルスルファニル」とは、上記「アルキル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、n-ブチルスルファニル、tert-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、sec-ブチルスルファニル、ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、ヘキシルスルファニル等が挙げられる。「アルキルスルファニル」の好ましい態様として、メチルスルファニル、エチルスルファニル、n-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、tert-ブチルスルファニルが挙げられる。

40

【0021】

「アルケニルスルファニル」とは、上記「アルケニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。

例えば、ビニルスルファニル、アリルスルファニル、1-プロペニルスルファニル、2-ブテニルスルファニル、2-ペンテニルスルファニル、2-ヘキセニルスルファニル、2-ヘプテニルスルファニル、2-オクテニルスルファニル等が挙げられる。

【0022】

「アルキニルスルファニル」とは、上記「アルキニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。

例えば、エチニルスルファニル、1-プロピニルスルファニル、2-プロピニルスルフ

50

アニル、2 - ブチニルスルファニル、2 - ペンチニルスルファニル、2 - ヘキシニルスルファニル、2 - ヘプチニルスルファニル、2 - オクチニルスルファニル等が挙げられる。

【0023】

「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、tert - ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec - ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。「アルキルカルボニル」の好ましい態様として、アルキルカルボニル、エチルカルボニル、n - プロピルカルボニルが挙げられる。

R<sup>4</sup>における「アルキルカルボニル」の特に好ましい態様としては、メチルカルボニル等が挙げられる。

10

【0024】

「アルケニルカルボニル」とは、上記「アルケニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニル、プロペニルカルボニル等が挙げられる。

【0025】

「アルキニルカルボニル」とは、上記「アルキニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニル、プロピニルカルボニル等が挙げられる。

【0026】

「シクロアルキル」とは、炭素数3～8の環状飽和炭化水素基、及びこれらの環状飽和炭化水素基にさらに3～8員の環が1又は2個縮合した基を意味する。炭素数3～8の環状飽和炭化水素基としては、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、シクロオクチルが挙げられる。特に、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数5又は6のシクロアルキルが好ましく、さらには炭素数の3のシクロアルキルが好ましい。

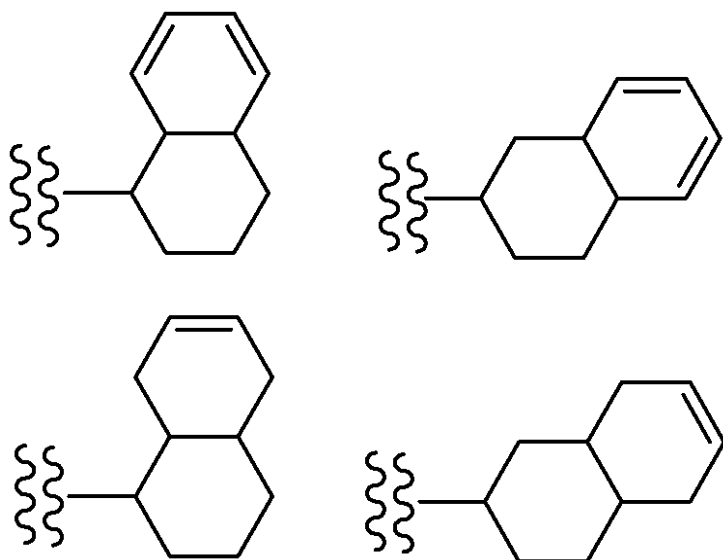
20

炭素数3～8の環状飽和炭化水素基に縮合する3～8員の環としては、例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。なお、結合手は、炭素数3～8の環状飽和炭化水素基から出ているものとする。

例えば、以下の基もシクロアルキルに例示され、シクロアルキルに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。置換のシクロアルキルの場合、シクロアルキル上の置換基は、炭素数3～8の環状飽和炭化水素基又は炭素数3～8の環状飽和炭化水素基に縮合する3～8員の環のいずれに置換していてもよい。

30

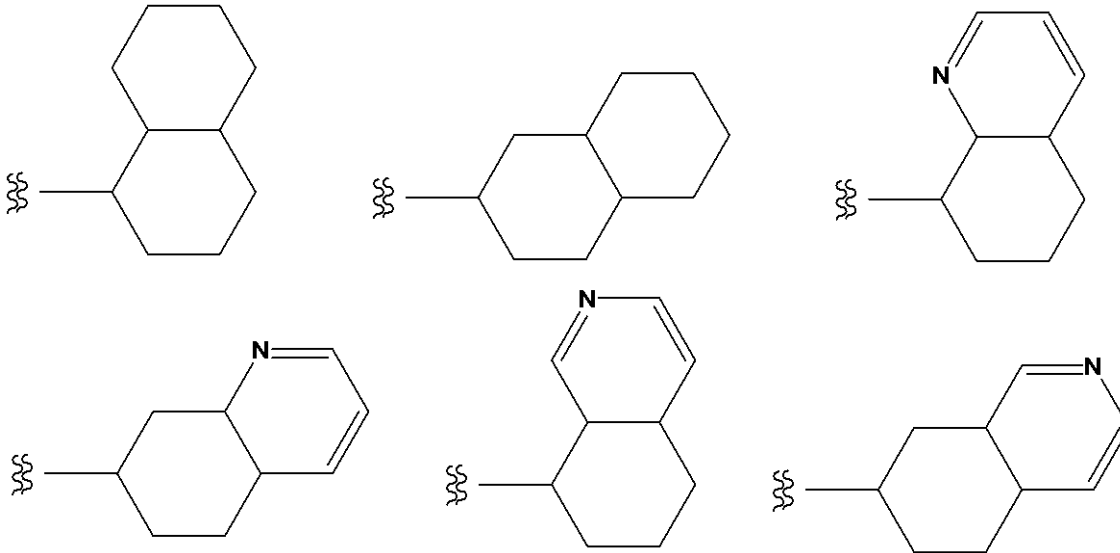
【化32】



40

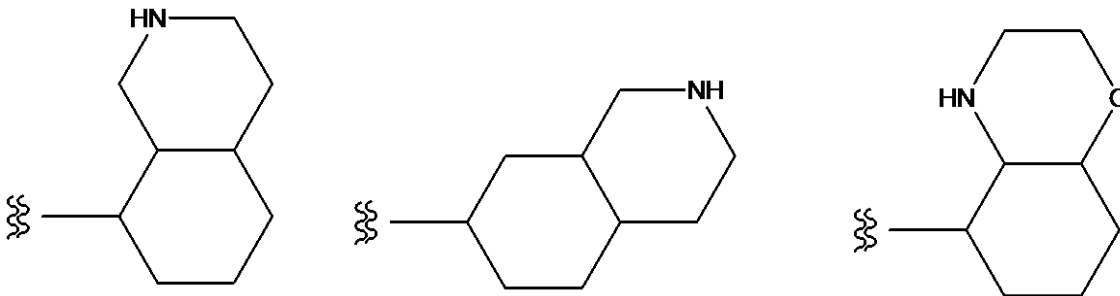
50

## 【化 3 3】



10

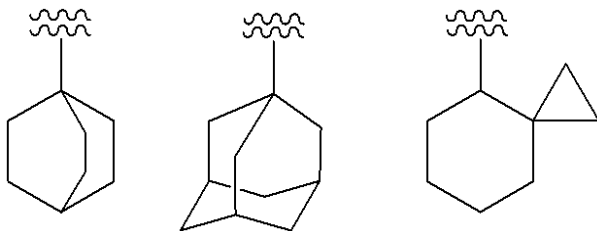
## 【化 3 4】



20

さらに、「シクロアルキル」は、以下のように架橋している基、又はスピロ環を形成する基も包含する。

## 【化 3 5】



30

## 【0027】

「カルボキシで置換されたシクロアルキル」とは、1以上のカルボキシが置換された上記「シクロアルキル」を意味する。

40

## 【0028】

「シクロアルケニル」とは、炭素数3～8個の環状不飽和脂肪族炭化水素基、及びこれらの環状不飽和脂肪族炭化水素基にさらに3～8員の環が1又は2個縮合した基を意味する。炭素数3～8個の環状不飽和脂肪族炭化水素基としては、好ましくは環中の炭素原子間において1～3個の二重結合を有する炭素数3～8個の環状不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。特に、炭素数3～6のシクロアルケニル、炭素数5又は6のシクロアルケニルが好ましい。

炭素数3～8の環状不飽和脂肪族炭化水素基に縮合する環としては、炭素環（芳香族炭素環（例えば、ベンゼン環、ナフタレン環等）、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン

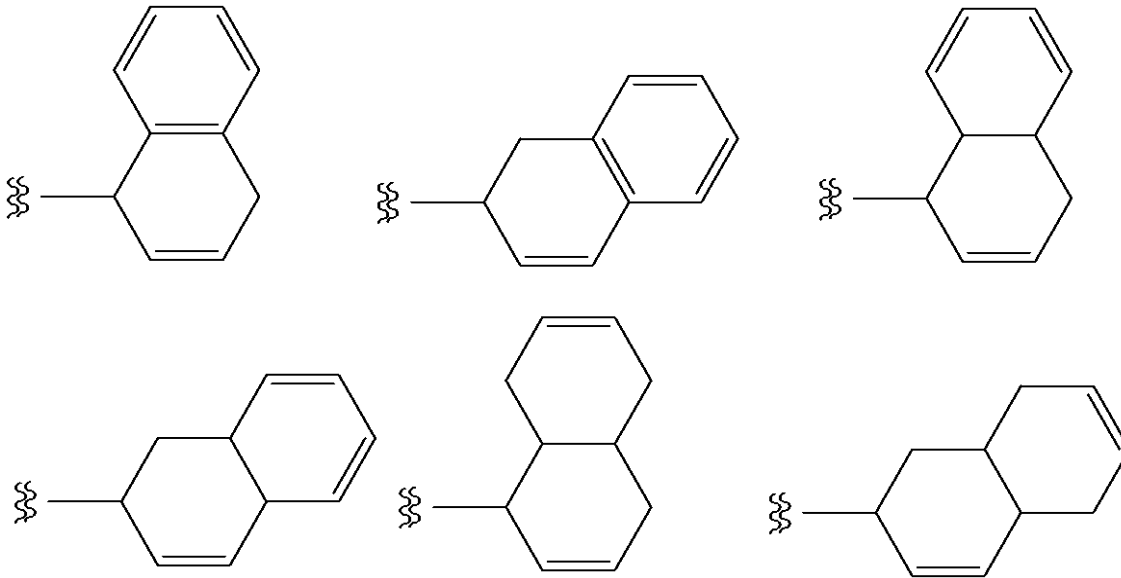
50

環、シクロペンタン環等)、シクロアルケン環(例:シクロヘキセン環、シクロペンテン環等)等)、複素環(芳香族複素環(ピリジン環、ピリミジン環、ピロール環、イミダゾール環等)、非芳香族複素環(例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等)が挙げられる。

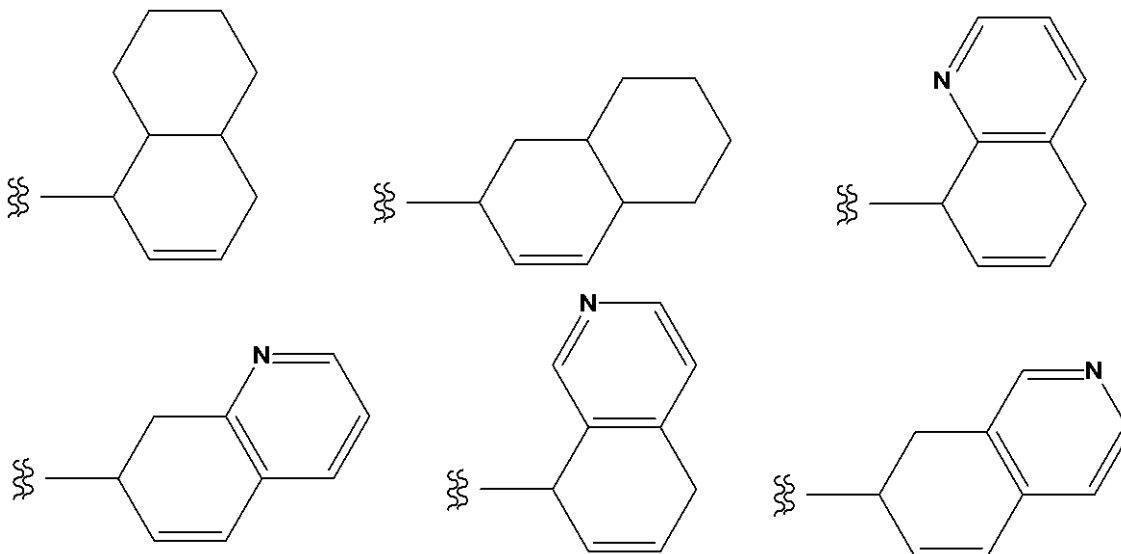
なお、結合手は、炭素数3~8の環状不飽和脂肪族炭化水素基から出ているものとする。

例えば、以下の基もシクロアルケニルとして例示され、シクロアルケニルに含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。置換のシクロアルケニルの場合、シクロアルケニル上の置換基は、炭素数3~8の環状不飽和脂肪族炭化水素基又は炭素数3~8の環状不飽和脂肪族炭化水素基に縮合する3~8員の環のいずれに置換していてもよい。

【化36】



【化37】



10

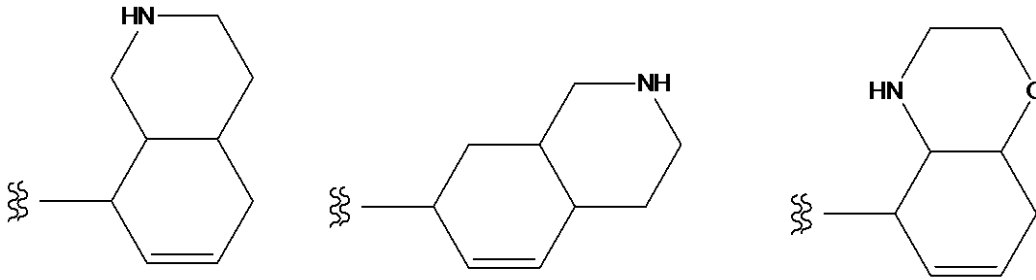
20

30

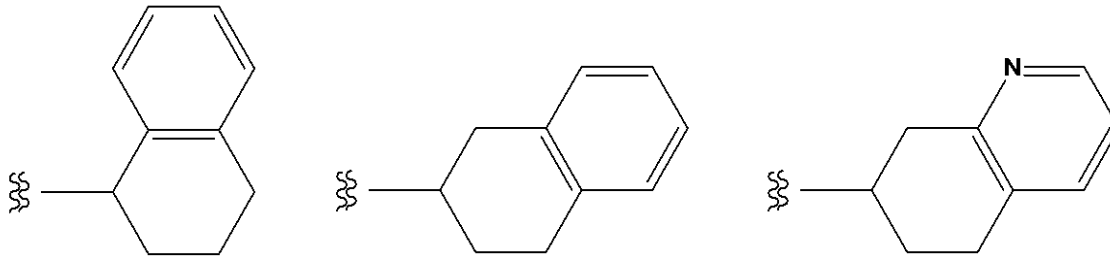
40



## 【化 3 8】

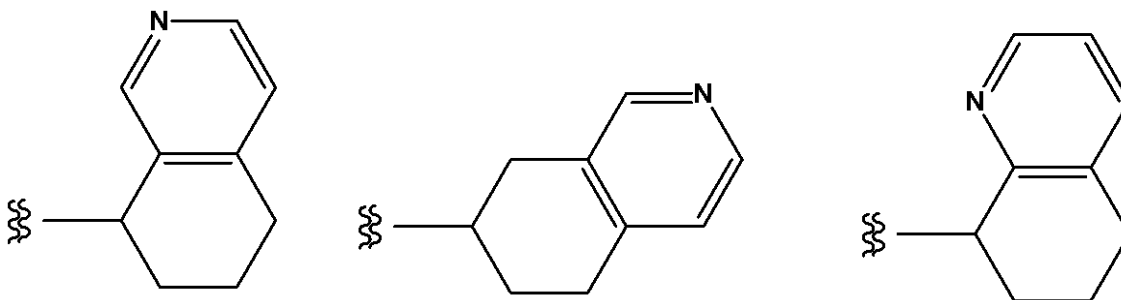


10



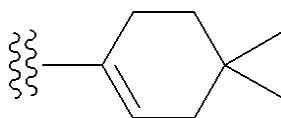
20

## 【化 3 9】



さらに、「シクロアルケニル」は、以下のようにスピロ環を形成する基も包含する。

## 【化 4 0】



30

## 【0029】

「非芳香族炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」及び「シクロアルケニル」を包含する。

## 【0030】

「芳香族炭素環式基」とは、単環又は多環の芳香族炭素環式基、及びこれらの単環又は多環の芳香族炭素環式基にさらに3～8員の環が1又は2個縮合した基を意味する。単環又は多環の芳香族炭素環式基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルが挙げられる。特にフェニルが好ましい。

40

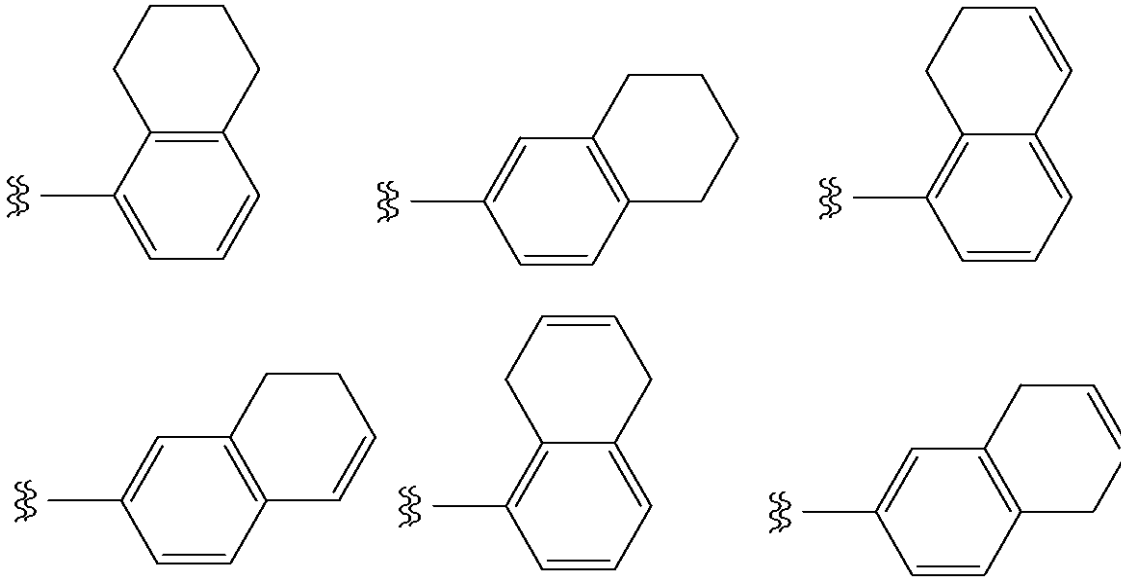
単環又は多環の芳香族炭素環式基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。なお、結合手は、単環又は多環の芳香族炭素環式基から出ているものとする。

例えば、以下の基も芳香族炭素環式基として例示され、芳香族炭素環式基に含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。置換の芳香族炭素環式基の場合、芳香族炭素環式基上の置換基は、単環又は多環の芳香族炭素環式基又はこれ

50

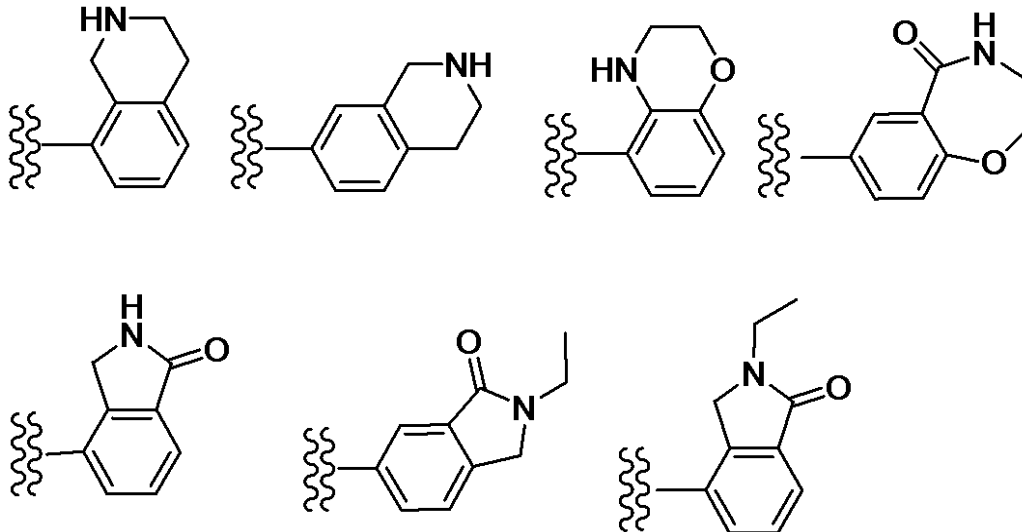
らの単環又は多環の芳香族炭素環式基に縮合する3～8員の環のいずれに置換していてもよい。

【化41】



10

【化42】



20

30

【0031】

「縮合芳香族炭素環式基」とは、多環の芳香族炭素環式基、単環又は多環の芳香族炭素環式基にさらに3～8員の環が1又は2個縮合した基を意味する。単環又は多環の芳香族炭素環式基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリルが挙げられる。特にフェニルが好ましい。

40

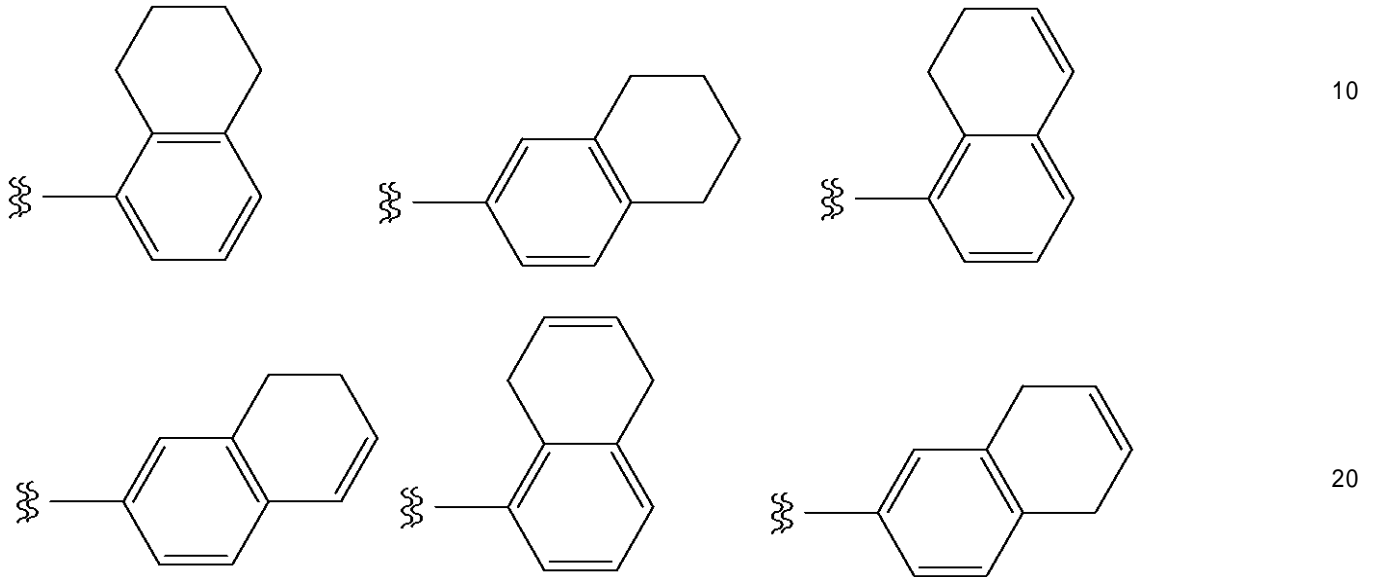
単環又は多環の芳香族炭素環式基に縮合する環としては、非芳香族炭素環（例えば、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）等）、非芳香族複素環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。なお、結合手は、単環又は多環の芳香族炭素環式基から出ているものとする。

例えば、以下の基も芳香族炭素環式基として例示され、芳香族炭素環式基に含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。置換の芳香族炭素環式基の場合、芳香族炭素環式基上の置換基は、単環若しくは多環の芳香族炭素環式基、又は単環若しくは多環の芳香族炭素環式基に縮合する3～8員の環のいずれに置換していてもよい。

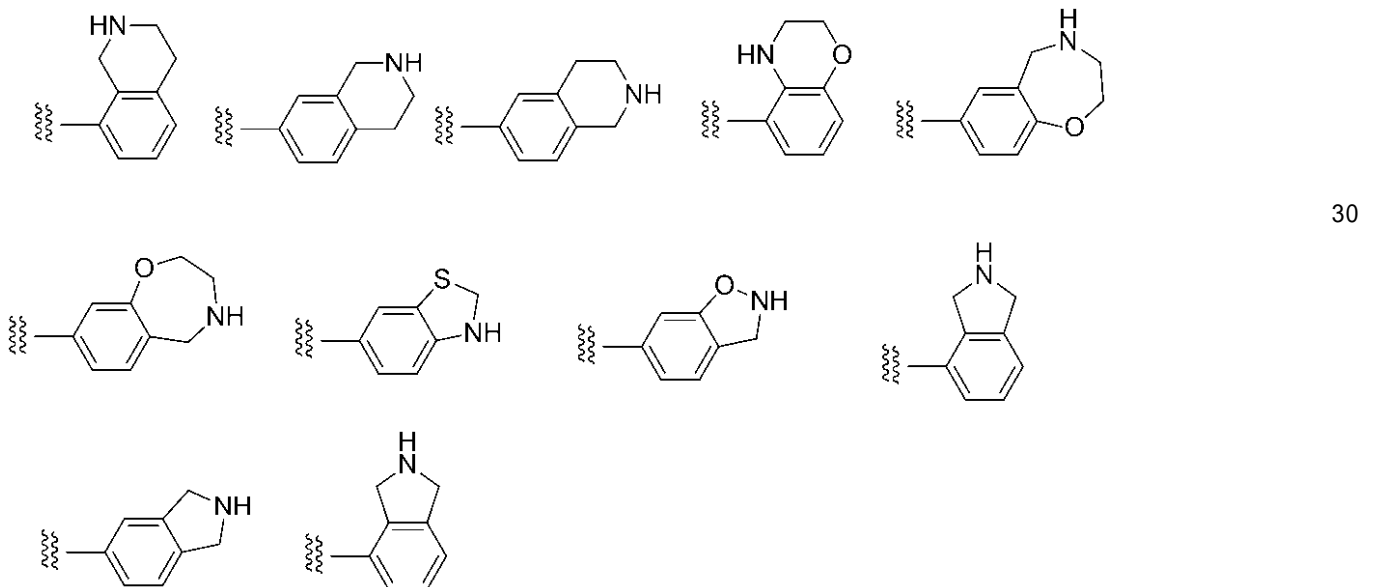
50

例えば、以下の基も芳香族炭素環式基又は縮合芳香族炭素環式基として例示され、芳香族炭素環式基又は縮合芳香族炭素環式基に含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。置換の芳香族炭素環式基又は縮合芳香族炭素環式基の場合、芳香族炭素環式基又は縮合芳香族炭素環式基上の置換基は、単環又は多環の芳香族炭素環式基又はこれらの単環又は多環の芳香族炭素環式基に縮合する3～8員の環のいずれに置換していてもよい。

## 【化43】



## 【化44】

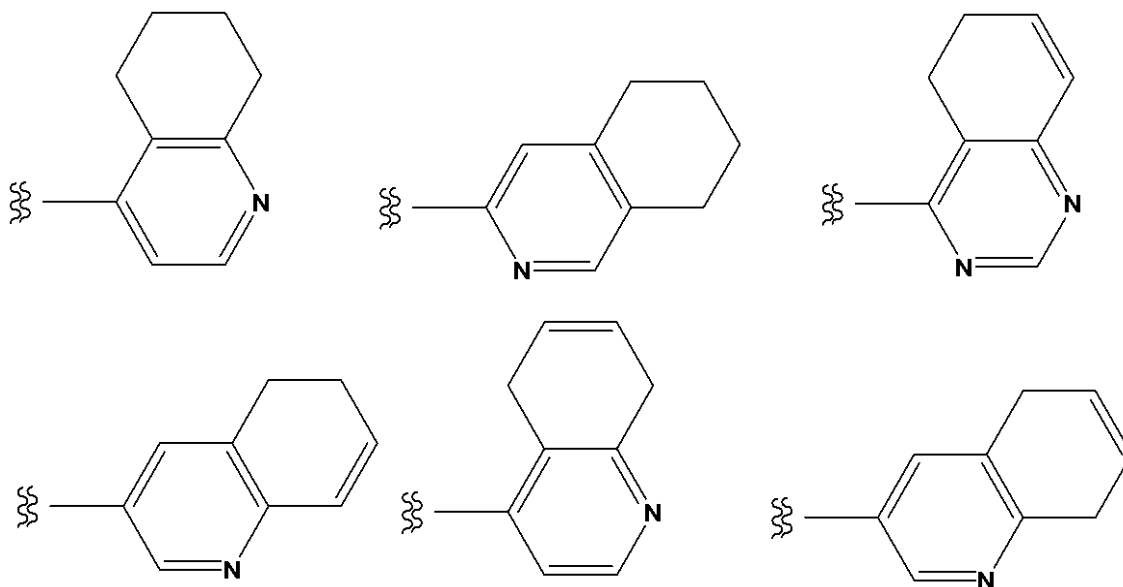


## 【0032】

置換の芳香族炭素環式基には、オキソで置換された芳香族炭素環式基も含まれ、置換の縮合芳香族炭素環式基には、オキソで置換された縮合芳香族炭素環式基も含まれる。「オキソで置換された芳香族炭素環式基」および「オキソで置換された縮合芳香族炭素環式基」とは、芳香族炭素環式基を構成する単環又は多環の芳香族炭素環式基に縮合する3～8員の環上の炭素原子上の2個の水素原子が=O基で置換されている基を意味する。「オキソで置換された芳香族炭素環式基」および「オキソで置換された縮合芳香族炭素環式基」として以下の式：

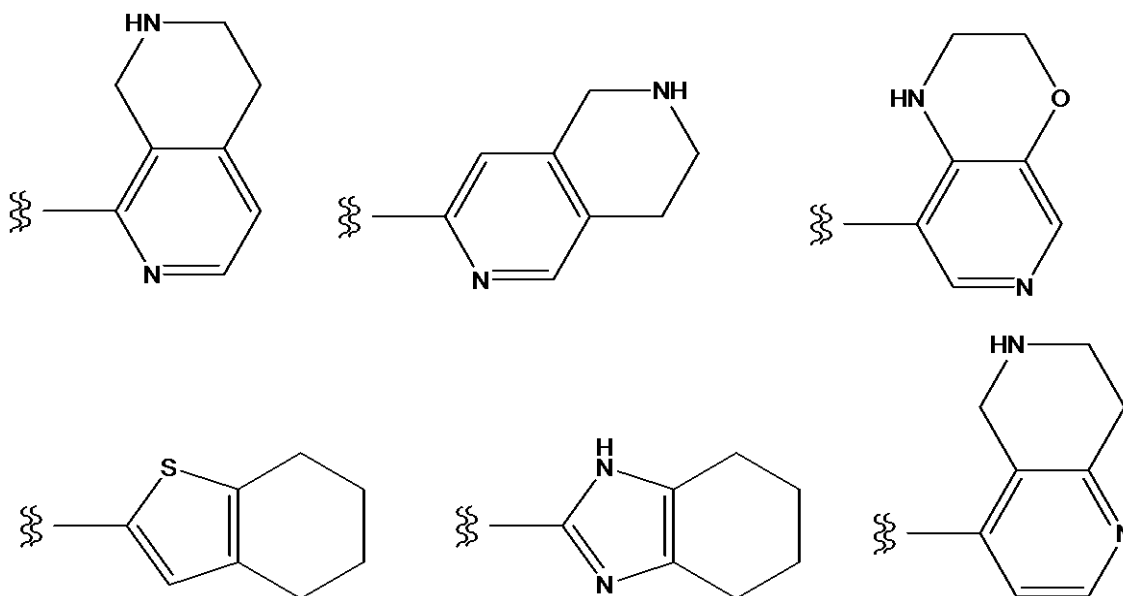


## 【化 4 6】



10

## 【化 4 7】



20

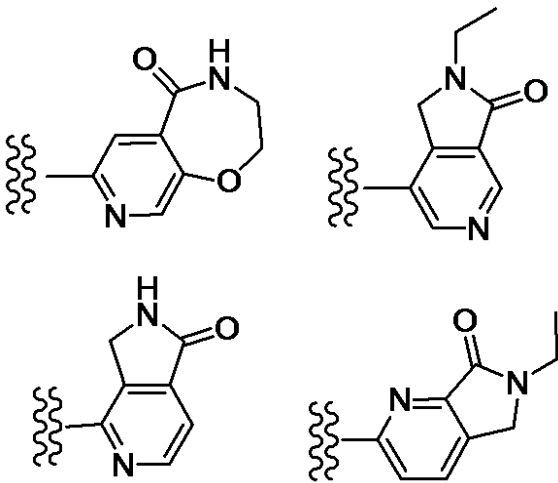
30

## 【0034】

置換の芳香族複素環式基にはオキソで置換された芳香族複素環式基も含まれる。「オキソで置換された芳香族複素環式基」とは、芳香族複素環式基を構成する単環又は多環の芳香族複素環式基に縮合する3～8員の環上の炭素原子上の2個の水素原子が=O基で置換されている基を意味する。「オキソで置換された芳香族複素環式基」及び「オキソで置換された縮合芳香族複素環式基」として以下の式：

40

## 【化 4 8】



10

で示される基を挙げることができる。

R<sup>1</sup>における「縮合芳香族炭素環式基」の特に好ましい態様としては、テトラベンゾオキザゼピニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソキサゾリル等が挙げられる。

## 【0035】

20

「非芳香族複素環式基」とは、O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する単環の非芳香族ヘテロ環式基、及びこれらの単環の非芳香族ヘテロ環式基にさらに3～8員の環が1又は2個縮合した基（多環の非芳香族ヘテロ環式基）を意味する。

「単環の非芳香族複素環式基」としては、O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1～4個有する単環の3～8員の非芳香族ヘテロ環式基が好ましく、具体的には、ジオキサニル、チラニル、オキシラニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペペリジニル、ペペリジノ、ペペラジニル、ペペラジノ、モルホリニル、モルホリノ、オキサジアジニル、ジヒドロピリジニル、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、オキセタニル、チアゾリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキサリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。

30

O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する単環の非芳香族ヘテロ環式基に縮合する環としては、炭素環（芳香族炭素環（例えば、ベンゼン環、ナフタレン環等）、シクロアルカン環（例：シクロヘキサン環、シクロペンタン環等）、シクロアルケン環（例：シクロヘキセン環、シクロペンテン環等）等）、複素環（芳香族複素環（ピリジン環、ピリミジン環、ピロール環、イミダゾール環等）、非芳香族複素環（例えば、ペペリジン環、ペペラジン環、モルホリン環等）が挙げられる。

40

「多環の非芳香族複素環式基」として、具体的には、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

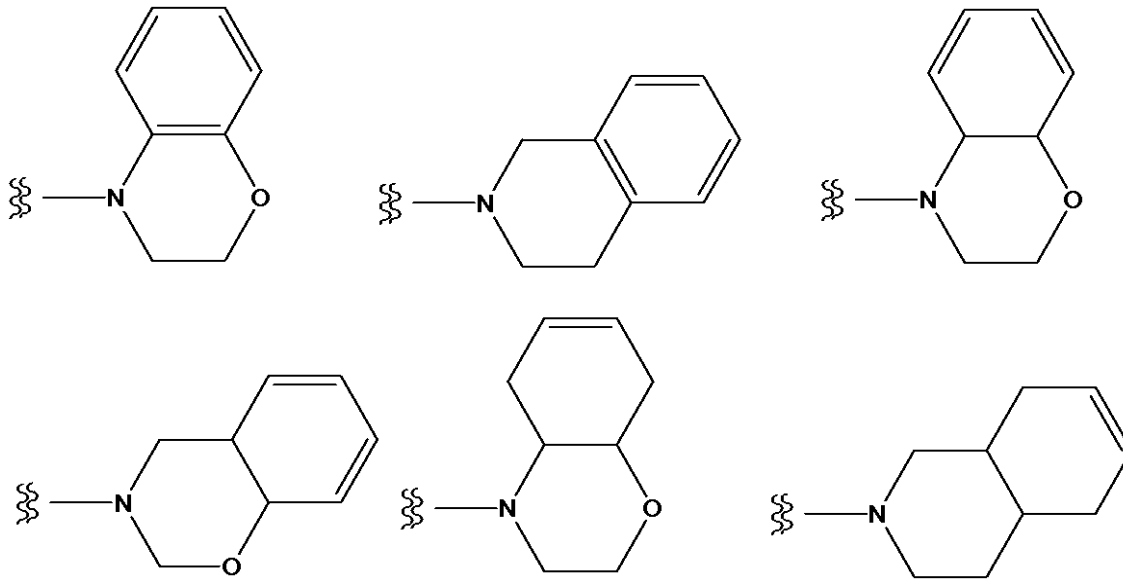
多環の非芳香族ヘテロ環式基である場合、結合手は、O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する非芳香族ヘテロ環式基から出ているものとする。

例えば、以下の基も非芳香族複素環式基に含まれる。なお、これらの基は置換可能な任意の位置で置換されていてもよい。置換の非芳香族複素環式基の場合、非芳香族複素環式基上の置換基は、O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する単環の非芳香族ヘテロ環式基又はこれらの単環の非芳香族ヘテロ環式基に縮合する3～8員

50

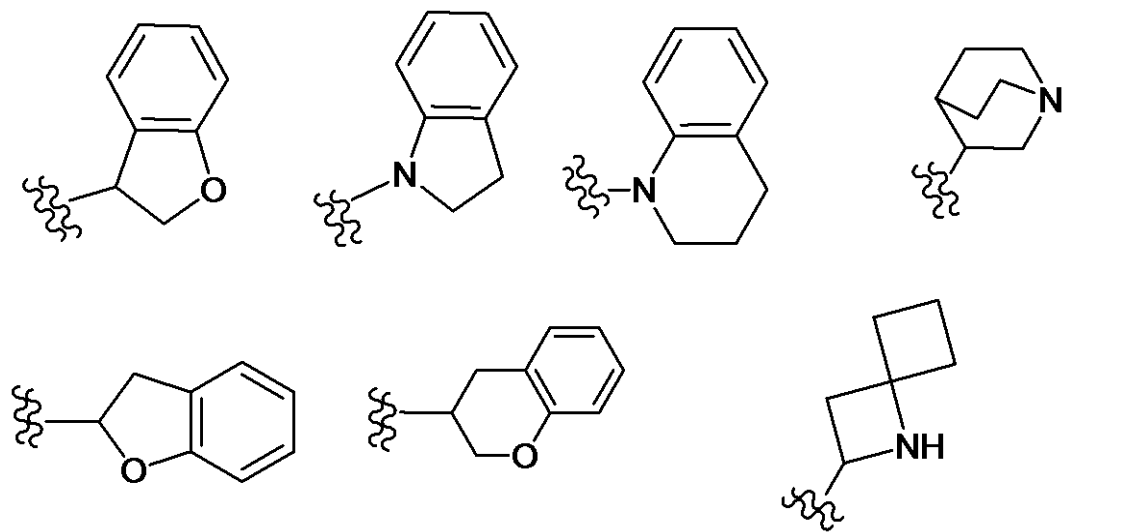
の環のいずれに置換していてもよい。

【化 4 9】



10

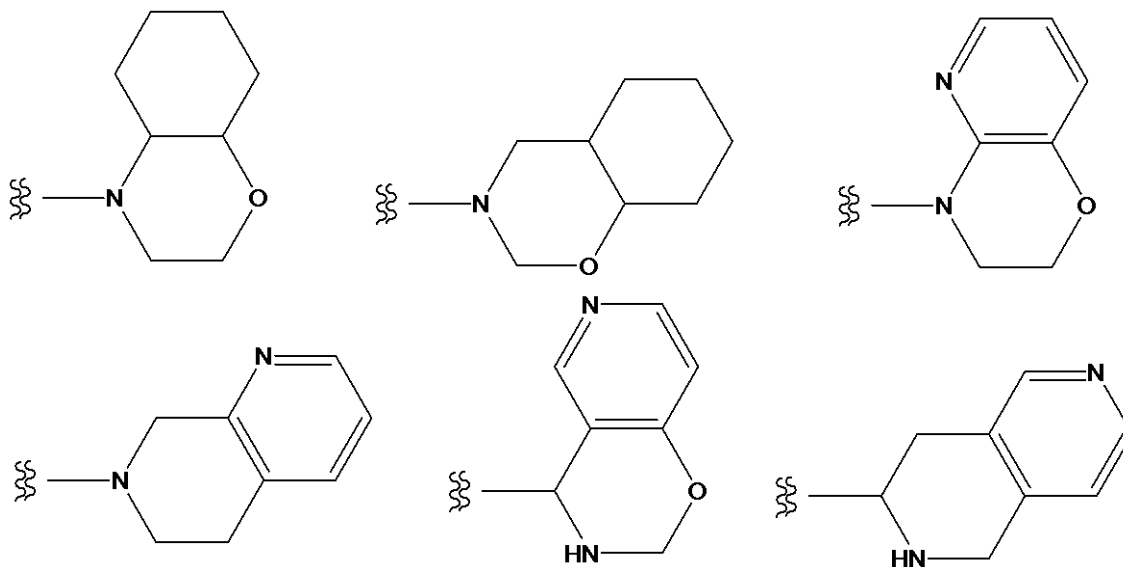
【化 5 0】



20

30

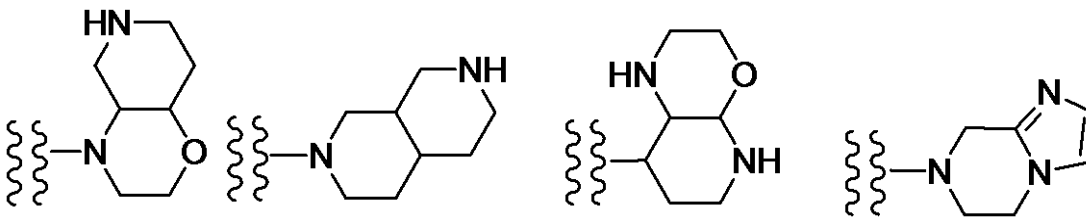
【化 5 1】



40

50

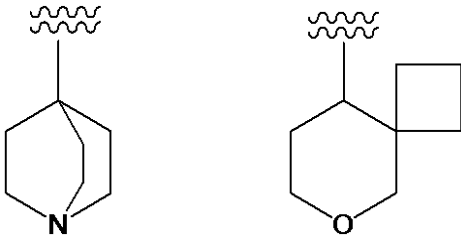
## 【化52】



「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、又はスピロ環を形成する基も包含する。

10

## 【化53】



## 【0036】

20

上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「非芳香族炭素環式基」、「芳香族炭素環式基」、「芳香族複素環式基」及び「非芳香族複素環式基」において、縮合している環として定義した「非芳香族炭素環」、「非芳香族複素環」、「芳香族炭素環」、「芳香族複素環」、「炭素環」及び「複素環」は、以下の意味を有する。置換基を有する場合は、これらの縮合している環上に置換基を有してもよく、「非芳香族炭素環」、「非芳香族複素環」は、オキソで置換されていてもよい。

「非芳香族炭素環」とは、炭素数3～8の環状飽和炭化水素環および炭素数3～8個の環状不飽和脂肪族炭化水素環を意味し、例えば、シクロヘキサン環、シクロペンタン環等、シクロヘキセン環、シクロペンテン環等が挙げられる。

「非芳香族複素環」とは、O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1～4個有する3～8員の非芳香族ヘテロ環を意味し、例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等が挙げられる。

30

「芳香族炭素環」とは、単環又は多環の芳香族炭素環を意味し、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環等が挙げられる。

「芳香族複素環」とは、O、S及びNから任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する単環又は多環の芳香族ヘテロ環を意味し、例えば、ピリジン環、ピリミジン環、ピロール環、イミダゾール環等が挙げられる。

「炭素環」とは、上記「非芳香族炭素環」及び「芳香族炭素環」を包含する。

「複素環」とは、上記「非芳香族複素環」及び「芳香族複素環」を包含する。

## 【0037】

40

「非芳香族炭素環オキシ」とは、上記「非芳香族炭素環式基」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキセニルオキシ、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ、シクロヘブテニルオキシ、シクロヘキサジエニルオキシ等が挙げられる。

## 【0038】

「芳香族炭素環オキシ」とは、上記「芳香族炭素環式基」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

## 【0039】

「芳香族複素環オキシ」とは、上記「芳香族複素環式基」が酸素原子に結合した基を意

50



味する。例えば、ピリジルオキシ、オキサゾリルオキシ等が挙げられる。

【0040】

「非芳香族複素環オキシ」とは、上記「非芳香族複素環式基」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ペリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ等が挙げられる。

【0041】

「非芳香族炭素環カルボニル」とは、上記「シクロアルキル」又は「シクロアルケニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル等が挙げられる。

【0042】

「芳香族炭素環カルボニル」とは、上記「芳香族炭素環式基」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。

【0043】

「芳香族複素環カルボニル」とは、上記「芳香族複素環式基」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルカルボニル、オキサゾリルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イソチアゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピロリルカルボニル、フリルカルボニル等が挙げられる。

$R^4$ における「芳香族複素環カルボニル」としては、ピロリルカルボニルが挙げられる。

【0044】

「非芳香族複素環カルボニル」とは、上記「非芳香族複素環式基」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、オキセタニルカルボニル、ペリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル等が挙げられる。

$R^4$ における「非芳香族複素環カルボニル」としては、オキセタニルカルボニルが挙げられる。

【0045】

「アルキルスルホニル」とは、上記「アルキル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」の好ましい態様として、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

$R^4$ における「アルキルスルホニル」としては、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

【0046】

「アルケニルスルホニル」とは、上記「アルケニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルホニル、プロピニルスルホニル等が挙げられる。

【0047】

「アルキニルスルホニル」とは、上記「アルキニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル等が挙げられる。

【0048】

「非芳香族炭素環スルホニル」とは、上記「非芳香族炭素環式基」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロペンタニルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロプロピニルスルホニル、シクロペンテニルスルホニル、シクロヘキセニルスルホニル等が挙げられる。

【0049】

「芳香族炭素環スルホニル」とは、上記「芳香族炭素環式基」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。

【0050】

「芳香族複素環スルホニル」とは、上記「芳香族複素環式基」がスルホニル基に結合し

10

20

30

40

50

た基を意味する。例えば、ピリジルスルホニル、オキサゾリルスルホニル等が挙げられる。

【0051】

「非芳香族複素環スルホニル」とは、上記「非芳香族複素環式基」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルホニル、テトラヒドロフリルスルホニル等が挙げられる。

【0052】

「アルケニルオキシカルボニル」とは、上記「アルケニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル等が挙げられる。

10

【0053】

「アルキニルオキシカルボニル」とは、上記「アルキニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0054】

「芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0055】

「非芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル、シクロプロペニルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル等が挙げられる。

20

【0056】

「芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシカルボニル、オキサゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0057】

「非芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルオキシカルボニル等が挙げられる。

30

【0058】

「非芳香族複素環スルファニル」とは、上記「非芳香族炭素環式基」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘキセニルスルファニル、シクロプロペニルスルファニル、シクロブテニルスルファニル、シクロヘキセニルスルファニル、シクロペンテニルスルファニル、シクロヘブテニルスルファニル、シクロヘキサジエニルスルファニル、等が挙げられる。

【0059】

「芳香族炭素環スルファニル」とは、上記「芳香族炭素環式基」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル等が挙げられる。

40

【0060】

「芳香族複素環スルファニル」とは、上記「芳香族複素環式基」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルスルファニル、オキサゾリルスルファニル等が挙げられる。

【0061】

「非芳香族複素環スルファニル」とは、上記「非芳香族複素環式基」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピペリジニルスルファニル、テトラヒドロフリルスルファニル等が挙げられる。

50

## 【0062】

「アルキルスルフィニル」とは、上記「アルキル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等が挙げられる。

## 【0063】

「アルケニルスルフィニル」とは、上記「アルケニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル等が挙げられる。

## 【0064】

「アルキニルスルフィニル」とは、上記「アルキニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル等が挙げられる。

10

## 【0065】

「非芳香族炭素環スルフィニル」とは、上記「非芳香族炭素環式基」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、シクロヘキセニルスルフィニル、シクロプロペニルスルフィニル、シクロブテニルスルフィニル、シクロヘキセニルスルフィニル、シクロペンテニルスルフィニル、シクロヘプテニルスルフィニル、シクロヘキサジエニルスルフィニル等が挙げられる。

## 【0066】

「芳香族炭素環スルフィニル」とは、上記「芳香族炭素環式基」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

20

## 【0067】

「芳香族複素環スルフィニル」とは、上記「芳香族複素環式基」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルスルフィニル、オキサゾリルスルフィニル等が挙げられる。

## 【0068】

「非芳香族複素環スルフィニル」とは、上記「非芳香族複素環式基」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルフィニル、テトラヒドロフリルスルフィニル等が挙げられる。

## 【0069】

「アミノスルフィニル」とは、アミノ基がスルフィニル基に結合した基を意味する。

30

## 【0070】

「アルキルスルホニルオキシ」とは、上記「アルキルスルホニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ等が挙げられる。

「アルキルスルホニルオキシ」の好ましい態様として、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシが挙げられる。

## 【0071】

「アルケニルスルホニルオキシ」とは、上記「アルケニルスルホニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルホニルオキシ、プロペニルスルホニルオキシ等が挙げられる。

40

## 【0072】

「アルキニルスルホニルオキシ」とは、上記「アルキニルスルホニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルホニルオキシ、プロピニルスルホニルオキシ等が挙げられる。

## 【0073】

「非芳香族炭素環スルホニルオキシ」とは、上記「非芳香族炭素環スルホニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニルオキシ、シクロヘキシルスルホニルオキシ、シクロヘキセニルスルホニルオキシ、シクロプロペニルスルホニル

50

オキシ、シクロヘキセニルスルホニルオキシ等が挙げられる。

【0074】

「芳香族炭素環スルホニルオキシ」とは、上記「芳香族炭素環スルホニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等が挙げられる。

【0075】

「芳香族複素環スルホニルオキシ」とは、上記「芳香族複素環スルホニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピリジルスルホニルオキシ、オキサゾリルスルホニルオキシ等が挙げられる。

【0076】

「非芳香族複素環スルホニルオキシ」とは、上記「非芳香族複素環式基スルホニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルホニルオキシ、テトラヒドロフリルスルホニルオキシ等が挙げられる。

【0077】

「アルキルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。「アルキルカルボニルオキシ」としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、tert-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、sec-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシが挙げられる。

【0078】

「アルケニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルケニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルオキシ、プロペニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0079】

「アルキニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニルオキシ、プロピニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0080】

「非芳香族炭素環カルボニルオキシ」とは、上記「非芳香族炭素環カルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。「シクロアルキルカルボニルオキシ」としては、例えば、シクロプロピルカルボニルオキシ、シクロヘキシルカルボニルオキシ、シクロヘキセニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0081】

「芳香族炭素環カルボニルオキシ」とは、上記「芳香族炭素環カルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。「芳香族炭素環カルボニルオキシ」としては、例えば、フェニルカルボニルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0082】

「芳香族複素環カルボニルオキシ」とは、上記「芳香族複素環カルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。「芳香族複素環カルボニルオキシ」としては、例えば、ピリジルカルボニルオキシ、オキサゾリルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0083】

「非芳香族複素環カルボニルオキシ」とは、上記「非芳香族複素環カルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。「非芳香族複素環カルボニルオキシ」としては、例えば、ピペリジニルカルボニルオキシ、テトラヒドロフリルカルボニルオキシ等が挙げられる。

【0084】

「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。「アルキルオキシカルボニル」としては、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボ

10

20

30

40

50

ニル、tert-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、sec-ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。「アルキルオキシカルボニル」の好ましい態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

R<sup>4</sup>における「アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニルが好ましい。

【0085】

「アルケニルオキシカルボニル」とは、上記「アルケニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。「アルケニルオキシカルボニル」としては、例えば、エチレニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル等が挙げられる。

10

【0086】

「アルキニルオキシカルボニル」とは、上記「アルキニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。「アルキニルオキシカルボニル」としては、例えば、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0087】

「非芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロプロペニルオキシカルボニル、シクロペンテニルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル等が挙げられる。

20

【0088】

「芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0089】

「芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシカルボニル、オキサゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0090】

「非芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ペリジニルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルオキシカルボニル等が挙げられる。

30

【0091】

上記「置換若しくは非置換のアミノ」、「置換若しくは非置換のカルバモイル」、「置換若しくは非置換のスルファモイル」、「置換若しくは非置換のアミジノ」及び「置換若しくは非置換のアミノスルフィニル」の窒素原子上の置換基には、次の置換基が包含される。窒素原子上の水素原子が次の置換基から選択される1~2個の基で置換されていてもよい。

置換基：

40

アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、トリアルキルシリルオキシ、シアノアルキルオキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、カルバモイルアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホ

50

ニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキ  
 ニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカル  
 ボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミ  
 ノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオ  
 キシ、アルキルオキシカルボニル、モノアルキルオキシカルボニルアミノ、ジアルキルオ  
 キシカルボニルアミノ、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アル  
 キルスルファニル、アルキルカルボニルスルファニル、アルケニルスルファニル、アル  
 キニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスル  
 フィニル、モノアルキルカルバモイル、モノ（ヒドロキシアルキル）カルバモイル、ジアル  
 キルカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、シアノカルバモイル、カルボキシアルキ  
 ルカルバモイル、モノ（ジアルキルアミノアルキル）カルバモイルジ（ジアルキルアミノ  
 アルキル）カルバモイル、非芳香族炭素環アルキルカルバモイル、非芳香族炭素環カルバ  
 モイル、非芳香族複素環アルキルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、モノアル  
 キルオキシカルバモイル、ジアルキルオキシカルバモイル、モノアルキルオキシカルボニ  
 ルアルキルカルバモイル、ジアルキルオキシカルボニルアルキルカルバモイル、モノアル  
 キルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式  
 基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキ  
 シ、非芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族  
 炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、非芳香族炭素  
 環カルボニルオキシ、芳香族炭素環カルボニルオキシ、芳香族複素環カルボニルオキシ、  
 非芳香族複素環カルボニルオキシ、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキ  
 シカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香  
 族炭素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アル  
 キル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アル  
 キルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル  
 、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、  
 非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素  
 環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香  
 族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳  
 香族複素環スルファニル、芳香族炭素環スルホニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族  
 複素環スルホニル、非芳香族複素環スルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アルケニル  
 スルホニルオキシ、アルキニルスルホニルオキシ、非芳香族炭素環スルホニルオキシ、芳  
 香族炭素環スルホニルオキシ、芳香族複素環スルホニルオキシ、非芳香族複素環スルホ  
 ニルオキシ、アルキルオキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキ  
 ル、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシアルキル、芳香族  
 炭素環アルキルオキシアルキル、非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、芳香族複素環  
 アルキルオキシアルキル及び非芳香族複素環アルキルオキシアルキル。

【 0 0 9 2 】

上記「置換若しくは非置換のアルキル」、「置換若しくは非置換のアルケニル」、  
 「置換若しくは非置換のアルキニル」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシ」、  
 「置換若しくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシ」、  
 「置換若しくは非置換のアルキルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルケニ  
 ルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル」、「置換若しくは  
 非置換のアルキルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル」、「置  
 換若しくは非置換のアルキニルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルホ  
 ニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルキ  
 ニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル」、「置換若しく  
 は非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシカ  
 ルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル」、「置換若しくは非置換の  
 アルケニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル」、「置換

若しくは非置換のアルキルスルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ」及び「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ」の置換基には、次の置換基が包含される。任意の位置の炭素原子上の水素原子が次の置換基から選択される 1 以上の基に置換されていてもよい。

置換基：

ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、トリアルキルシリルオキシ、シアノアルキルオキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、カルバモイルアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、モノアルキルオキシカルボニルアミノ、ジアルキルオキシカルボニルアミノ、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルキルカルボニルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、モノ(ヒドロキシアルキル)カルバモイル、ジアルキルカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、シアノカルバモイル、カルボキシアルキルカルバモイル、モノ(ジアルキルアミノアルキル)カルバモイルジ(ジアルキルアミノアルキル)カルバモイル、非芳香族炭素環カルバモイル、非芳香族複素環アルキルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、モノアルキルオキシカルバモイル、ジアルキルオキシカルバモイル、モノアルキルオキシカルボニルアルキルカルバモイル、ジアルキルオキシカルボニルアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニルオキシ、芳香族炭素環カルボニルオキシ、芳香族複素環カルボニルオキシ、非芳香族複素環カルボニルオキシ、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、非芳香族複素環スルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、アルキニルスルホニルオキシ、非芳香族炭素環スルホニルオキシ、芳香族炭素環スルホニルオキシ、芳香族複素環スルホニルオキシ及び非芳香族複素環スルホニルオキシ。

【 0 0 9 3 】

上記、「置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の縮合芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の縮合芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ」及び「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ」の環上の置換基には、次の置換基が包含される。環上の任意の位置の原子上の水素原子が次の置換基から選択される1以上の基に置換されていてもよい。

置換基：

アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキルオキシ、アルキルオキシアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、トリアルキルシリルオキシ、シアノアルキルオキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、カルバモイルアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、モノアルキルオキシカルボニルアミノ、ジアルキルオキシカルボニルアミノ、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルキルカルボニルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、モノ(ヒドロキシアルキル)カルバモイル、ジアルキルカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、シアノカルバモイル、カルボキシアルキ

10

20

30

40

50



ルカルバモイル、モノ（ジアルキルアミノアルキル）カルバモイルジ（ジアルキルアミノアルキル）カルバモイル、非芳香族炭素環アルキルカルバモイル、非芳香族炭素環カルバモイル、非芳香族複素環アルキルカルバモイル、非芳香族複素環カルバモイル、モノアルキルオキシカルバモイル、ジアルキルオキシカルバモイル、モノアルキルオキシカルボニルアルキルカルバモイル、ジアルキルオキシカルボニルアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニルオキシ、芳香族炭素環カルボニルオキシ、芳香族複素環カルボニルオキシ、非芳香族複素環カルボニルオキシ、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルキル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、芳香族炭素環スルホニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、非芳香族複素環スルホニル、アルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、アルキニルスルホニルオキシ、非芳香族炭素環スルホニルオキシ、芳香族炭素環スルホニルオキシ、芳香族複素環スルホニルオキシ、非芳香族複素環スルホニルオキシ、アルキルオキシカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヒドロキシアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシアルキル、芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、芳香族複素環アルキルオキシアルキル及び非芳香族複素環アルキルオキシアルキル。

10

20

好ましくは、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル（置換基群：ハロゲン、ヒドロキシ）、置換若しくは非置換のアルケニル（置換基群：ハロゲン、ヒドロキシ）、置換若しくは非置換のアルキニル（置換基群：ハロゲン、ヒドロキシ）、

30

置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基（置換基群：ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、芳香族炭素環式基）、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基（置換基群：ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、芳香族炭素環式基）、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基（置換基群：ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、芳香族炭素環式基）、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基（置換基群：ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、芳香族炭素環式基）、

40

置換若しくは非置換のアルキルオキシ（置換基群：ハロゲン、シアノ、非芳香族炭素環式基、ハロ非芳香族炭素環式基、シアノ非芳香族炭素環式基、ハロ芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、）、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ（置換基群：ハロゲン、シアノ、非芳香族炭素環式基、ハロ非芳香族炭素環式基、シアノ非芳香族炭素環式基、ハロ芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基）、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ（置換基群：ハロゲン、シアノ、非芳香族炭素環式基、ハロ非芳香族炭素環式基、シアノ非芳香族炭素環式基、ハロ芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基）、

置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ（置換基群：シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルキルオキシ）、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ（置換基群：シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルキルオキシ）、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ（置換基群：シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルキルオキシ）、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ（置換基群：シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、アルキルオキシ）、

50

置換若しくは非置換のアミノ（置換基群：シアノ、アルキル、シアノアルキル）が挙げられる。

特に、ハロゲン、

アルキル、ジハロアルキル、ヒドロキシアルキル、  
ハ口非芳香族炭素環式基、

非芳香族複素環式基、ハ口非芳香族複素環式基、ジハ口非芳香族複素環式基、テトラハ口非芳香族複素環式基、ヒドロキシ非芳香族複素環式基、アルキル非芳香族複素環式基、ジアルキル非芳香族複素環式基、シアノ非芳香族複素環式基、芳香族炭素環非芳香族複素環式基、

アルキルオキシ、ハ口アルキルオキシ、ジハ口アルキルオキシ、トリハ口アルキルオキシ、シアノアルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、ジハ口非芳香族炭素環アルキルオキシ、シアノ非芳香族炭素環アルキルオキシ、ハ口芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、ハ口非芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環オキシアルキルオキシ、

非芳香族炭素環オキシ、シアノ非芳香族炭素環オキシ、ハ口非芳香族炭素環オキシ、ジハ口非芳香族炭素環オキシ、メチル非芳香族炭素環オキシ、ヒドロキシ非芳香族炭素環オキシ、アルキルオキシ非芳香族炭素環オキシ、

芳香族炭素環オキシ

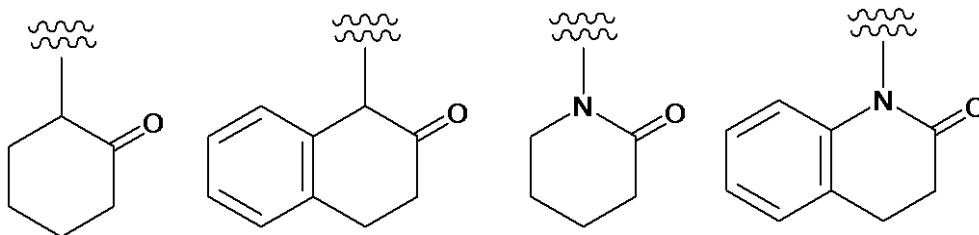
非芳香族複素環オキシ、ハ口非芳香族複素環オキシ、  
ハ口芳香族複素環オキシ、

ジアルキルアミノ、シアノアルキル、アルキル（シアノアルキル）アミノが挙げられる。

#### 【0094】

上記「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の縮合芳香族炭素環式基」及び「置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基」は「オキシ」で置換されていてもよい。この場合、以下のように炭素原子上の2個の水素原子が=O基で置換されている基を意味する。

#### 【化54】



#### 【0095】

上記「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」及び「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」の非芳香族炭素環部分及び非芳香族複素環部分も上記と同様に「オキシ」で置換されていてもよい。

#### 【0096】

10

20

30

40

50

「アルキルカルボニルスルファニル」とは、上記「アルキルカルボニル」が硫黄原子に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニルスルファニル、エチルカルボニルスルファニル、*n*-プロピルカルボニルスルファニル、イソプロピルカルボニルスルファニル、*n*-ブチルカルボニルスルファニル、*tert*-ブチルカルボニルスルファニル、イソブチルカルボニルスルファニル、*sec*-ブチルカルボニルスルファニル、ペンチルカルボニルスルファニル、イソペンチルカルボニルスルファニル、ヘキシルカルボニルスルファニル等が挙げられる。「アルキルカルボニルスルファニル」の好ましい態様として、例えば、メチルカルボニルスルファニル、エチルカルボニルスルファニル、プロピルカルボニルスルファニル、イソプロピルカルボニルスルファニル、*tert*-ブチルカルボニルスルファニル、イソブチルカルボニルスルファニル、*sec*-ブチルカルボニルスルファニル等が挙げられる。

10

## 【0097】

「ハロアルキル」とは、上記「アルキル」の1以上の任意の水素原子が上記「ハロゲン」で置換された基を意味する。例えば、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 2-ジブromoエチル、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル等が挙げられる。

## 【0098】

「ハロアルキルカルボニル」とは、上記「ハロアルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメチルカルボニル、ジフルオロメチルカルボニル、モノフルオロエチルカルボニル、モノフルオロプロピルカルボニル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピルカルボニル、モノクロロメチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、トリクロロメチルカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルカルボニル、1, 2-ジブromoエチルカルボニル、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イルカルボニル等が挙げられる。

20

## 【0099】

「ハロアルケニル」とは、上記「アルケニル」の1以上の任意の水素原子が上記「ハロゲン」で置換された基を意味する。

## 【0100】

「ヒドロキシアルキル」とは、上記「アルキル」の1以上の任意の水素原子がヒドロキシで置換された基を意味する。

30

## 【0101】

「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合している基を意味する。3個のアルキルは同一でも異なっていてもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル等が挙げられる。

## 【0102】

「トリアルキルシリルオキシ」とは、上記「トリアルキルシリル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、トリメチルシリルオキシ、トリエチルシリルオキシ、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ、トリエチルシリルオキシ等が挙げられる。

40

## 【0103】

「シアノアルキル」とは、上記「アルキル」の1以上の任意の水素原子がシアノで置換された基を意味する。例えば、シアノメチル等が挙げられる。

## 【0104】

「シアノアルキルオキシ」とは、上記「シアノアルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シアノメチルオキシ等が挙げられる。

## 【0105】

「ハロアルキルオキシ」とは、上記「ハロアルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメチルオキシ、モノフルオロエチルオキシ、トリフルオロメチ

50

ルオキシ、トリクロロメチルオキシ、トリフルオロエチルオキシ、トリクロロエチルオキシ等が挙げられる。

「ハロアルキルオキシ」の好ましい態様として、トリフルオロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシが挙げられる。

【0106】

「カルバモイルアルキルカルボニル」とは、カルバモイルで置換されている上記「アルキルカルボニル」を意味する。たとえば、カルバモイルメチルカルボニル、カルバモイルエチルカルボニル等が挙げられる。

【0107】

「モノアルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルアミノ」の好ましい態様として、メチルアミノ、エチルアミノが挙げられる。

【0108】

「ジアルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-イソプロピル-N-エチルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ」の好ましい態様として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノが挙げられる。

【0109】

「モノアルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルカルボニルアミノ」の好ましい態様としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノが挙げられる。

【0110】

「ジアルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキルカルボニル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノ、N,N-ジイソプロピルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルカルボニルアミノ」の好ましい態様として、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノが挙げられる。

【0111】

「モノアルキルオキシカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルオキシカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。「モノアルキルオキシカルボニルアミノ」の好ましい態様として、メチルオキシカルボニルアミノ、エチルオキシカルボニルアミノが挙げられる。

【0112】

「ジアルキルオキシカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルオキシカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキルオキシカルボニル基は、同一でも異なってもよい。

【0113】

「モノアルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、tert-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、sec

10

20

30

40

50

- ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルスルホニルアミノ」の好ましい態様としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノが挙げられる。

【0114】

「ジアルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキルスルホニル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノ、N, N - ジイソプロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルカルボニルアミノ」の好ましい態様として、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノが挙げられる。

10

【0115】

「アルキルイミノ」とは、上記「アルキル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、n - プロピルイミノ、イソプロピルイミノ等が挙げられる。

【0116】

「アルケニルイミノ」とは、上記「アルケニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルイミノ、プロペニルイミノ等が挙げられる。

【0117】

「アルキニルイミノ」とは、上記「アルキニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルイミノ、プロピニルイミノ等が挙げられる。

20

【0118】

「アルキルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルイミノ、エチルカルボニルイミノ、n - プロピルカルボニルイミノ、イソプロピルカルボニルイミノ等が挙げられる。

【0119】

「アルケニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルケニルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルイミノ、プロペニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

30

【0120】

「アルキニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキニルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルカルボニルイミノ、プロピニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

【0121】

「アルキルオキシイミノ」とは、上記「アルキルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ、n - プロピルオキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ等が挙げられる。

【0122】

「アルケニルオキシイミノ」とは、上記「アルケニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルオキシイミノ、プロペニルオキシイミノ等が挙げられる。

40

【0123】

「アルキニルオキシイミノ」とは、上記「アルキニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルオキシイミノ、プロピニルオキシイミノ等が挙げられる。

【0124】

「モノアルキルカルバモイル」とは、上記「アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルバモイル、

50

エチルカルバモイル等が挙げられる。

【0125】

「モノアルキルカルバモイルアルキルオキシ」とは、1以上の上記「モノアルキルカルバモイル」で置換されている上記「アルキルオキシ」を意味する。例えば、メチルカルバモイルメチルオキシなどが挙げられる。

【0126】

「モノ(ヒドロキシアルキル)カルバモイル」とは、上記「モノアルキルカルバモイル」のアルキル基の任意の水素原子がヒドロキシで置き換わった基を意味する。例えば、ヒドロキシメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル等が挙げられる。

【0127】

「ジアルキルカルバモイル」とは、上記「アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

【0128】

「アルキルオキシカルボニルアルキル」とは、1以上の上記「アルキルオキシカルボニル」で置換されている上記「アルキル」を意味する。

【0129】

「モノアルキルオキシカルボニルアルキルカルバモイル」とは、上記「アルキルオキシカルボニルアルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルオキシカルボニルメチルカルバモイル、エチルオキシカルボニルメチルカルバモイル等が挙げられる。

【0130】

「ジアルキルオキシカルボニルアルキルカルバモイル」とは、上記「アルキルオキシカルボニルアルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。

【0131】

「カルボキシアルキル」とは、1以上の「カルボキシ」で置換されている上記「アルキル」を意味する。

【0132】

「カルボキシアルキルカルバモイル」とは、1以上の上記「カルボキシアルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個又は2個と置き換わった基を意味する。例えば、カルボキシメチルカルバモイル等が挙げられる。

【0133】

「ジアルキルアミノアルキル」とは、1以上の「ジアルキルアミノ」で置換されている上記「アルキル」を意味する。例えば、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチルなどが挙げられる。

【0134】

「モノ(ジアルキルアミノアルキル)カルバモイル」とは、上記「ジアルキルアミノアルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えばジメチルアミノメチルカルバモイル、ジメチルアミノエチルカルバモイルなどが挙げられる。

【0135】

「ジ(ジアルキルアミノアルキル)カルバモイル」とは、上記「ジアルキルアミノアルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。例えば、ジ(メチルオキシカルボニルメチル)カルバモイル、ジ(エチルオキシカルボニルメチル)カルバモイル等が挙げられる。

【0136】

「非芳香族炭素環カルバモイル」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個又は2個と置き換わった基を意味する。

10

20

30

40

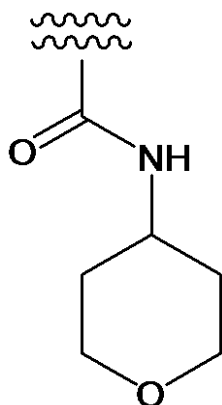
50

例えば、シクロプロピルカルバモイル等が挙げられる。

【0137】

「非芳香族複素環カルバモイル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、以下の式で示される基が挙げられる。

【化55】



10

【0138】

「モノアルキルオキシカルバモイル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えばメチルオキシカルバモイルなどが挙げられる。

20

【0139】

「ジアルキルオキシカルバモイル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。例えばジ(メチルオキシ)カルバモイルなどが挙げられる。

【0140】

「モノアルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等が挙げられる。

【0141】

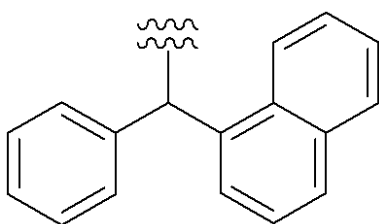
「ジアルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

30

【0142】

「芳香族炭素環アルキル」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されている上記「アルキル」を意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピニル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、以下に示される基

【化56】



40

等が挙げられる。

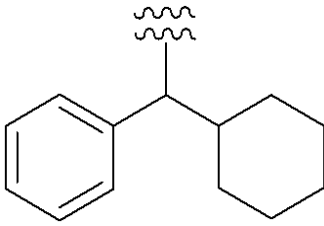
「芳香族炭素環アルキル」の好ましい態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルが挙げられる。

【0143】

50

「シクロアルキルアルキル」とは、1以上の上記「シクロアルキル」で置換されている上記「アルキル」を意味する。また、「シクロアルキルアルキル」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「シクロアルキルアルキル」も包含する。例えば、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、以下に示される基

【化57】



10

等が挙げられる。

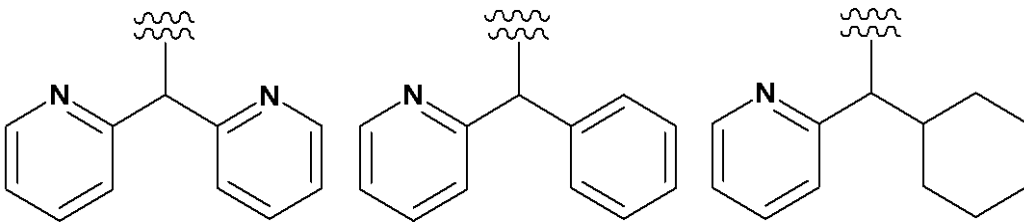
【0144】

「シクロアルケニルアルキル」とは、1以上の上記「シクロアルケニル」で置換されている上記「アルキル」を意味する。また、「シクロアルケニルアルキル」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「シクロアルケニルアルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、等が挙げられる。

【0145】

「芳香族複素環アルキル」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されている上記「アルキル」を意味する。また、「芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」及び/又は「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチル、フラニルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフエニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、以下に示される基

【化58】



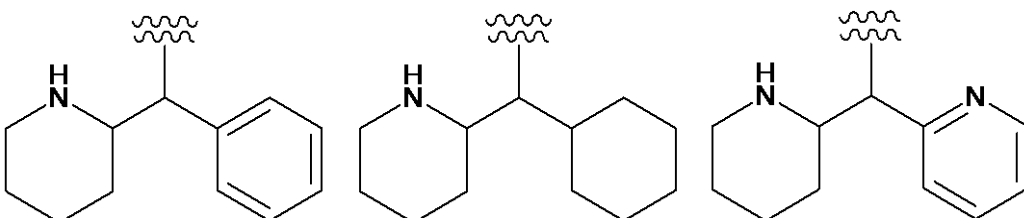
30

等が挙げられる。

【0146】

「非芳香族複素環アルキル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されている上記「アルキル」を意味する。また、「非芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」及び/又は「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ペリリジニルメチル、ペラジニルメチル、以下に示される基

【化59】



50

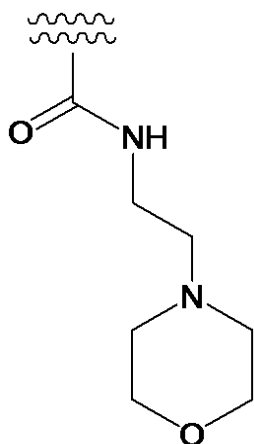


等が挙げられる。

【0147】

「非芳香族複素環アルキルカルバモイル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子1個又は2個と置き換わった基を意味する。例えば、以下の式で示される基を挙げることが出来る。

【化60】



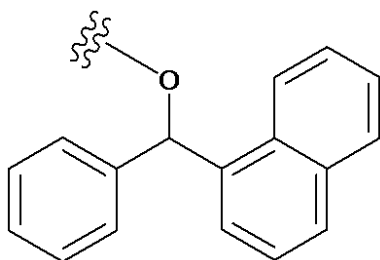
10

【0148】

「芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、1以上の上記「芳香族炭素環」で置換されている上記「アルキルオキシ」を意味する。例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピニルオキシ、ベンズヒドリルオキシ、トリチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、以下に示される基

20

【化61】



30

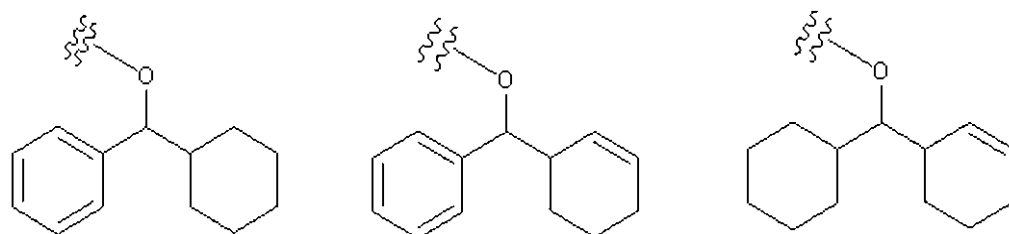
等が挙げられる。

【0149】

「非芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシ」を意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、以下に示される基

40

【化62】



50

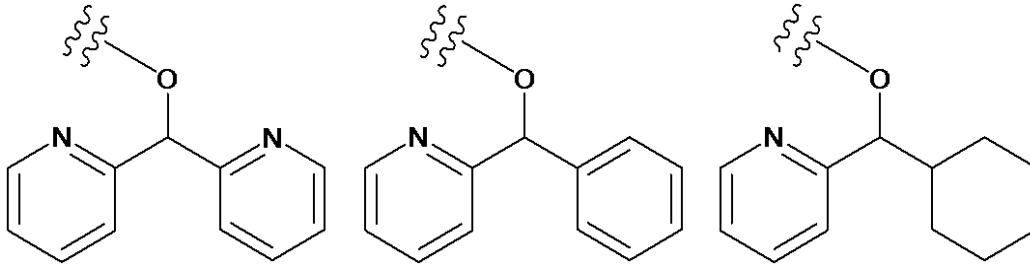
等が挙げられる。

【0150】

「芳香族複素環アルキルオキシ」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシ」を意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」及び/又は「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシ、フラニルメチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、インドリルメチルオキシ、ベンゾチオフェニルメチルオキシ、オキサゾリルメチルオキシ、イソキサゾリルメチルオキシ、チアゾリルメチルオキシ、イソチアゾリルメチルオキシ、ピラゾリルメチルオキシ、イソピラゾリルメチルオキシ、ピロリジニルメチルオキシ、ベンズオキサゾリルメチルオキシ、以下に示される基

10

【化63】



20

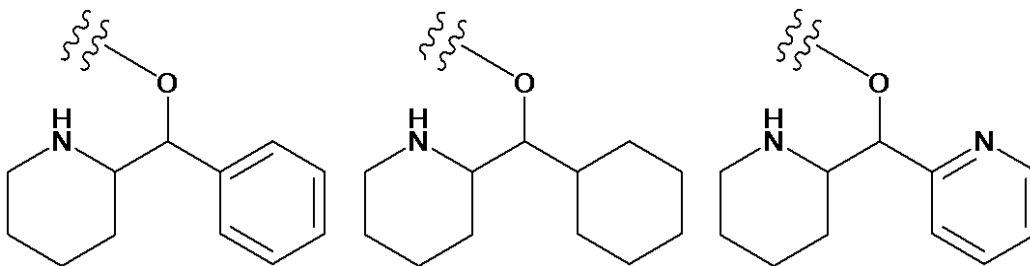
等が挙げられる。

【0151】

「非芳香族複素環アルキルオキシ」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシ」を意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」及び/又は「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基

30

【化64】



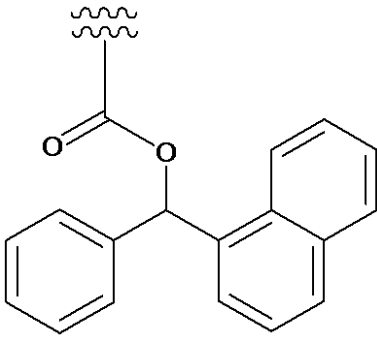
40

等が挙げられる。

【0152】

「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシカルボニル」を意味する。例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル、フェニルプロピニルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、トリチルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

## 【化 6 5】



10

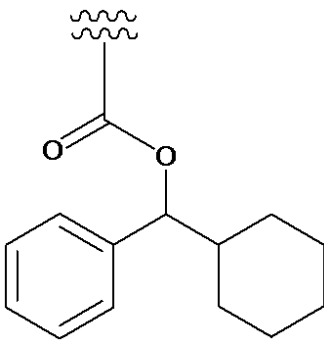
等が挙げられる。

## 【 0 1 5 3】

「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシカルボニル」を意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、シクロプロペニルメチルオキシカルボニル、シクロブテニルメチルオキシカルボニル、シクロペンテニルメチルオキシカルボニル、シクロヘキセニルメチルオキシカルボニル以下に示される基

20

## 【化 6 6】



30

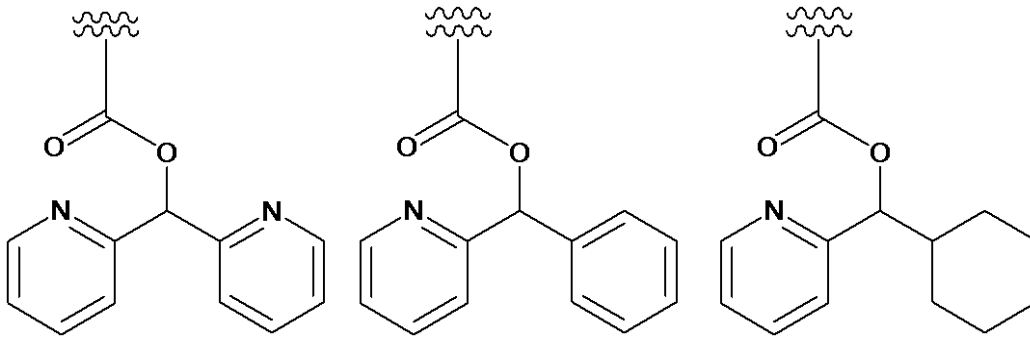
等が挙げられる。

## 【 0 1 5 4】

「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシカルボニル」を意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」及び/又は「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシカルボニル、フラニルメチルオキシカルボニル、イミダゾリルメチルオキシカルボニル、インドリルメチルオキシカルボニル、ベンゾチオフェニルメチルオキシカルボニル、オキサゾリルメチルオキシカルボニル、イソキサゾリルメチルオキシカルボニル、チアゾリルメチルオキシカルボニル、イソチアゾリルメチルオキシカルボニル、ピラゾリルメチルオキシカルボニル、イソピラゾリルメチルオキシカルボニル、ピロリジニルメチルオキシカルボニル、ベンズオキサゾリルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

40

## 【化 6 7】



10

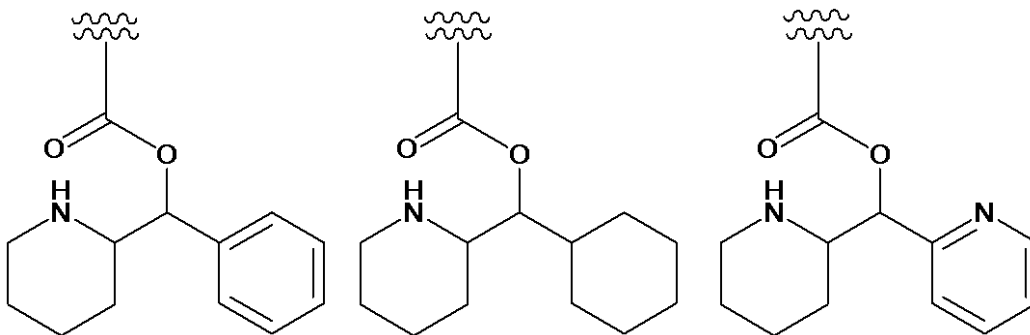
等が挙げられる。

## 【0155】

「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシカルボニル」を意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」及び/又は「芳香族複素環」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基

20

## 【化 6 8】



30

等が挙げられる。

## 【0156】

「芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族炭素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個又は2個と置き換わった基を意味する。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、フェニルプロピルアミノ、ベンズヒドリルアミノ、トリチルアミノ、ナフチルメチルアミノ、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

## 【0157】

「非芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族炭素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個又は2個と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、シクロプロペニルメチルアミノ、シクロブテニルメチルアミノ、シクロペンテニルメチルアミノ、シクロヘキセニルメチルアミノ等が挙げられる。

40

## 【0158】

「芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族複素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個又は2個と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルメチルアミノ、フラニルメチルアミノ、イミダゾリルメチルアミノ、インドリルメチルアミノ、ベンゾチオフェニルメチルアミノ、オキサゾリルメチルアミノ、イソキサゾリルメチルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、イソチアゾリルメチルアミノ、ピラゾリルメ

50

チルアミノ、イソピラゾリルメチルアミノ、ピロリジニルメチルアミノ、ベンズオキサゾリルメチルアミノ等が挙げられる。

【0159】

「非芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族複素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個又は2個と置き換わった基を意味する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルアミノ、モルホリニルエチルアミノ、ピペリジニルメチルアミノ、ピペラジニルメチルアミノ等が挙げられる。

【0160】

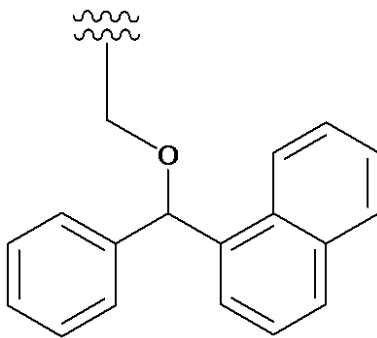
「アルキルオキシアルキル」とは、上記「アルキルオキシ」が1~2個置換した上記「アルキル」を意味する。例えば、メチルオキシメチル、メチルオキシエチル、エチルオキシメチル等が挙げられる。

10

【0161】

「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシアルキル」を意味する。例えば、ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル、フェニルプロピニルオキシメチル、ベンズヒドリルオキシメチル、トリチルオキシメチル、ナフチルメチルオキシメチル、以下に示される基

【化69】



20

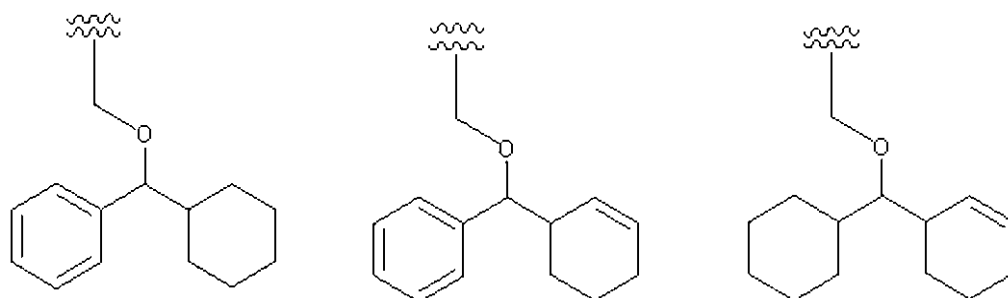
等が挙げられる。

【0162】

「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシアルキル」を意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」は、非芳香族炭素環式基が結合しているアルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシメチル、シクロブチルメチルオキシメチル、シクロペンチルメチルオキシメチル、シクロヘキシルメチルオキシメチル、シクロプロペニルメチルオキシメチル、シクロブテニルメチルオキシメチル、シクロペンテニルメチルオキシメチル、シクロヘキセニルメチルオキシメチル以下に示される基

30

【化70】



40

等が挙げられる。

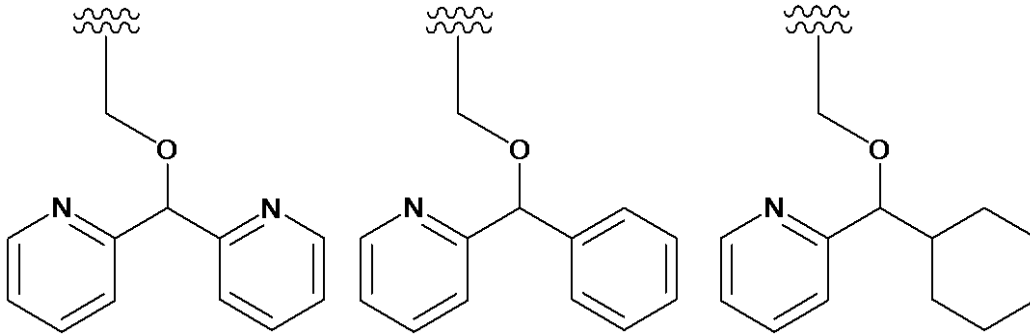
【0163】

「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシアルキル」を意味する。また、「芳香族複素環アル

50

「アルキルオキシアルキル」は、芳香族複素環が結合しているアルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」及び/又は「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシメチル、フランイルメチルオキシメチル、イミダゾリルメチルオキシメチル、インドリルメチルオキシメチル、ベンゾチオフェニルメチルオキシメチル、オキサゾリルメチルオキシメチル、イソキサゾリルメチルオキシメチル、チアゾリルメチルオキシメチル、イソチアゾリルメチルオキシメチル、ピラゾリルメチルオキシメチル、イソピラゾリルメチルオキシメチル、ピロリジニルメチルオキシメチル、ベンズオキサゾリルメチルオキシメチル、以下に示される基

## 【化 7 1】



10

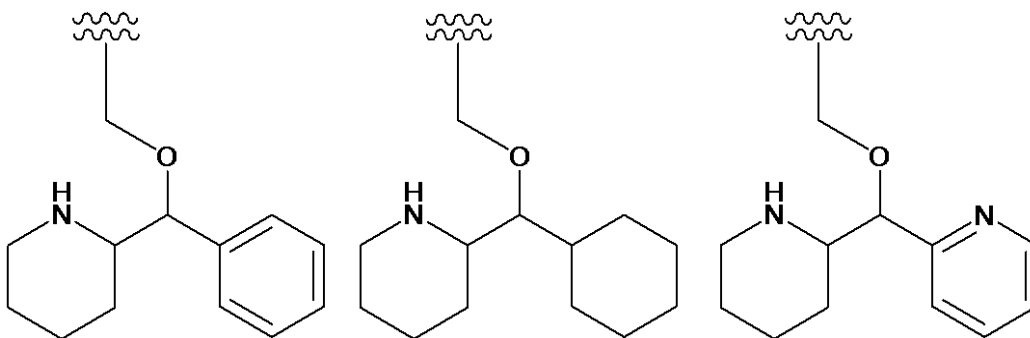
等が挙げられる。

20

## 【0164】

「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されている上記「アルキルオキシアルキル」を意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、非芳香族複素環が結合しているアルキル部分がさらに上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」及び/又は「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシメチル、モルホリニルエチルオキシメチル、ピペリジニルメチルオキシメチル、以下に示される基

## 【化 7 2】



30

等が挙げられる。

40

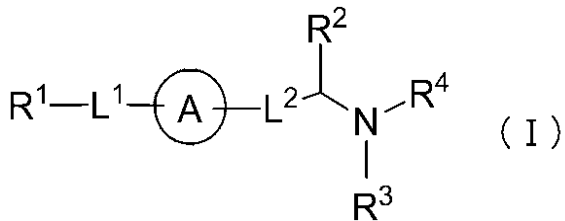
## 【0165】

「アルキルオキシアルキルオキシ」とは、上記「アルキルオキシアルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。

## 【0166】

式 (I) :

## 【化 7 3】



で示される化合物における、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $-L^1-$ 、 $-L^2-$  および環 A の好ましい態様を以下に示す。下記の可能な組合せの化合物が好ましい。

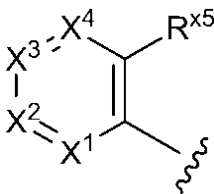
10

## 【0167】

$R^1$  は、置換若しくは非置換の縮合芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の縮合芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、

式：

## 【化 7 4】



20

で示される基又は置換若しくは非置換の 5 員の芳香族複素環式基、

$X^1$  は N 又は C ( $R^{x1}$ )、

$X^2$  は N 又は C ( $R^{x2}$ )、

$X^3$  は N 又は C ( $R^{x3}$ )、

$X^4$  は N 又は C ( $R^{x4}$ )、

$R^{x1}$ 、 $R^{x2}$ 、 $R^{x3}$ 、および  $R^{x4}$  はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイル

30

$R^{x5}$  はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルが挙げられる。

40

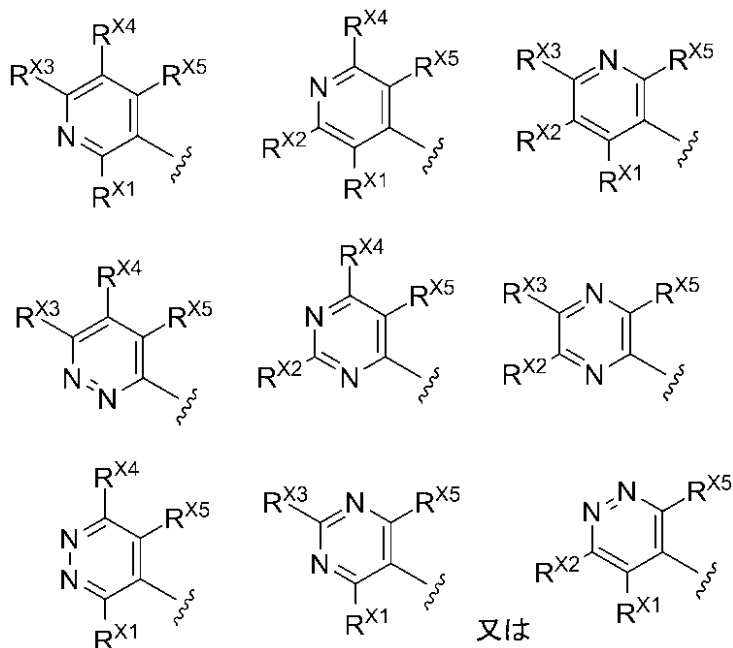
## 【0168】

50

R<sup>1</sup>の好ましい態様としては、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換のインドリル、置換若しくは非置換のインダゾリル、置換若しくは非置換のイソキノリル、置換若しくは非置換のキノキサリニル、置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のアジリジニル、置換若しくは非置換のオキシラニル、置換若しくは非置換のチイラニル、置換若しくは非置換のアゼチジニル、置換若しくは非置換のオキセタニル、置換若しくは非置換のチエタニル、置換若しくは非置換のピロリジニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロフラニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロチオフェニル、置換若しくは非置換のピペリジニル、置換若しくは非置換のピペリジノ、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換のピペラジニル、置換若しくは非置換のモルホリニル、置換若しくは非置換のモルホリノ、置換若しくは非置換のチオモルホリニル、置換若しくは非置換のチオモルホリノ、置換若しくは非置換のシクロブタニル、

式：

【化 7 5】



で示される基又は置換若しくは非置換の5員の芳香族複素環式基が挙げられる。

【0169】

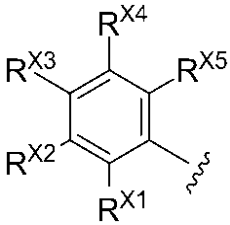
R<sup>1</sup>のさらに別の好ましい態様としては、置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のピリミジニル、置換若しくは非置換のジヒドロインデニル、置換若しくは非置換のジヒドロベンゾフラニル、置換若しくは非置換のインドリニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイソチアゾリル又は置換若しくは非置換のキサゾリニルが挙げられる。

【0170】

R<sup>1</sup>のさらに別の好ましい態様としては、置換若しくは非置換のナフタレニル、置換若しくは非置換のジヒドロインデニル、置換若しくは非置換のジヒドロベンゾフラニル、置換若しくは非置換のインドリニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリニル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイソチアゾリル、置換若しくは非置換のキサゾリニル又は式：



## 【化 7 6】



で示される基が挙げられる。

## 【0171】

$R^1$ のさらに別の好ましい態様としては、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾリル、置換若しくは非置換のベンゾイミダゾリル、置換若しくは非置換のベンゾピラゾリル、置換若しくは非置換のチアゾロピリジニル、置換若しくは非置換のインドリル、置換若しくは非置換のインダゾリル、置換若しくは非置換のイソキノリル、置換若しくは非置換のキナゾリニル又は置換若しくは非置換のキノキサリニルが挙げられる。

## 【0172】

上記式中、 $R^{x1}$ 、 $R^{x2}$ 、 $R^{x3}$ 、および $R^{x4}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルが挙げられる。

## 【0173】

$R^{x1}$ 、 $R^{x2}$ 、 $R^{x3}$ 、および $R^{x4}$ の好ましい態様としては、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルが挙げられる。

## 【0174】

$R^{x1}$ 、 $R^{x2}$ 、 $R^{x3}$ 、および $R^{x4}$ の別の好ましい態様としては、水素、ハロゲン、シアノ又は置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

## 【0175】

$R^{x5}$ はハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルが挙げられる。

## 【0176】

10

20

30

40

50

$R^{x5}$ の別の好ましい態様としては、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルが挙げられる。

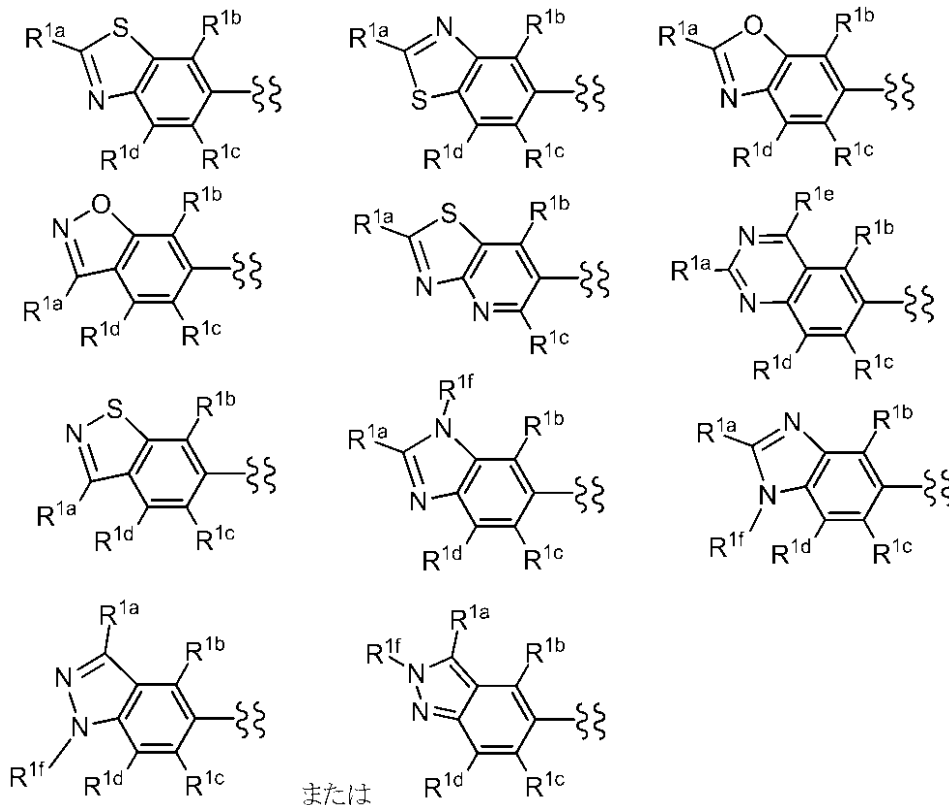
## 【0177】

$R^{x5}$ の別の好ましい態様としては、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル又は置換若しくは非置換のアルキルカルボニルが挙げられる。

## 【0178】

$R^1$ のさらに別の好ましい態様としては、

## 【化77】



または

で示される基が挙げられる。

## 【0179】

上記式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 及び $R^{1e}$ の好ましい態様としては、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニルが挙げられる。

さらに好ましくは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスル

10

20

30

40

50

ファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニルが挙げられる。

特に好ましくは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル又は置換若しくは非置換のアルキルオキシが挙げられる。

【0180】

$R^{1a}$ の好ましい態様としては、置換もしくは非置換のアルキル又は置換もしくは非置換のアルキルオキシが挙げられる。

【0181】

上記式中、 $R^{1f}$ の好ましい態様としては、水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル又は置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルで示される基が挙げられ、より好ましくは、水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルが挙げられる。

10

【0182】

$R^2$ は置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

$R^2$ 好ましい態様としては、メチル又はヒドロキシメチルが挙げられる。

【0183】

$R^3$ は水素又は置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

$R^3$ の好ましい態様としては、水素が挙げられる。

20

【0184】

$R^4$ は置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル又は置換若しくは非置換のカルバモイルである。

30

$R^4$ の好ましい態様としては、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のカルバモイルが挙げられる。

【0185】

$R^4$ の別の好ましい態様としては、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のカルバモイルが挙げられる。

【0186】

-  $L^1$  - は - O - (  $CR^6R^7$  )  $m$  - が挙げられる。

-  $L^1$  - の好ましい態様としては、 - O - 又は - O -  $CH_2$  - が挙げられる。

-  $L^1$  - の別の好ましい態様としては、 - O - が挙げられる。

40

【0187】

-  $L^2$  - は - O - (  $CR^6R^7$  )  $n$  - 又は - C ( = O ) - (  $CR^6R^7$  )  $n$  - が挙げられる。

-  $L^2$  - の好ましい態様としては、 - O -  $CH_2$  - 、 - O - CH (  $CH_3$  ) - 、 - O -  $CH_2$  -  $CH_2$  - 又は - C ( = O ) - (  $CH_2$  ) - が挙げられる。

-  $L^2$  - の別の好ましい態様としては、 - O -  $CH_2$  - 、 - O - CH (  $CH_3$  ) - 又は - O -  $CH_2$  -  $CH_2$  - が挙げられる。

50

- L<sup>2</sup> - の別の好ましい態様としては、 - O - CH<sub>2</sub> - 又は - O - CH ( CH<sub>3</sub> ) - が挙げられる。

R<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニルが挙げられる。

R<sup>6</sup>の好ましい態様としては、水素、ハロゲン又は置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R<sup>6</sup>の別の好ましい態様としては、水素又は置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニルが挙げられる。

R<sup>7</sup>の好ましい態様としては、水素、ハロゲン又は置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R<sup>7</sup>の別の好ましい態様としては、水素又は置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R<sup>2</sup>が、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のいずれか一方と一緒に形成する環の好ましい態様としてはシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン又はモルホリンが挙げられる。

R<sup>2</sup>が、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>のいずれか一方と一緒に形成する環の別の好ましい態様としてはシクロブタン、シクロペンタン又はシクロヘキサンが挙げられる。

nの好ましい態様としては、1が挙げられる。

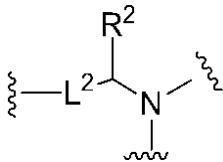
mの好ましい態様としては、0又は1が挙げられる。

mの別の好ましい態様としては、0が挙げられる。

【0188】

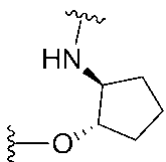
式：

【化78】



で示される基の好ましい態様としては、式：

【化79】



で示される基が挙げられる。

【0189】

環Aは、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換の4～6員の非芳香族炭素環、置換若しくは非置換の5～6員の芳香族複素環又は置換若しくは非置換の4～6員の非芳香族複素環が挙げられる。

環Aの好ましい態様としては、置換若しくは非置換のシクロブタン、置換若しくは非置換のシクロペンタン、置換若しくは非置換のアゼチジン、置換若しくは非置換のオキセタン、置換若しくは非置換のチエタン、置換若しくは非置換のピロリジン、置換若しくは非置換のテトラヒドロフラン、置換若しくは非置換のチオラン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のモルホリン、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラン、

10

20

30

40

50

置換若しくは非置換のテトラヒドロチオピラン、置換若しくは非置換のピロール、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のチオフエン、置換若しくは非置換のイミダゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のイソキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のイソチアゾール、置換若しくは非置換のオキサジアゾール、置換若しくは非置換のチアジアゾール、置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン又は置換若しくは非置換のピリダジンが挙げられる。

【0190】

環Aの別の好ましい態様としては、置換若しくは非置換のシクロブタン、置換若しくは非置換のシクロペンタン、置換若しくは非置換のシクロヘキサン、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のピリミジン又は置換若しくは非置換のチアゾールが挙げられる。

10

【0191】

環Aの別の好ましい態様としては、シクロブタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピペリジン、ピラジン、ピリミジン又はチアゾールが挙げられる。

【0192】

「ACC2の関与する疾患」としては、メタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、脂質異常症、高血圧症、心血管疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、心不全、心筋梗塞、感染症、腫瘍等が挙げられる。

20

【0193】

式(I)および(I')で示される化合物は、その化学構造式において明示されている部分を除いて、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体(例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)、ラセミ体又はそれらの混合物を含む。

【0194】

式(I)および(I')で示される化合物の一つ以上の水素、炭素及び/又は他の原子は、それぞれ水素、炭素及び/又は他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I及び<sup>36</sup>Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素が包含される。式(I)および(I')で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式(I)および(I')で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究及び/又は診断のツールとして有用である。

30

【0195】

式(I)および(I')で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式(I)および(I')で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(I)および(I')で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下又は非存在下で、式(I)および(I')で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987年)を参照にできる。<sup>14</sup>C-標識化合物は、<sup>14</sup>C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

40

【0196】

50

式 (I) および (I') で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式 (I) で示される化合物と、アルカリ金属 (例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属 (例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属 (例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、有機塩基 (例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等) 及びアミノ酸との塩、又は無機酸 (例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、及び有機酸 (例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等) との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

10

20

30

40

50

## 【0197】

本発明の式 (I) および (I') で示される化合物又はその製薬上許容される塩は、溶媒和物 (例えば、水和物等) 及び/又は結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物及び結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式 (I) および (I') で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子 (例えば、水分子等) と配位していてもよい。式 (I) および (I') で示される化合物又はその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合があります。また、式 (I) および (I') で示される化合物又はその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合があります。

## 【0198】

本発明の式 (I) および (I') で示される化合物又はその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります。本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式 (I) および (I') で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式 (I) および (I') で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法及び製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合があります。

## 【0199】

式 (I) および (I') で示される化合物又はその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックストアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。

## 【0200】

プロドラッグに使用する保護基としては、例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $t\text{-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$ 、 $\text{PhSO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$  が挙げられる。

## 【0201】

本発明に係る化合物の一般的合成方法を以下に示す。これら合成に用いる出発物質及び反応試薬はいずれも、商業的に入手可能であるか、又は商業的に入手可能な化合物を用い

て当分野で周知の方法にしたがって製造することができる。

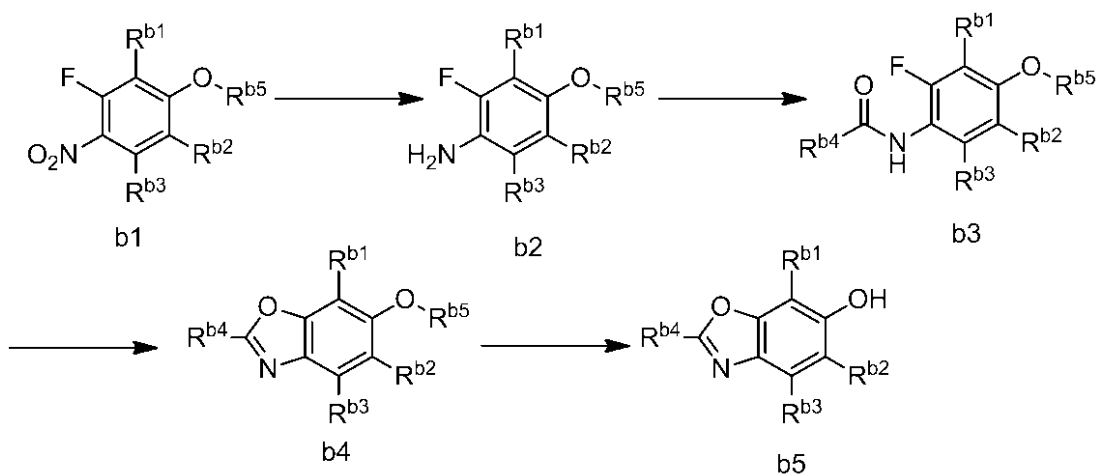
【0202】

本発明に係る式(I)および(I')で示される化合物は、例えば、以下の製法に示す合成ルートによって製造することができる。

【0203】

式b5で示される化合物の製造方法

【化80】



10

20

(式中、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ 、 $R^{b3}$ 及び $R^{b4}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルであり； $R^{b5}$ は置換若しくは非置換のアルキルである。)

30

【0204】

工程1 化合物b2の製造方法

化合物b1の溶液に、鉄存在下で反応させることにより、化合物b2を得ることができる。

溶媒としては、水、エタノール、メタノール、THF、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

添加剤としては、塩化アンモニウム、塩酸等が挙げられ、化合物b1に対して、1~10当量、好ましくは、1~3当量用いることができる。

40

反応温度は、室温~加熱還流下、好ましくは室温~100である。

反応時間は、1~48時間、好ましくは1~5時間である。

【0205】

工程2 化合物b3の製造方法

化合物b2の溶液に、縮合剤存在下、カルボン酸と反応させることにより、化合物b3を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

縮合剤としては、HATU、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾ

50

ール、ジシクロヘキシルカルボジイミド - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール、EDC、4 - (4, 6 - ジメチルオキシ - 1, 3, 5, - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルホルホリニウムクロリド等が挙げられ、化合物 b 2 に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 3 当量用いることができる。

反応温度は、室温 ~ 加熱還流下、好ましくは室温 ~ 50 である。

反応時間は、1 ~ 48 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

【0206】

工程 3 化合物 b 4 の製造方法

化合物 b 3 の溶液に、塩基存在下で反応させることにより、化合物 b 4 を得ることができる。

溶媒としては、NMP、DMF、THF 等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、化合物 b 3 に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 3 当量用いることができる。

反応温度は、室温 ~ 加熱還流下、好ましくは室温 ~ 120 である。

反応時間は、0.5 ~ 48 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

【0207】

工程 4 化合物 b 5 の製造方法

化合物 b 4 の溶液に、ルイス酸存在下で反応させることにより、化合物 b 5 を得ることができる。

溶媒としては、トルエン、塩化メチレン、THF 等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

ルイス酸としては、塩化アルミニウム、トリフルオロボラン・エーテルコンプレックス等が挙げられ、化合物 b 4 に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 3 当量用いることができる。

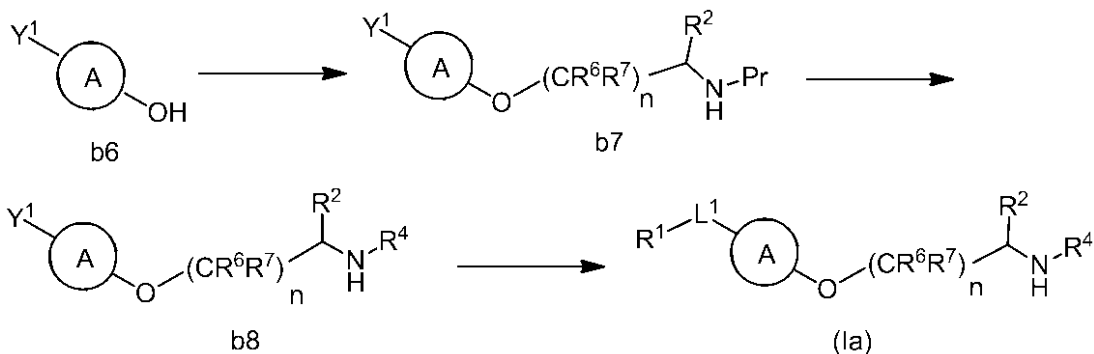
反応温度は、室温 ~ 加熱還流下、好ましくは室温 ~ 120 である。

反応時間は、1 ~ 48 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

【0208】

式 (I a) で示される化合物の製造方法

【化 8 1】



(式中、R<sup>2</sup>は置換若しくは非置換のアルキルであり；R<sup>4</sup>は置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル又は置換若しくは非

10

20

30

40

50



置換のカルバモイルであり； $R^6$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニルであり； $R^7$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、又は同一の炭素原子に結合する $R^6$ と $R^7$ が一緒になって環を形成するか、若しくは $R^2$ は、 $R^6$ および $R^7$ のいずれか一方と一緒に環を形成してもよく； $n$ はそれぞれ独立して1、2又は3の整数であり；環Aは置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換の4～6員の非芳香族炭素環、置換若しくは非置換の5～6員の芳香族複素環又は置換若しくは非置換の4～6員の非芳香族複素環であり、 $Y^1$ は脱離基であり；Prはアミノの保護基である。）

10

## 【0209】

## 工程1 化合物b7の製造方法

化合物b6の溶液に、ホスフィン試薬及び縮合剤存在下でアルコールと反応させることにより、化合物b7を得ることができる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、THF、ジエチルエーテル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

縮合剤としては、ジメチルオキシエチルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート等が挙げられ、化合物b7に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

アルコールとしては、(S)-t-ブチル-1-ヒドロキシプロピ-2-ニルカーバメート等の1級アルコール、2級アルコール等が挙げられ、化合物b7に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

20

ホスフィン試薬としては、トリフェニルホスフィン等が挙げられ、化合物b7に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

反応温度は、0～加熱還流下、好ましくは0～室温である。

反応時間は、0.5～48時間、好ましくは1～5時間である。

## 【0210】

## 工程2 化合物b8の製造方法

化合物b7を脱保護し、塩基存在下で酸無水物と反応させることにより、化合物b8を得ることができる。

30

脱保護剤としては、塩酸-1,4-ジオキサン、塩酸-酢酸エチル、塩酸-メタノール、TFA、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、化合物b7に対して1当量～過剰量、好ましくは、1～10当量用いることができる。

溶媒としては、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、酢酸エチル、メタノール等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

酸無水物としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等が挙げられ、化合物b7に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、化合物b7に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

40

反応温度は、0～加熱還流下、好ましくは0～室温である。

反応時間は、0.1～48時間、好ましくは1～5時間である。

## 【0211】

## 工程3 化合物I(a)の製造

化合物b8の溶液を、配位子、塩基及び金属触媒存在下、アルコールと反応させることにより化合物(Ia)を得ることができる。

配位子としては、N,N-ジメチルグリシン、グリシン、メチルグリシン等が挙げられ、化合物b8に対して1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

溶媒は、1,4-ジオキサン、THF、DMF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、ヨウ化銅、塩化銅、臭化銅等が挙げられ、化合物b8に対して、0

50

． 0 0 1 ~ 2 当量、好ましくは、 0 . 0 1 ~ 0 . 5 当量用いることができる。

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、化合物 b 8 に対して、 1 ~ 1 0 当量、好ましくは、 1 ~ 3 当量用いることができる。

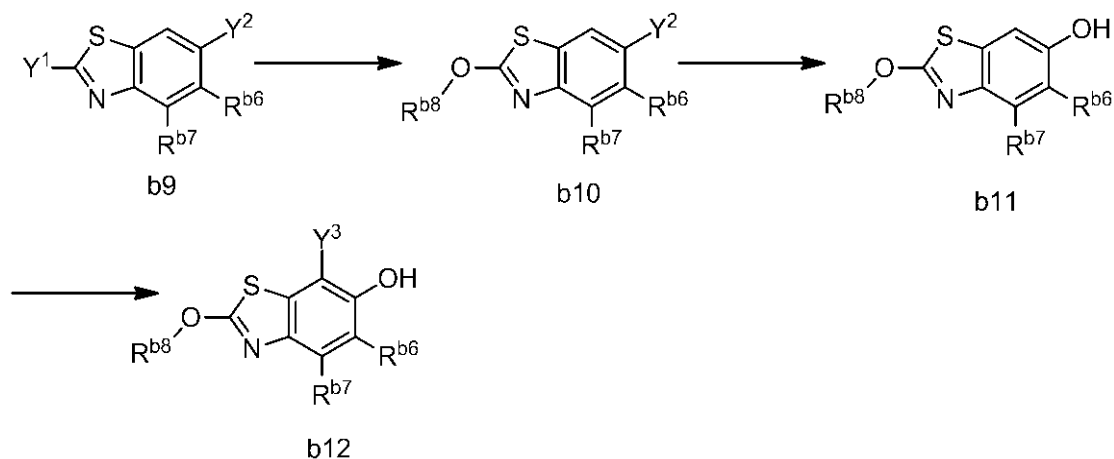
反応温度は、室温 ~ 加熱還流下、好ましくは 5 0 ~ 室温である。

反応時間は、 1 ~ 4 8 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

【 0 2 1 2 】

式 b 1 2 で示される化合物の製造方法

【 化 8 2 】



( 式中、 R<sup>b6</sup> 及び R<sup>b7</sup> はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルであり； R<sup>b8</sup> は置換若しくは非置換のアルキルであり； Y<sup>1</sup> は脱離基であり； Y<sup>2</sup> はハロゲンであり； Y<sup>3</sup> はハロゲンである。 )

【 0 2 1 3 】

工程 1 化合物 b 1 0 の製造方法

化合物 b 9 のアルコール溶液を塩基存在下で反応させることにより、化合物 b 1 0 を得ることができる。

アルコールは、メタノール、エタノール、イソプロパノール等が挙げられる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物 b 9 に対して、 1 ~ 5 当量、好ましくは、 1 ~ モル 3 当量用いることができる。

反応温度は、 0 ~ 加熱還流下、好ましくは室温 ~ 1 0 0 である。

反応時間は、 0 . 1 ~ 2 4 時間、好ましくは 0 . 1 ~ 3 時間である。

【 0 2 1 4 】

工程 2 化合物 b 1 1 の製造方法

化合物 b 1 0 の溶液を、ボラン試薬、塩基、パラジウム触媒存在下で反応させ、酸化させることにより化合物 b 1 1 を得ることができる。

ボラン試薬としては、 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビス ( 1 , 3 , 2 - ジオキサボラン ) 、 トリエチルボラン、トリメチルボラン等が挙げられ、化合物 b 1 0 に対して 1 ~ 1 0 当量、好ましくは、 1 ~ 3 当量用いることがで

きる。

溶媒としては、塩化メチレン、1,4-ジオキサン、THF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、化合物b10に対して、1~10当量、好ましくは、1~3当量用いることができる。

パラジウム触媒としては、塩化(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム・ジクロロメタンコンプレックス、酢酸パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム等が挙げられ、化合物b10に対して、0.001~1当量、好ましくは、0.01~0.5当量用いることができる。

酸化剤としては、過酸化水素水、m-クロロ過安息香酸等が挙げられ、化合物b10に対して、1~10当量、好ましくは、5~10当量用いることができる。

反応温度は、0~加熱還流下、好ましくは室温~130である。

反応時間は、0.1~48時間、好ましくは0.5~5時間である。

#### 【0215】

##### 工程3 化合物b12の製造方法

化合物b11の溶液を、金属触媒及びハロゲン化剤存在下で反応させることにより化合物b12を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、塩化ジルコニウム、ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウムクロリドヒドリド等が挙げられ、化合物b11に対して、0.01~1当量、好ましくは、0.1~0.5当量用いることができる。

ハロゲン化剤としては、N-クロロコハク酸イミド、N-プロモコハク酸イミド等が挙げられ、化合物b11に対して、1~10当量、好ましくは、1~3当量用いることができる。

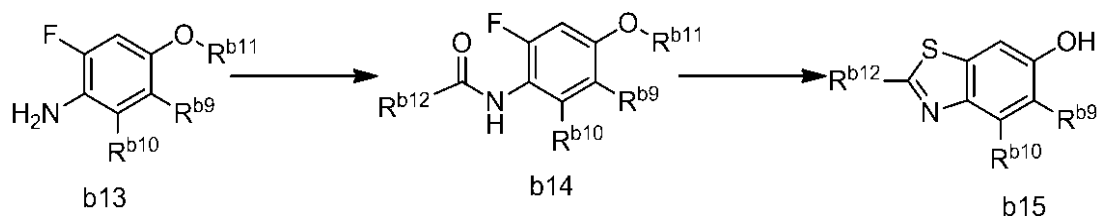
反応温度は、0~加熱還流下、好ましくは室温~100である。

反応時間は、0.5~48時間、好ましくは0.5~5時間である。

#### 【0216】

##### 式b15で示される化合物の製造方法

#### 【化83】



(式中、 $R^{\text{b}9}$ 及び $R^{\text{b}10}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル又は置換若し

くは非置換のスルファモイルであり； $R^{b11}$ は置換若しくは非置換のアルキルであり； $R^{b12}$ は置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニルである。）

【0217】

工程1 化合物b14の製造方法

化合物b13の溶液に、塩基存在下、酸クロリドを反応させることにより、化合物b14を得ることができる。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられ、溶媒として使用することも可能である。

酸クロリドとしては、イソブチル酸クロライド、アセチルクロライド、トリフルオロアセチルクロライド等が挙げられ、化合物b13に対して、1~10当量、好ましくは、1~3当量用いることができる。

反応温度は、0~加熱還流下、好ましくは0~50である。

反応時間は、0.1~48時間、好ましくは0.1~3時間である。

【0218】

工程2 化合物b15の製造方法

化合物b14の溶液に、ローソン試薬と反応させ、塩基と反応させた後、ルイス酸で反応させることにより、化合物b15を得ることができる。

溶媒としては、トルエン、塩化メチレン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

ローソン試薬は、化合物b14に対して、0.5~10当量、好ましくは、0.5~3当量用いることができる。

反応温度は、室温~加熱還流下、好ましくは室温~120である。

反応時間は、0.5~48時間、好ましくは1~5時間である。

塩基は、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、化合物b14に対して、1~10当量、好ましくは、1~3当量用いることができる。

溶媒としては、DMF、NMP等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

反応温度は、室温~加熱還流下、好ましくは室温~120である。

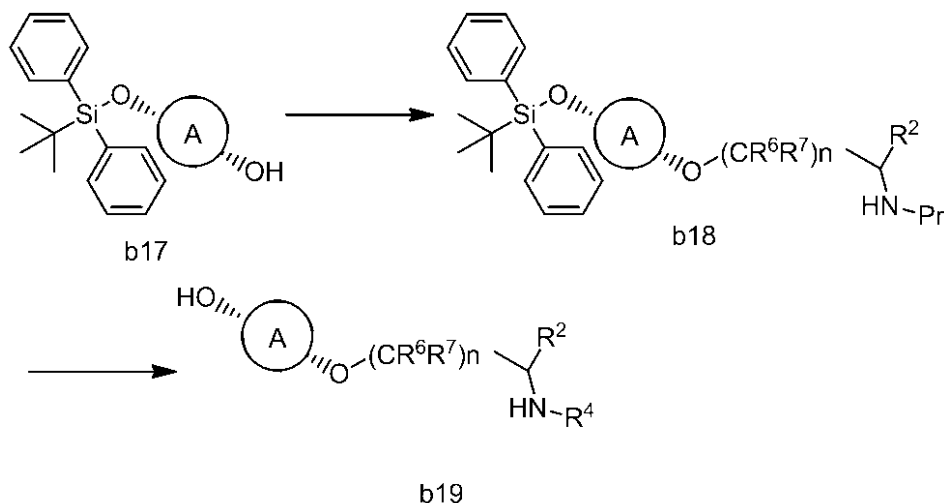
反応時間は、1~48時間、好ましくは1~5時間である。

ルイス酸としては、トリプロモボラン、トリクロロボラン、塩化アルミニウム等が挙げられ、化合物b14に対して、1~10当量、好ましくは、1~5当量用いることができる。

【0219】

式b19で示される化合物の製造方法

【化84】



10

20

30

40

50

(式中、 $R^2$ は置換若しくは非置換のアルキルであり； $R^4$ は置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル又は置換若しくは非置換のカルバモイルであり； $R^6$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニルであり； $R^7$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニル、又は同一の炭素原子に結合する $R^6$ と $R^7$ が一緒になって環を形成するか、若しくは $R^2$ は、 $R^6$ および $R^7$ のいずれか一方と一緒に環を形成してもよく； $n$ はそれぞれ独立して1、2又は3の整数であり；環Aは、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換の4～6員の非芳香族炭素環、置換若しくは非置換の5～6員の芳香族複素環又は置換若しくは非置換の4～6員の非芳香族複素環であり、 $Y^1$ は脱離基であり；Prはアミノの保護基である。)

#### 【0220】

##### 工程1 化合物b18の製造方法

化合物b17の溶液に、塩基存在下、オキサチアゾリジンジオキシドを反応させることにより、化合物b18を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF、塩化メチレン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられ、化合物b17に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

オキサチアゾリジンジオキシドとしては、(S)-3-ベンジル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-2,2-ジオキシド等が挙げられ、化合物b17に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

反応温度は、0～加熱還流下、好ましくは0～50である。

反応時間は、0.1～48時間、好ましくは0.1～3時間である。

#### 【0221】

##### 工程2 化合物b19の製造方法

化合物b18の溶液に、添加剤、パラジウム触媒存在下で反応させ、酸無水物で反応させた後、脱保護剤で反応させることにより、化合物b19を得ることができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、THF、酢酸エチル、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、水酸化パラジウム、塩化パラジウム、パラジウム炭素、酸化白金等が挙げられ、化合物b18に対して、0.001～1当量、好ましくは、0.01～0.5当量用いることができる。

添加剤としては、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアミン等が挙げられ、化合物b17に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

反応温度は、0～加熱還流下、好ましくは室温～80である。

反応時間は、0.1～48時間、好ましくは1～5時間である。

酸無水物としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等が挙げられ、化合物b18に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、化合物b18に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる

。

反応温度は、0 ~ 加熱還流下、好ましくは0 ~ 100である。

反応時間は、0.1 ~ 48時間、好ましくは1 ~ 24時間である。

脱保護剤としては、テトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化水素、フッ化水素 - ピリジン等が挙げられ、化合物 b 18 に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 3 当量用いることができる。

反応温度は、0 ~ 加熱還流下、好ましくは0 ~ 100である。

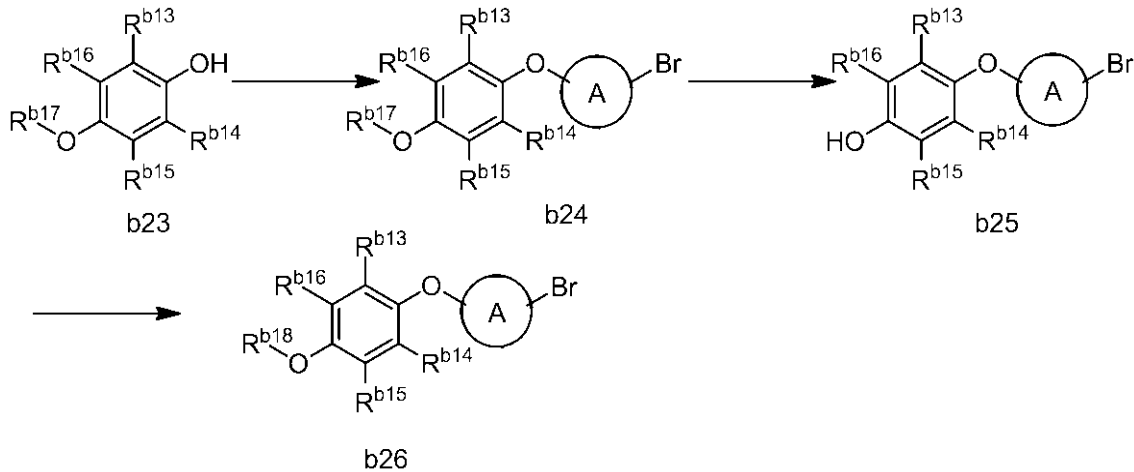
反応時間は、0.1 ~ 48時間、好ましくは1 ~ 24時間である。

### 【0222】

式 b 26 で示される化合物の製造方法

10

#### 【化85】



20

(式中、 $R^{b13}$ 、 $R^{b14}$ 、 $R^{b15}$ 及び $R^{b16}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルであり； $R^{b17}$ は置換若しくは非置換のアルキルであり； $R^{b18}$ は置換若しくは非置換のアルキルであり；環Aは置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換の4 ~ 6員の芳香族炭素環、置換若しくは非置換の5 ~ 6員の芳香族複素環又は置換若しくは非置換の4 ~ 6員の非芳香族複素環である。)

30

### 【0223】

工程1 化合物 b 24 の製造方法

40

化合物 b 23 の溶液を塩基存在下、ハロゲン化物と反応させることにより、化合物 b 24 を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物 b 23 に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 3 当量用いることができる。

反応温度は、0 ~ 加熱還流下、好ましくは室温 ~ 120 である。

反応時間は、1 ~ 24時間、好ましくは1 ~ 5時間である。

### 【0224】

50

## 工程 2 化合物 b 2 5 の製造方法

化合物 b 2 4 の溶液をルイス酸と反応させることにより、化合物 b 2 5 を得ることができる。

溶媒としては、塩化メチレン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

ルイス酸としては、塩化アルミニウム、トリフルオロボラン・エーテルコンプレックス等が挙げられ、化合物 b 2 4 に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 3 当量用いることができる。

反応温度は、- 7 8 ~ 5 0 、好ましくは - 7 8 ~ 室温である。

反応時間は、1 ~ 2 4 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

【 0 2 2 5 】

## 工程 3 化合物 b 2 6 の製造方法

化合物 b 2 5 の溶液を塩基存在下、ハロゲン化物と反応させることにより、化合物 b 2 6 を得ることができる。

溶媒としては、DMF、NMP、THF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物 b 2 5 に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 3 当量用いることができる。

ハロゲン化物としては、アルキルプロミド、アルキルクロリド等が挙げられ、化合物 b 2 5 に対して、1 ~ 10 当量、好ましくは、1 ~ 3 当量用いることができる。

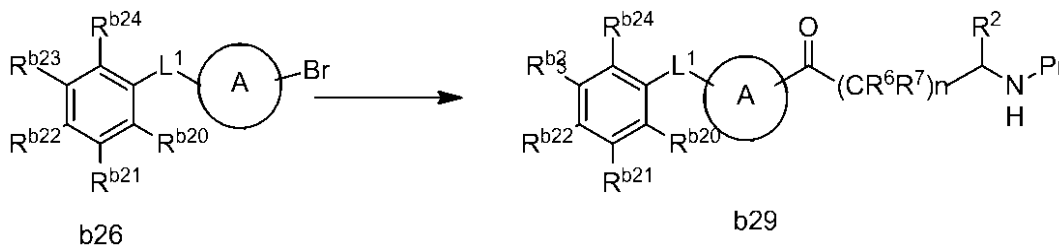
反応温度は、0 ~ 加熱還流下、好ましくは室温 ~ 1 0 0 である。

反応時間は、1 ~ 2 4 時間、好ましくは 1 ~ 5 時間である。

【 0 2 2 6 】

## 式 b 2 9 で示される化合物の製造方法

【化 8 6】



(式中、 $R^2$ は置換若しくは非置換のアルキルであり； $R^{b20}$ 、 $R^{b21}$ 、 $R^{b22}$ 、 $R^{b23}$ 及び $R^{b24}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル又は置換若しくは非置換のスルファモイルであり； $-L^1-$ は $-O-(CR^6R^7)_m-$ であり； $R^6$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニルであり； $R^7$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル又は置換若しくは非置換のアルキニルであり；又は同一の炭素原子に結合する $R^6$ と $R^7$ が一緒になって環を形成するか、若しくは $R^2$ は、 $R^6$ および $R^7$ のいずれか一方と一緒に環を形成してもよく； $m$ はそれぞれ独立して0、1、2又は3の整数であり；環Aは置換若しくは非置換のベン

10

20

30

40

50

ゼン、置換若しくは非置換の4～6員の非芳香族炭素環、置換若しくは非置換の5～6員の芳香族複素環又は置換若しくは非置換の4～6員の非芳香族複素環であり；Prはアミノの保護基である。）

【0227】

工程1 化合物b29の製造方法

化合物b26の溶液を塩基存在下、ワインレブアミドと反応させることにより、化合物b26を得ることができる。

溶媒としては、THF、ジエチルエーテル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシルアミド等が挙げられ、化合物b25に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

ワインレブアミドは、化合物b26に対して、1～10当量、好ましくは、1～3当量用いることができる。

反応温度は、-78～50、好ましくは-78～室温である。

反応時間は、0.1～24時間、好ましくは0.5～5時間である。

【0228】

本発明に係る化合物は、ACC2阻害活性を有する。さらに本発明に係る化合物は、ACC1に比べ、ACC2に対する選択性が高いため、副作用が軽減された医薬品となりうる。また、本発明に係る化合物は、心血管系のリスクやMBIのリスクが低いため、副作用が軽減された医薬品となりうる。本発明に係る化合物を含有する医薬組成物は、ACC2の関与する疾患の治療剤及び/又は予防剤として有用である。ACC2が関与する疾患とは、ACC2によって産生されるマロニル-CoAにより引き起こされる疾患を意味し、具体的には、メタボリックシンドローム、肥満症、糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能異常、糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症、脂質異常症、高血圧症、心血管疾患、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、心不全、心筋梗塞、感染症、腫瘍等が挙げられる。本発明に係る化合物を含有する医薬組成物は、それら疾患の治療剤及び/又は予防剤として有用である。

本発明化合物は、ACC2阻害作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

a) CYP酵素（例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等）に対する阻害作用が弱い。

b) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。

c) 代謝安定性が高い。

d) CYP酵素（例えば、CYP3A4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。

e) 変異原性を有さない。

f) 心血管系のリスクが低い。

g) 高い溶解性を示す。

【0229】

本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

【0230】

本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

【0231】

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を

10

20

30

40

50



考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100 mg/kg/日であり、好ましくは0.1～100 mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～100 mg/kg/日であり、好ましくは0.01～100 mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

【実施例】

【0232】

以下に本発明の実施例及び参考例、調製例ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

【0233】

また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

A c : アセチル

B u : ブチル

d b a : ジベンジリデンアセトン

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

E t : エチル

H A T U : O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

M e : メチル

N M P : N - メチル - 2 - ピロリドン

P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> : トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ビスパラジウム

P h : フェニル

T f : トリフルオロメタンスルホニル

T H F : テトラヒドロフラン

【0234】

実施例で得られたNMR分析は300 MHz若しくは400 MHzで行い、DMSO-d<sub>6</sub>、CDCl<sub>3</sub>等を用いて測定した。

【0235】

実施例又は表中に「保持時間」とあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー/質量分析でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。

測定条件1：カラム：Gemini-NX (5 μm、i.d. 4.6 x 50 mm) (Phenomenex)

流速：3.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で5% - 100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

測定条件2：カラム：Shim-pack XR-ODS (2.2 μm、i.d. 50 x 3.0 mm) (Shimadzu)

流速：1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3分間で10% - 100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

測定条件3：カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μm i.d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

10

20

30

40

50

流速：0.55 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

3分間で5% - 100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

測定条件4：カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μm i.d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

3.5分間で5% - 100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

測定条件5：カラム：Shim-pack XR-ODS (2.2 μm、i.d. 5.0 x 3.0 mm) (Shimadzu)

流速：1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm

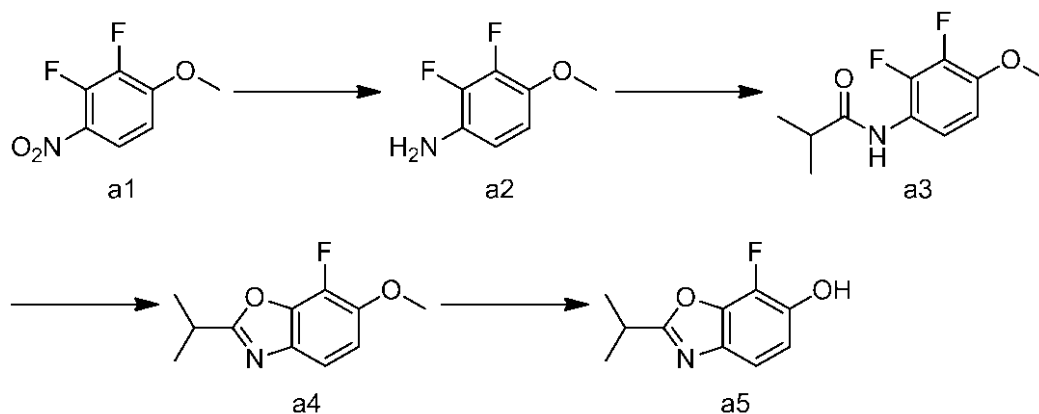
移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：8分間で10% - 100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

【0236】

実施例1 化合物a2の合成

【化87】



工程1 化合物a2の合成

化合物a1 (3.0 g、16 mmol)をエタノール(30 mL)と水(10 mL)に溶解させ、鉄(2.7 g、48 mmol)と塩化アンモニウム(2.6 g、48 mmol)を加えた後、80 で4時間撹拌した。反応液を濾過した後、母液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して化合物a2 (2.5 g)を粗精製物として得た。

[M + H] = 159.6、測定条件4：保持時間1.07分

工程2 化合物a3の合成

化合物a2 (2.5 g、16 mmol)をDMF (30 mL)に溶解させ、イソ酪酸 (1.7 g、19 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾ-1-イル)-1,1,3,

10

20

30

40

50

3 - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (7.8 g、21 mmol) およびトリエチルアミン (3.1 g、32 mmol) を氷冷下で加えた後、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して化合物 a3 (5.1 g) を粗精製物として得た。

[M + H] = 229.8、測定条件 4 : 保持時間 1.54 分

### 工程 3 化合物 a4 の合成

化合物 a3 (2.0 g、8.7 mmol) を NMP (1.0 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (5.7 g、17 mmol) を加えた後、160 で 12 時間撹拌した。反応液に DMF (13 mL) を加えて、110 で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、化合物 a4 (0.46 g、収率 25%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.31 - 3.17 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 6.97 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[M + H] = 209.8、測定条件 4 : 保持時間 2.04 分

### 工程 4 化合物 a5 の合成

化合物 a4 (0.36 g、1.7 mmol) をトルエン (8.0 mL) に溶解させ、塩化アルミニウム (0.57 g、4.3 mmol) を加えた後、100 で 2 時間撹拌した。反応液に氷冷下で酢酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体を濾取して、化合物 a5 (0.28 g、収率 83%) を得た。

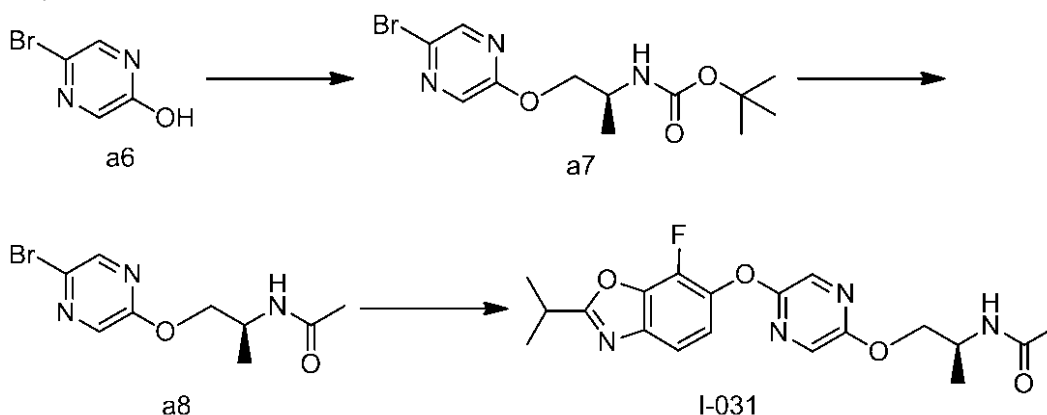
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.21 - 3.28 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

[M + H] = 195.7、測定条件 2 : 保持時間 1.55 分

【0237】

### 実施例 2 実施例化合物 I - 031 の合成

【化 88】



### 工程 1 化合物 a7 の合成

化合物 a6 (1.0 g、5.7 mmol) を 1,4 - ジオキサン (10 mL) に溶解させ、(S) - t - ブチル - 1 - ヒドロキシプロピ - 2 - ニル カーバメート (1.2 g、6.9 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.8 g、6.9 mmol) およびジメチルオキシエチルアゾジカルボキシレート (1.6 g、6.9 mmol) を氷冷下で加えた後、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、化合物

a 7 ( 1 . 3 g、収率 6 7 % ) を得た。

[ M + H ] = 3 3 2 . 0、測定条件 4 : 保持時間 2 . 1 6 分

### 工程 2 化合物 a 8 の合成

化合物 a 7 ( 0 . 7 0 g、2 . 1 m m o l ) に 4 m o l / L 塩酸 - 1 , 4 - ジオキサン ( 5 . 3 m L ) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣を塩化メチレン ( 6 . 0 m L ) に溶解させ、ピリジン ( 0 . 8 3 g、1 1 m m o l ) と無水酢酸 ( 3 . 2 m g、3 . 2 m m o l ) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した固体を濾取して、化合物 a 8 ( 0 . 5 4 g、収率 9 3 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.28 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 3H ), 1.99 ( s, 3H ), 4.29 ( d,  $J = 4.4$  Hz, 2H ), 4.38 - 4.51 ( m, 1H ), 5.58 - 5.73 ( m, 1H ), 8.05 ( s, 1H ), 8.18 ( s, 1H ).

[ M + H ] = 2 7 4 . 0、測定条件 4 : 保持時間 1 . 1 8 分

### 工程 3 実施例化合物 I - 0 3 1 の合成

化合物 a 8 ( 3 0 m g、0 . 1 1 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m L ) に溶解させ、化合物 a 5 ( 4 7 m g、0 . 2 2 m m o l )、ヨウ化銅 ( 6 . 3 m g、0 . 0 3 3 m m o l )、N , N - ジメチルグリシン ( 1 0 m g、0 . 0 9 8 m m o l ) および炭酸セシウム ( 0 . 1 1 g、0 . 3 3 m m o l ) を加え、マイクロ波照射下 1 3 0 で 4 時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( クロロホルム - メタノール ) により精製して、実施例化合物 I - 0 3 1 ( 2 7 m g、収率 6 4 % ) を得た。

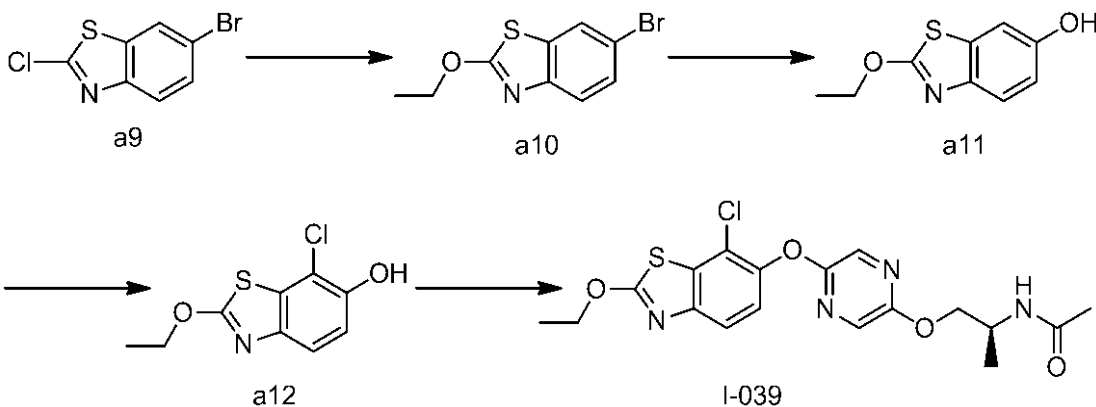
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.29 ( d,  $J = 6.7$  Hz, 3H ), 1.48 ( d,  $J = 6.9$  Hz, 6H ), 1.99 ( s, 3H ), 3.21 - 3.36 ( m, 1H ), 4.29 ( d,  $J = 4.0$  Hz, 2H ), 4.36 - 4.49 ( m, 1H ), 5.67 - 5.81 ( m, 1H ), 7.15 ( dd,  $J = 7.7$  Hz, 1H ), 7.46 ( d,  $J = 8.5$  Hz, 1H ), 7.76 ( s, 1H ), 8.03 ( s, 1H ).

[ M + H ] = 3 8 9 . 2、測定条件 4 : 保持時間 1 . 9 7 分

【 0 2 3 8 】

### 実施例 3 実施例化合物 I - 0 3 9 の合成

【 化 8 9 】



### 工程 1 化合物 a 1 0 の合成

化合物 a 9 ( 2 0 g、8 2 m m o l ) をエタノール ( 0 . 1 6 L ) に溶解させ、2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 4 5 m L、9 0 m m o l ) を加え、1 0 0 で 3 0 分間攪拌した。反応液に水を加えて析出した固体を濾過し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して化合物 a 1 0 ( 2 0 g、収率 9 5 % ) を得た。

10

20

30

40

50

[M + H] = 257.9、測定条件4：保持時間2.59分

#### 工程2 化合物a11の合成

化合物a10 (20 g、82 mmol) を1,4-ジオキサン (0.15 L) に溶解させ、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビス(1,3,2-ジオキサボラン) (18 g、70 mmol)、酢酸ナトリウム (17 g、0.17 mol) および塩化(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム・ジクロロメタンコンプレックス (4.8 g、5.8 mmol) を加え、110 で2時間撹拌した。水を加えて析出した固体を濾過し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をジクロロメタン (0.15 L) に溶解させ、30%過酸化水素水 (59 mL、0.58 mol) を氷冷下に加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物a11 (13 g、収率87%) を得た。

[M + H] = 196.1、測定条件4：保持時間1.54分

#### 工程3 化合物a12の合成

化合物a11 (9.5 g、49 mmol) をDMF (0.20 L) に溶解させ、塩化ジルコニウム (2.3 g、9.7 mmol) とN-クロロコハク酸イミド (6.8 g、51 mmol) を加え、50 で1時間撹拌した。反応液に塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物a12 (8.4 g、収率62%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.47 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 4.58 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[M + H] = 230.0、測定条件4：保持時間1.96分

#### 工程4 実施例化合物I-039の合成

化合物a8 (3.1 g、10 mmol) を1,4-ジオキサン (40 mL) に溶解させ、化合物a12 (2.0 g、8.7 mmol)、ヨウ化銅 (0.83 g、4.4 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (0.81 g、7.8 mmol) および炭酸セシウム (8.5 g、26 mmol) を加え、マイクロ波照射下130 で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) により精製して、実施例化合物I-039 (3.6 g、収率64%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 4.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 1H), 4.62 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.72 (bd, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

[M + H] = 423.2、測定条件4：保持時間2.30分

#### 【0239】

#### 実施例4 実施例化合物I-038の合成

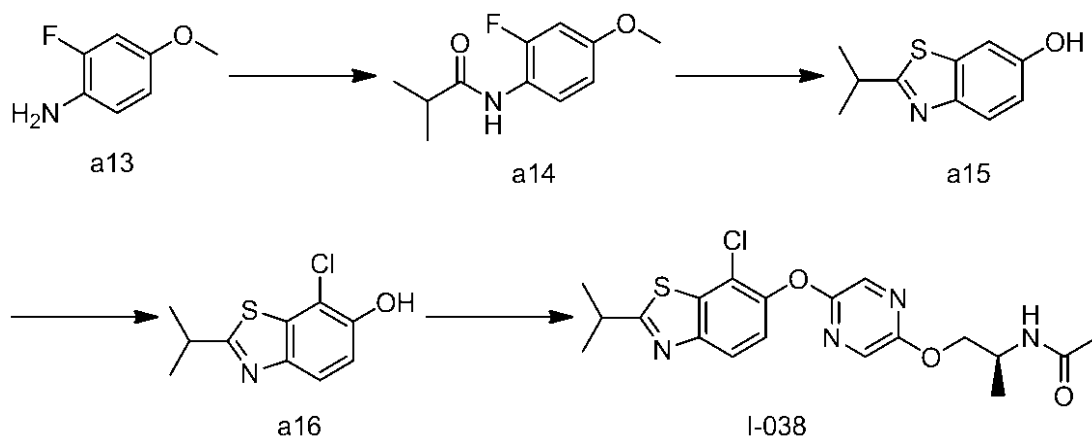
10

20

30

40

## 【化90】



## 工程1 化合物 a 1 4 の合成

化合物 a 1 3 ( 3 . 3 g 、 2 3 m m o l ) をピリジン ( 1 6 m L ) に溶解させ、イソブチル酸クロライド ( 3 . 0 g 、 2 8 m m o l ) を加えて室温で 3 0 分撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体を濾取して、化合物 a 1 4 ( 4 . 1 g 、 収率 8 3 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.27 ( d,  $J = 8.0$  Hz, 6H ), 2.54 ( m, 1H ), 3.78 ( s, 3H ), 6.60 - 6.70 ( m, 2H ), 7.17 ( bs, 1H ), 8.10 - 8.20 ( m, 1H ).

[ M + H ] = 2 1 2 . 5 、測定条件 2 : 保持時間 1 . 4 5 分

## 工程2 化合物 a 1 5 の合成

化合物 a 1 4 ( 1 . 7 g 、 2 3 m m o l ) をトルエン ( 1 8 m L ) に溶解させ、室温下でローソン試薬 ( 1 . 9 g 、 4 . 7 m m o l ) を加えて、110 で 2 時間撹拌した。反応液に DMF ( 9 . 0 m L ) と炭酸セシウム ( 6 . 4 g 、 2 0 m m o l ) を加えて、100 で 2 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を重曹水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩化メチレン ( 2 5 m L ) に溶解させ、氷冷下で 1 m o l / L トリプロモボラン塩化メチレン溶液 ( 6 9 m L 、 6 9 m m o l ) を加えて室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をヘキサンで洗浄して、化合物 a 1 5 ( 1 . 4 g 、 収率 9 4 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.46 ( d,  $J = 8.0$  Hz, 6H ), 3.39 ( m, 1H ), 6.30 ( bs, 1H ), 6.96 ( dd,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H ), 7.30 ( d,  $J = 4.0$  Hz, 1H ), 7.79 ( d,  $J = 8.0$  Hz, 1H ).

[ M + H ] = 1 9 4 . 2 、測定条件 2 : 保持時間 1 . 5 2 分

## 工程3 化合物 a 1 6 の合成

化合物 a 1 5 ( 3 . 0 g 、 1 6 m m o l ) を DMF ( 3 0 m L ) に溶解させ、N - クロロコハク酸イミド ( 2 . 3 g 、 1 7 m m o l ) を加え、50 で 4 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化アンモニウム水溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 a 1 6 ( 3 . 5 g 、 収率 8 8 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.47 ( d,  $J = 8.0$  Hz, 6H ), 3.39 ( m, 1H ), 5.67 ( s, 1H ), 7.15 ( d,  $J = 8.0$  Hz, 1H ), 7.77 ( d,  $J = 8.0$  Hz, 1H ).

[ M + H ] = 2 2 8 . 9 、測定条件 2 : 保持時間 1 . 9 1 分

#### 工程 4 実施例化合物 I - 038 の合成

化合物 a 8 (30 mg、0.11 mmol) を 1,4-ジオキサン (1.0 mL) に溶解させ、化合物 16 (37 mg、0.16 mmol)、ヨウ化銅 (6.3 mg、0.033 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (10 mg、0.098 mmol) および炭酸セシウム (0.11 g、0.33 mmol) を加え、130 で 1 時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、実施例化合物 I - 038 (26 mg、収率 57%) を得た。

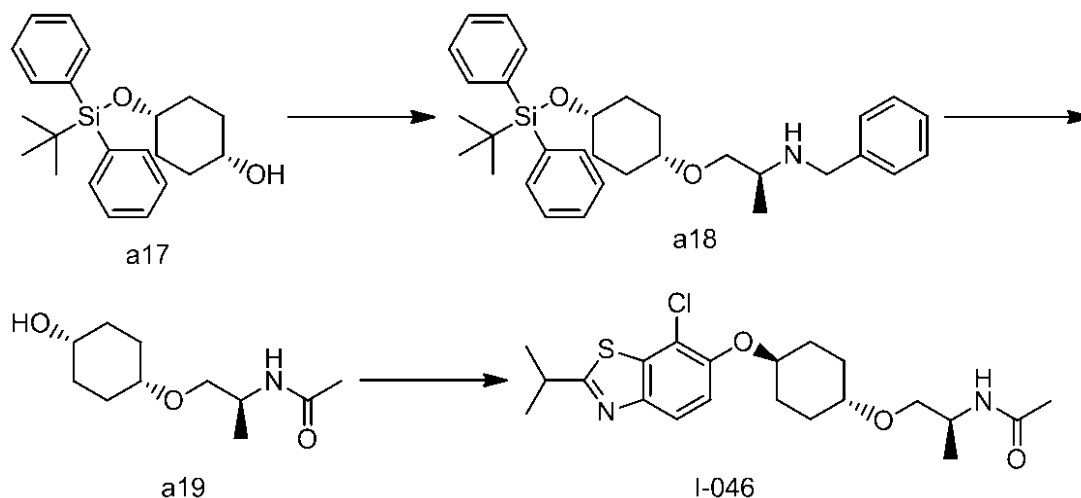
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) 1.49 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H) 1.99 (s, 3H) 3.36 - 3.49 (m, 1H) 4.24 - 4.33 (m, 2H), 4.36 - 4.48 (m, 1H), 5.69 - 5.80 (m, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).

[M + H] = 421.1、測定条件 4 : 保持時間 2.62 分

【0240】

#### 実施例 5 実施例化合物 I - 046 の合成

【化 91】



#### 工程 1 化合物 a 18 の合成

化合物 a 17 (1.0 g、4.4 mmol) を DMF (15 mL) に溶解させ、氷冷下で水素化ナトリウム (0.26 g、6.6 mmol) を加えて室温で 30 分攪拌した。反応液に (S)-3-ベンジル-4-メチル-1,2,3-オキサチアゾリジン-2,2-ジオキシド (1.6 g、4.4 mmol; J. Org. Chem. 2004, 69, 7694-7699) の THF (3.5 mL) 溶液を氷冷下に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸水溶液 (8.8 mL) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 a 18 (1.6 g、収率 71%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06 (m, 12H), 1.37 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.28 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 9.3, 4.3$  Hz, 1H), 3.77 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.90 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 11H), 7.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H).

[M + H] = 502.2、測定条件 2 : 保持時間 2.15 分

10

20

30

40

50

## 工程 2 化合物 a 1 9 の合成

化合物 a 1 8 ( 0 . 6 5 g、 1 . 3 m m o l ) をメタノール ( 6 . 5 m L ) に溶解させ、水酸化パラジウム ( 0 . 1 6 g、 1 . 2 m m o l ) とギ酸アンモニウム ( 0 . 2 4 g、 3 . 9 m m o l ) を加えて 4 時間還流した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩化メチレン ( 3 . 2 m L ) に溶解させ、無水酢酸 ( 0 . 1 3 m L、 1 . 4 m m o l ) とトリエチルアミン ( 0 . 1 8 m L、 1 . 3 m m o l ) を加えて、室温で 3 0 分撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に 1 m o l / L テトラブチルアンモニウムフロリド ( 1 . 9 m L、 1 . 9 m m o l ) を加えて、7 0 °C で 1 0 時間撹拌した。反応混合物を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール ) により精製して、化合物 a 1 9 ( 0 . 2 7 g、収率 9 8 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.19 ( d,  $J = 6.7$  Hz, 3H ), 1.44 - 1.60 ( m, 2H ), 1.60 - 1.72 ( m, 4H ), 1.76 - 1.90 ( m, 2H ), 1.97 ( s, 3H ), 3.37 - 3.40 ( m, 1H ), 3.31 - 3.46 ( m, 2H ), 3.68 - 3.80 ( m, 1H ), 4.14 ( bs, 1H ), 5.94 ( bs, 1H ).

[ M + H ] = 2 1 6 . 2、測定条件 2 : 保持時間 0 . 7 9 分

## 工程 3 実施例化合物 I - 0 4 6 の合成

化合物 a 1 9 ( 2 2 m g、 0 . 1 0 m m o l ) を THF ( 1 . 0 m L ) に溶解させ、化合物 1 5 ( 2 7 m g、 0 . 1 2 m m o l )、トリフェニルホスフィン ( 3 4 m g、 0 . 1 3 m m o l ) とジメチルオキシエチルアゾジカルボキシレート ( 3 0 m g、 0 . 1 3 m m o l ) を加えて室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール ) により精製して、実施例化合物 I - 0 4 6 ( 1 5 m g、収率 3 5 % ) を得た。

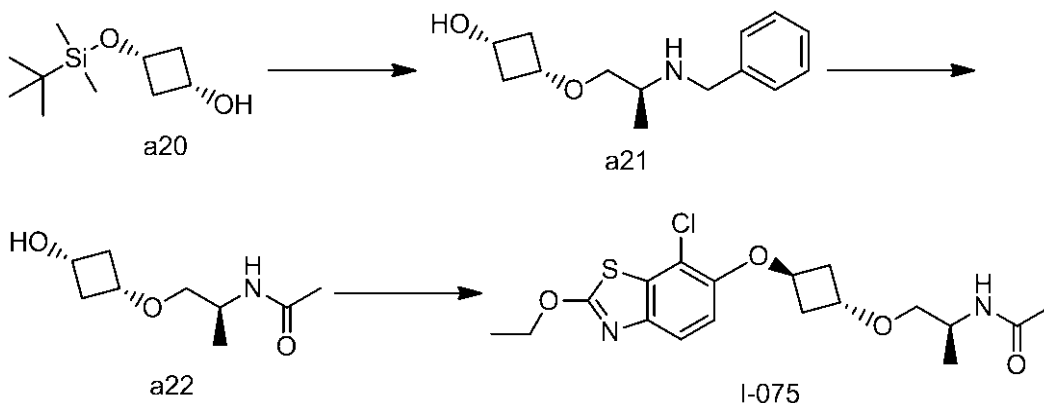
$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.19 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 3H ), 1.42 - 1.54 ( m, 8H ), 1.61 - 1.75 ( m, 2H ), 1.98 ( s, 3H ), 2.01 - 2.11 ( m, 4H ), 3.32 - 3.50 ( m, 4H ), 4.08 - 4.20 ( m, 1H ), 4.34 - 4.47 ( m, 1H ), 5.60 - 5.71 ( m, 1H ), 7.13 ( d,  $J = 9.0$  Hz, 1H ), 7.78 ( d,  $J = 9.0$  Hz, 1H ).

[ M + H ] = 3 9 9 . 5、測定条件 4 : 保持時間 2 . 2 8 分

【 0 2 4 1 】

## 実施例 6 実施例化合物 I - 0 7 5 の合成

【 化 9 2 】



## 工程 1 化合物 a 2 1 の合成

化合物 a 2 0 ( 0 . 5 3 g、 2 . 6 m m o l ) を DMF ( 5 . 0 m L ) と THF ( 2 . 5 m L ) に溶解させ、氷冷下で水素化ナトリウム ( 0 . 1 3 g、 3 . 3 m m o l ) を加えて、氷冷下で 3 0 分撹拌した。反応液に ( S ) - 3 - ベンジル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3

10

20

30

40

50



- オキサチアゾリジン - 2, 2 - ジオキシド (0.50 g、2.2 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液を氷冷下に加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸水溶液 (10 mL) を氷冷下に加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて、酢酸エチルで抽出した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製して、化合物 a 2 1 (0.53 g、収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.06 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 5H).

[M + H] = 236.5、測定条件 4 : 保持時間 0.66 分

10

## 工程 2 化合物 a 2 2 の合成

化合物 a 1 9 (0.51 g、2.1 mmol) をメタノール (2.5 mL) に溶解させ、水酸化パラジウム (0.30 g、2.2 mmol) を加えて、水素気流下で 1 時間撹拌した。反応液に無水酢酸 (0.60 mL、4.6 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸水溶液 (10 mL) を氷冷下に加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製して、化合物 a 2 2 (0.24 g、収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.82 - 1.92 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.66 - 2.76 (m, 2H), 3.27 (dd,  $J = 9.4, 3.9$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 9.4, 4.1$  Hz, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 1H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 4.08 - 4.17 (m, 1H), 5.62 - 5.77 (m, 1H). [M + H] = 188.4、測定条件 4 : 保持時間 0.51 分

20

## 工程 3 実施例化合物 I - 0 7 5 の合成

化合物 a 2 2 (30 mg、0.16 mmol) を THF (1 mL) に溶解させ、化合物 a 1 1 (55 mg、0.24 mmol)、トリフェニルホスフィン (84 mg、0.32 mmol) とジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.17 mL、0.32 mmol) を加えて室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、実施例化合物 I - 0 7 5 (30 mg、収率 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.38 - 2.59 (m, 4H), 3.27 - 3.42 (m, 2H), 4.09 - 4.21 (m, 1H), 4.22 - 4.33 (m, 1H), 4.58 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.84 - 4.96 (m, 1H), 5.55 - 5.72 (m, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

[M + H] = 399.5、測定条件 4 : 保持時間 2.28 分

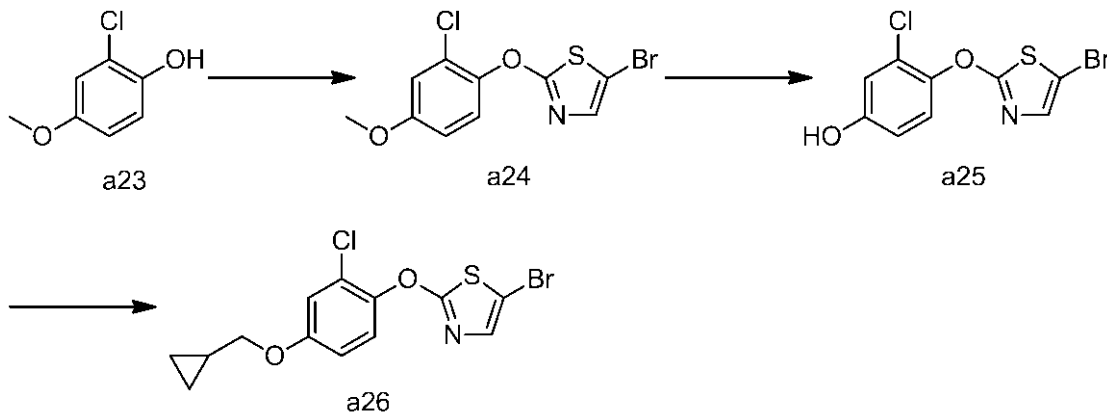
【0242】

## 実施例 7 化合物 a 2 6 の合成

30

40

## 【化93】



10

## 工程1 化合物 a 2 4 の合成

2,5-ジブロモチアゾール(8.6g、35mmol)、化合物a23(6.0g、38mmol)をDMF(90mL)に溶解させ、炭酸カリウム(9.8g、71mmol)を加え、105℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、化合物a24(12g、収率100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.81 (s, 3H), 6.84 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H). 20

## 工程2 化合物 a 2 5 の合成

窒素雰囲気下、化合物a22(12g、37mmol)のジクロロメタン(240mL)溶液をドライアイス-アセトンで-78℃に冷却した。反応液に1.0mol/L三臭化ほう素(150mL、150mmol)を滴下し、3時間かけて室温まで昇温した。反応液を飽和重曹水中に注ぎ、攪拌した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、化合物a25(12g、収率100%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 6.82 (dd,  $J = 8.9, 2.9$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 10.17 (s, 1H). 30

## 工程3 化合物 a 2 6 の合成

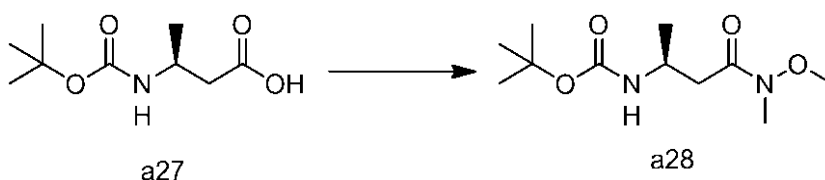
化合物a25(6.0g、20mmol)をDMF(15mL)に溶解させ、炭酸カリウム(4.1g、29mmol)、(プロモメチル)シクロプロパン(2.9mL、29mmol)を加え、80℃で7時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物a26(6.4g、収率96%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.38 - 0.32 (m, 2H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 1H), 3.78 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 6.84 (dd,  $J = 9.0, 2.9$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.22 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H). 40

## 【0243】

## 実施例8 化合物 a 2 8 の合成

## 【化94】



50

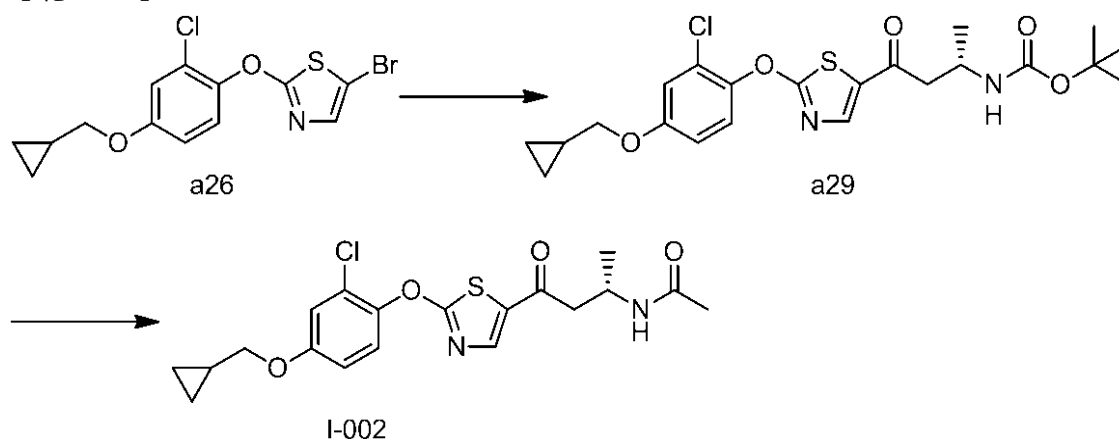
化合物 a 2 7 ( 4 0 g、 0 . 2 0 m o l )、 N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 2 3 g、 0 . 2 4 m o l )、 H A T U ( 1 1 2 g、 0 . 3 0 m o l ) を D M F ( 0 . 6 0 L ) に溶解させ、トリエチルアミン ( 6 0 g、 0 . 6 0 m o l ) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、化合物 a 2 8 ( 3 4 g、収率 6 9 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.24 ( d,  $J = 6.4$  Hz, 3H ), 1.43 ( s, 9H ), 2.53 - 2.74 ( m, 2H ), 3.18 ( s, 3H ), 3.69 ( s, 3H ), 4.06 - 4.11 ( m, 1H ), 5.32 ( bs, 1H ).

【 0 2 4 4 】

実施例 9 実施例化合物 I - 0 0 2 の合成

【 化 9 5 】



工程 1 化合物 a 2 9 の合成

化合物 a 2 6 ( 1 . 0 g、 2 . 8 m m o l ) を T H F ( 2 0 m L ) に溶解させ、 - 7 8 に冷却した。これに 2 . 6 m o l / L ブチルリチウムヘキサン溶液 ( 2 . 2 m L、 5 . 6 m m o l ) を加えて - 7 8 で 3 0 分間攪拌した。反応液に化合物 a 2 8 ( 0 . 7 5 g、 3 . 1 m m o l ) の T H F ( 5 . 0 m L ) 溶液を加えて、 - 7 8 で 5 分間攪拌した。さらに徐々に室温に戻して 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、化合物 a 2 9 ( 0 . 3 0 g、収率 2 3 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.36 ( m, 2H ), 0.67 ( m, 2H ), 1.25 ( d,  $J = 6.7$  Hz, 3H ), 1.42 ( s, 9H ), 2.86 ( dd,  $J = 15.1, 6.8$  Hz, 1H ), 3.16 ( dd,  $J = 15.1, 3.3$  Hz, 1H ), 3.80 ( d,  $J = 7.0$  Hz, 2H ), 4.10 ( m, 1H ), 4.88 ( bs, 1H ), 6.87 ( dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H ), 7.01 ( d,  $J = 3.0$  Hz, 1H ), 7.22 ( d,  $J = 9.0$  Hz, 1H ), 7.89 ( s, 1H ).

[ M + H ] = 4 6 7 . 1、測定条件 2 : 保持時間 2 . 7 0 分

工程 2 実施例化合物 I - 0 0 2 の合成

化合物 a 2 9 ( 0 . 3 0 g、 0 . 6 4 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 3 . 0 m L ) に溶解させ、 4 m o l / L 塩酸 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 1 . 6 m L、 6 . 4 m m o l ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた反応物をクロロホルム ( 3 . 0 m L ) に溶解させ、ピリジン ( 0 . 1 6 m L、 1 . 9 m m o l ) 及び無水酢酸 ( 0 . 2 4 m L、 2 . 6 m m o l ) を加え、 6 0 で 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) に

より精製して、実施例化合物 I - 0 0 2 ( 0 . 2 1 g、収率 8 1 % ) を得た。

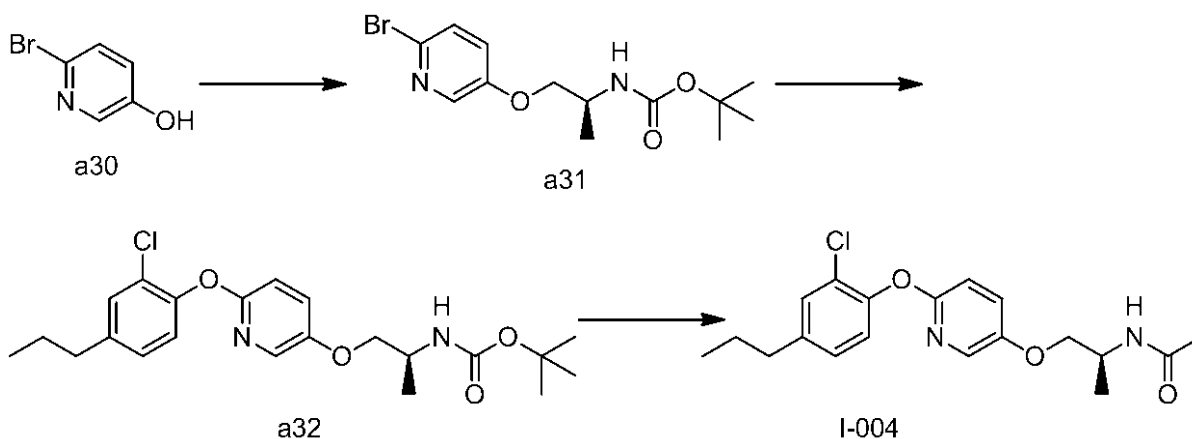
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.36 ( m, 2H ), 0.66 ( m, 2H ), 1.27 ( d, J = 6.8 Hz, 3H ), 1.95 ( s, 3H ), 2.93 ( dd, J = 15.8, 6.0 Hz, 1H ), 3.16 ( dd, J = 15.8, 4.5 Hz, 1H ), 3.80 ( d, J = 7.0 Hz, 2H ), 4.40 ( m, 1H ), 6.04 ( bd, J = 7.8 Hz, 1H ), 6.87 ( dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H ), 7.02 ( d, J = 2.8 Hz, 1H ), 7.22 ( d, J = 8.8 Hz, 1H ), 7.86 ( s, 1H ) .

[ M + H ] = 4 0 9 . 3、測定条件 2 : 保持時間 2 . 1 5 分

【 0 2 4 5 】

実施例 1 0 実施例化合物 I - 0 0 4 の合成

【 化 9 6 】



10

20

工程 1 化合物 2 6 の合成

化合物 a 3 0 ( 0 . 5 g、2 . 9 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) に溶解させ、B o c - L - アラニノール ( 0 . 7 6 g、4 . 3 m m o l )、トリフェニルホスフィン ( 1 . 1 g、4 . 3 m m o l ) 及びジメチルオキシエチルアゾジカルボキシレート ( 1 . 0 g、4 . 3 m m o l ) を加え、6 0 で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 a 3 1 ( 0 . 8 2 g、収率 8 6 % ) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.29 ( d, J = 6.8 Hz, 3H ), 1.45 ( s, 9H ), 3.96 ( bs, 2H ), 4.06 ( bs, 1H ), 4.68 ( bs, 1H ), 7.13 ( dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H ), 7.37 ( d, J = 8.7 Hz, 1H ), 8.07 ( d, J = 2.6 Hz, 1H ) .

[ M + H ] = 3 3 3 . 1、測定条件 2 : 保持時間 2 . 1 0 分

工程 2 化合物 a 3 2 の合成

化合物 a 3 1 ( 0 . 1 1 g、0 . 3 4 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 2 . 0 m L ) に溶解させ、2 - クロロ - 4 - プロピルフェノール ( 8 7 m g、0 . 5 1 m m o l )、2 - ジメチルアミノ酢酸 ( 3 2 m g、0 . 3 1 m m o l )、ヨウ化銅 ( 2 0 m g、0 . 1 0 m m o l ) 及び炭酸セシウム ( 0 . 3 3 g、1 . 0 m m o l ) を加え、マイクロウェーブ照射下、1 5 0 で 7 5 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 a 3 2 ( 8 1 m g、収率 5 6 % ) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( t, J = 7.5 Hz, 3H ), 1.24 - 1.29 ( m, 4H ), 1.45 ( s, 9H ), 1.65 ( m, 2H ), 2.57 ( t, J = 7.8 Hz, 2H ), 3.92 ( m, 2H ), 4.04 ( bs, 1H ), 4.73 ( bs, 1H ), 6.89 ( d, J = 8.9 Hz, 1H ), 7.07 ( m, 2H ), 7.31 ( dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H ), 7.80 ( bs, 1H ) .

[ M + H ] = 4 2 2 . 0、測定条件 2 : 保持時間 2 . 8 8 分

50

### 工程 3 実施例化合物 I - 004 の合成

化合物 a 3 2 ( 7 8 m g 、 0 . 1 9 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m L ) に溶解させ、4 mol / L 塩酸 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 0 . 9 3 m L 、 3 . 7 m m o l ) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた反応物をクロロホルム ( 3 . 0 m L ) に溶解させ、ピリジン ( 0 . 0 4 5 m L 、 0 . 5 6 m m o l ) 及び無水酢酸 ( 0 . 0 5 3 m L 、 0 . 5 6 m m o l ) を加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、実施例化合物 I - 0 0 4 ( 3 7 m g 、 収率 5 6 % ) を得た。

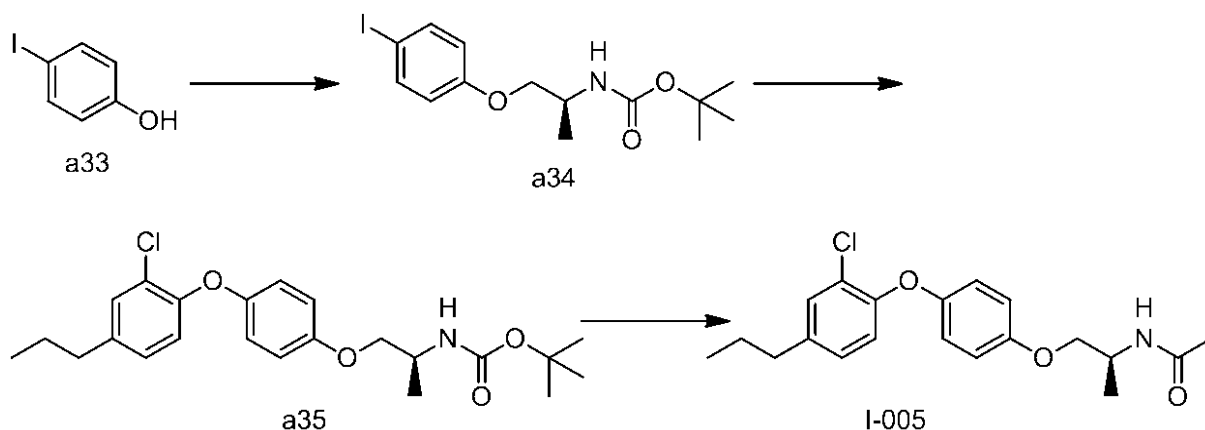
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.96 ( t ,  $J = 7.3$  Hz , 3H ) , 1.30 ( d ,  $J = 6.8$  Hz , 3H ) , 1.61 - 1.70 ( m , 2H ) , 1.99 ( s , 3H ) , 2.57 ( t ,  $J = 7.5$  Hz , 2H ) , 3.89 - 3.98 ( m , 2H ) , 4.37 ( m , 1H ) , 5.71 ( bd ,  $J = 7.3$  Hz , 1H ) , 6.89 ( d ,  $J = 9.0$  Hz , 1H ) , 7.05 - 7.13 ( m , 2H ) , 7.31 ( dd ,  $J = 9.0, 3.0$  Hz , 1H ) , 7.80 ( bd ,  $J = 2.8$  Hz , 1H ) .

[ M + H ] = 3 6 4 . 2 、測定条件 2 : 保持時間 2 . 3 2 分

【 0 2 4 6 】

### 実施例 1 1 実施例化合物 I - 005 の合成

【 化 9 7 】



### 工程 1 化合物 a 3 4 の合成

化合物 a 3 3 ( 0 . 5 0 g 、 2 . 3 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) に溶解させ、Boc - L - アラニノール ( 0 . 6 0 g 、 3 . 4 m m o l ) 、トリフェニルホスフィン ( 0 . 8 9 g 、 3 . 4 m m o l ) 及びジメチルオキシエチルアゾジカルボキシレート ( 0 . 8 0 g 、 3 . 4 m m o l ) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 a 3 4 ( 0 . 4 2 g 、 収率 4 9 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.27 ( d ,  $J = 7.0$  Hz , 3H ) , 1.45 ( s , 9H ) , 3.88 - 3.89 ( m , 2H ) , 4.11 ( bs , 1H ) , 4.71 ( bs , 1H ) , 6.68 ( d ,  $J = 7.3$  Hz , 2H ) , 7.55 ( d ,  $J = 7.3$  Hz , 2H ) .

### 工程 2 化合物 a 3 5 の合成

化合物 a 3 4 ( 0 . 2 0 g 、 0 . 5 3 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 2 . 0 m L ) に溶解させ、2 - クロロ - 4 - プロピルフェノール ( 0 . 1 4 g 、 0 . 8 0 m m o l ) 、2 - ジメチルアミノ酢酸 ( 4 9 m g 、 0 . 4 8 m m o l ) 、ヨウ化銅 ( 3 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) 及び炭酸セシウム ( 0 . 5 2 g 、 1 . 6 m m o l ) を加え、マイクロウェー

ブ照射下、150 で75分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）により精製して、化合物 a 3 5（0.14 g、収率63%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 2.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.90 - 3.93 (m, 2H), 4.05 (bs, 1H), 4.79 (bs, 1H), 6.74 - 7.05 (m, 6H), 7.25 - 7.31 (m, 2H).

### 工程3 実施例化合物 I - 005 の合成

化合物 a 3 5（70 mg、0.34 mmol）を1,4-ジオキサン（0.50 mL）に溶解させ、4 mol/L 塩酸1,4-ジオキサン溶液（2.5 mL、10 mmol）を加え、室温で3時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルム（2.0 mL）に溶解させ、ピリジン（0.045 mL、0.56 mmol）及び無水酢酸（0.053 mL、0.56 mmol）を加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取 HPLC（0.1%ギ酸含有アセトニトリル - 水）により精製して、実施例化合物 I - 005（19 mg、収率46%）を得た。

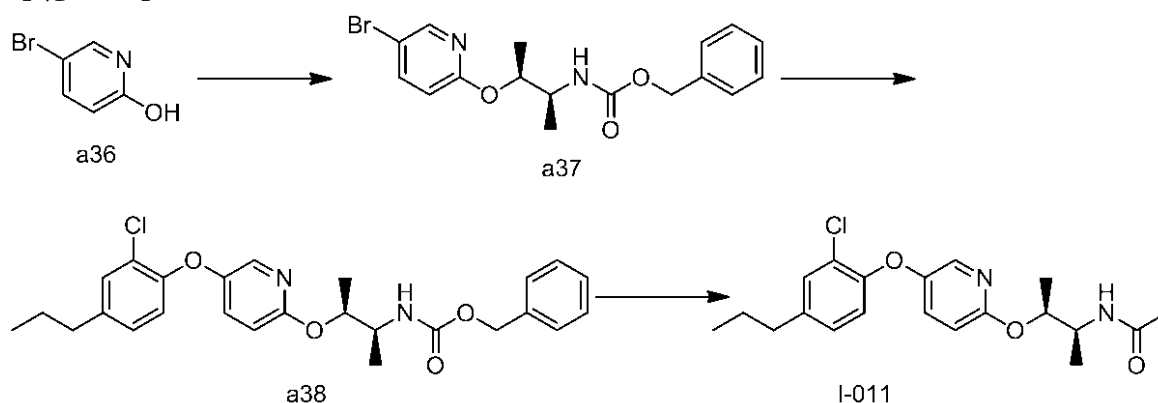
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.31 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.54 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.88 - 3.97 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 5.80 (bd,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.79 - 7.05 (m, 6H), 7.25 - 7.27 (m, 2H).

[M + H] = 362.3、測定条件3：保持時間2.56分

【0247】

### 実施例12 実施例化合物 I - 011 の合成

【化98】



### 工程1 化合物30の合成

化合物 a 3 6（0.34 g、2.0 mmol）を1,4-ジオキサン（8.0 mL）に溶解させ、ベンジル（(2S, 3R) - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル）カーバメート（0.40 g、1.8 mmol；Tetrahedron Letters, 1998, 39, 5195 - 5198）、トリフェニルホスフィン（0.66 g、2.3 mmol）及びジメチルオキシエチルアゾカルボキシレート（0.55 g、2.3 mmol）を加え、50 で30分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）により精製して、化合物 a 3 7（0.26 g、収率39%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.29 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 3.95 (bs, 2H), 5.07 - 5.21 (m, 4H), 6.58 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

[M + H] = 380.7、測定条件2：保持時間2.50分

### 工程 2 化合物 a 3 8 の合成

化合物 a 3 7 ( 0 . 1 3 g、 0 . 3 4 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 2 . 0 m L ) に溶解させ、 2 - クロロ - 4 - プロピルフェノール ( 8 6 m g、 0 . 5 1 m m o l )、 2 - ジメチルアミノ酢酸 ( 3 1 m g、 0 . 3 0 m m o l )、 ヨウ化銅 ( 1 9 m g、 0 . 1 0 m m o l ) 及び炭酸セシウム ( 0 . 3 3 g、 1 . 0 m m o l ) を加え、 マイクロウェーブ照射下、 1 5 0 で 7 5 分間撹拌した。 反応液に水及び 2 8 % アンモニア水を加え、 酢酸エチルで抽出した。 有機層を食塩水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 溶媒を減圧留去し、 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、 化合物 a 3 8 ( 2 8 m g、 収率 1 8 % ) を得た。

[ M + H ] = 4 6 9 . 2、 測定条件 3 : 保持時間 3 . 2 3 分

10

### 工程 3 実施例化合物 I - 0 1 1 の合成

化合物 a 3 8 ( 2 7 m g、 0 . 0 5 8 m m o l ) をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解させ、 1 0 % パラジウムカーボン ( 5 0 % 含水 ) ( 2 7 m g ) を加え、 水素 1 気圧雰囲気下、 室温で 1 時間撹拌した。 反応液にトリエチルアミン ( 1 . 0 m L ) を加え、 セライトでろ過した。 溶媒を減圧留去し、 得られた残渣を D M F ( 1 m L ) に溶解させ、 ピリジン ( 0 . 0 2 3 m L、 0 . 2 9 m m o l ) 及び無水酢酸 ( 0 . 0 2 7 m L、 0 . 2 9 m m o l ) を加え、 室温で一晩撹拌した。 得られた反応液を分取 H P L C ( 0 . 1 % ギ酸含有アセトニトリル - 水 ) により精製して、 実施例化合物 I - 0 1 1 ( 4 . 0 m g、 収率 1 8 % ) を得た。

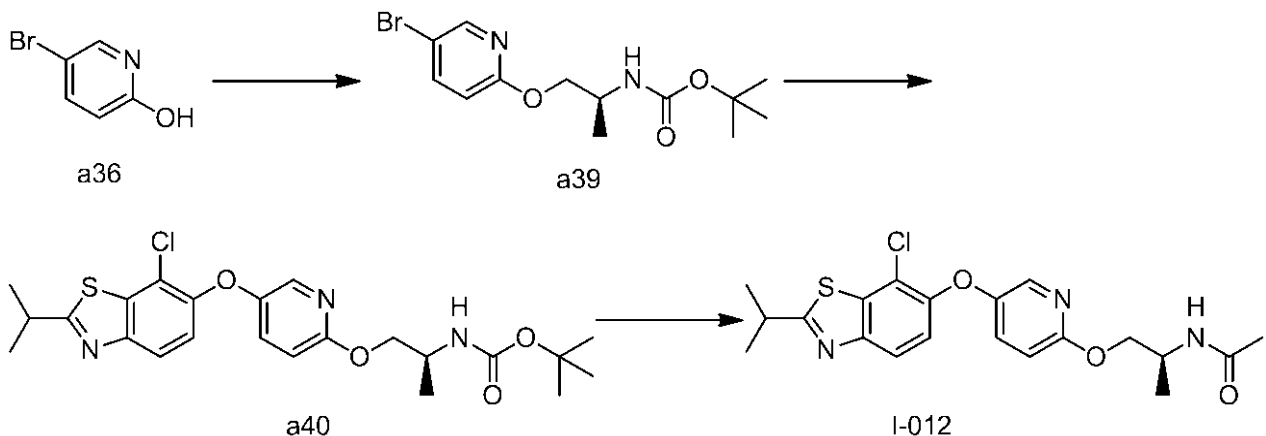
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.94 ( t,  $J = 7.0$  Hz, 3H ), 1.20 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 3H ), 1.30 ( d,  $J = 6.2$  Hz, 3H ), 1.59 - 1.68 ( m, 2H ), 1.99 ( s, 3H ), 2.57 ( t,  $J = 7.5$  Hz, 2H ), 4.20 ( m, 1H ), 5.14 ( m, 1H ), 5.94 ( bd,  $J = 8.5$  Hz, 1H ), 6.70 ( d,  $J = 9.3$  Hz, 1H ), 6.85 ( d,  $J = 8.2$  Hz, 2H ), 7.01 ( d,  $J = 8.2$  Hz, 2H ), 7.27 ( m, 2H ), 7.85 ( s, 1H ).

[ M + H ] = 3 7 7 . 4、 測定条件 3 : 保持時間 2 . 6 0 分

【 0 2 4 8 】

### 実施例 1 3 実施例化合物 I - 0 1 2 の合成

【 化 9 9 】



30

40

### 工程 1 化合物 3 2 の合成

化合物 a 3 6 ( 1 . 5 g、 8 . 6 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 5 m L ) に溶解させ、 B o c - L - アラニノール ( 1 . 8 g、 1 0 m m o l )、 トリフェニルホスフィン ( 2 . 9 g、 1 1 m m o l ) 及びジメチルオキシエチルアゾジカルボキシレート ( 2 . 6 g、 1 1 m m o l ) を加え、 室温で 1 時間撹拌した。 反応液に水を加え、 酢酸エチルで抽出した。 有機層を飽和食塩水で洗浄し、 無水硫酸マグネシウムで乾燥した。 溶媒を減圧留去し、 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) に

50

より精製して、化合物 a 3 9 ( 2 . 2 g、収率 7 6 % ) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.24 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 3H ), 1.44 ( s, 9H ), 4.07 ( bs, 1H ), 4.22 - 4.23 ( m, 2H ), 4.76 ( bs, 1H ), 6.68 ( d,  $J = 8.5$  Hz, 1H ), 7.65 ( d,  $J = 8.5$  Hz, 1H ), 8.17 ( s, 1H ) .

[ M + H ] = 3 3 3 . 1、測定条件 2 : 保持時間 2 . 3 5 分

### 工程 2 化合物 a 4 0 の合成

化合物 a 3 9 ( 0 . 2 0 g、0 . 6 0 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 4 . 0 m L ) に溶解させ、化合物 1 6 ( 0 . 2 1 g、0 . 9 1 m m o l )、2 - ジメチルアミノ酢酸 ( 5 6 m g、0 . 5 4 m m o l )、ヨウ化銅 ( 3 5 m g、0 . 1 8 m m o l ) 及び炭酸セシウム ( 0 . 5 9 g、1 . 8 m m o l ) を加え、マイクロウェーブ照射下、1 5 0 で 1 時間攪拌した。反応液に水及び 2 8 % アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 a 4 0 ( 4 6 m g、収率 1 6 % ) を得た。

[ M + H ] = 4 7 8 . 1、測定条件 2 : 保持時間 2 . 9 5 分

### 工程 3 実施例化合物 I - 0 1 2 の合成

化合物 a 4 0 ( 4 6 m g、0 . 0 9 6 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 . 0 m L ) に溶解させ、4 m o l / L 塩酸 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 0 . 4 8 m L、1 . 9 m m o l ) を加え、室温で 3 0 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した。残渣を DMF ( 1 . 0 m L ) に溶解させ、ピリジン ( 0 . 0 3 9 m L、0 . 4 8 m m o l ) 及び無水酢酸 ( 0 . 0 4 5 m L、0 . 4 8 m m o l ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。残渣を分取 H P L C ( 0 . 1 % ギ酸含有アセトニトリル - 水 ) により精製して、実施例化合物 I - 0 1 2 ( 2 5 m g、収率 6 2 % ) を得た。

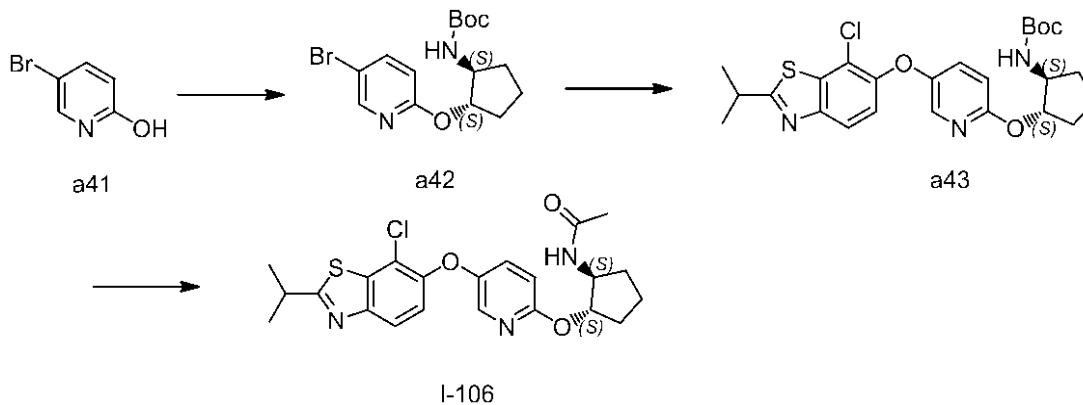
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.27 ( d,  $J = 7.0$  Hz, 3H ), 1.50 ( d,  $J = 7.3$  Hz, 3H ), 1.97 ( s, 3H ), 3.42 m,  $J = 6.8$  Hz, 2H ), 4.24 - 4.38 ( m, 3H ), 5.93 ( bd,  $J = 6.0$  Hz, 1H ), 6.76 ( d,  $J = 8.8$  Hz, 1H ), 7.08 ( d,  $J = 8.8$  Hz, 1H ), 7.28 - 7.31 ( m, 1H ), 7.80 ( d,  $J = 8.8$  Hz, 1H ), 7.89 ( bd,  $J = 2.3$  Hz, 1H ) .

[ M + H ] = 4 2 0 . 3、測定条件 3 : 保持時間 2 . 3 9 分

【 0 2 4 9 】

### 実施例 1 4 実施例化合物 I - 1 0 6 の合成

【 化 1 0 0 】



### 工程 1 化合物 a 4 2 の合成

化合物 a 4 1 ( 1 . 1 2 g、6 . 5 m m o l ) を 1 , 4 - ジオキサン ( 1 5 m L ) に溶解させ、t - ブチル ( ( 1 S , 2 R ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル ) カーバメート ( 1 . 0 g、5 . 0 m m o l )、トリフェニルホスフィン ( 1 . 7 g、6 . 5 m m o l ) 及びジメチルオキシエチルアゾジカルボキシレート ( 1 . 5 g、6 . 5 m m o l ) を加え、



65 で1時間撈拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）により精製して、化合物 a 4 2（1.4 g、収率 77%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.41 (s, 9H), 1.45 - 1.54 (m, 1H), 1.71 - 1.85 (m, 3H), 2.10 - 2.15 (m, 1H), 2.23 - 2.26 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 5.13 - 5.14 (m, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H).

[M + H] = 358.3、測定条件 4 : 保持時間 2.57 分

10

## 工程 2 化合物 a 4 3 の合成

化合物 a 4 2（0.40 g、1.12 mmol）を 1,4 - ジオキサン（8.0 mL）に溶解させ、化合物 a 1 6（0.38 g、1.68 mmol）、2 - ジメチルアミノ酢酸（104 mg、1.01 mmol）、ヨウ化銅（64 mg、0.34 mmol）及び炭酸セシウム（1.09 g、3.36 mmol）を加え、マイクロウェーブ照射下、150 で70分間撈拌した。反応液に水及び28%アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）により精製して、化合物 a 4 3（135 mg、収率 24%）を得た。

[M + H] = 504.1、測定条件 2 : 保持時間 3.08 分

20

## 工程 3 化合物 I - 106 の合成

化合物 a 4 3（135 mg、0.268 mmol）を 1,4 - ジオキサン（1.0 mL）に溶解させ、4 mol/L 塩酸 1,4 - ジオキサン溶液（1.34 mL、5.36 mmol）を加え、室温で30分間撈拌した。溶媒を減圧留去した。残渣を DMF（1.0 mL）に溶解させ、ピリジン（0.108 mL、1.34 mmol）及び無水酢酸（0.127 mL、1.34 mmol）を加え、室温で1時間撈拌した。残渣を分取 HPLC（0.1%ギ酸含有アセトニトリル - 水）により精製して、化合物 I - 106（34 mg、収率 29%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.46 (m, 1H), 1.50 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.70 - 1.85 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.09 - 2.20 (m, 1H), 2.33 - 2.39 (m, 3H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 4.12 - 4.19 (m, 1H), 5.15 - 5.22 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.28 - 7.29 (m, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.86 - 7.87 (m, 1H).

30

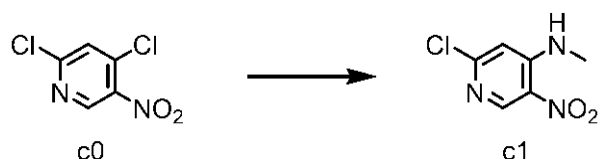
[M + H] = 446.0、測定条件 4 : 保持時間 2.58 分

【0250】

## 実施例 15 化合物 c 7 の合成

### 工程 1 化合物 c 1 の合成

【化101】



40

### 工程 1 化合物 c 1 の合成

化合物 c 0（4.0 g、20.7 mmol）を THF（20 mL）に溶解させ、トリエチルアミン（3.74 mL、26.9 mmol）および 1.0 mol/L のメチルアミンの THF 溶液（11.4 mL、22.8 mmol）を氷冷下に加え、室温で1時間撈拌した。反応液に 1.0 mol/L のメチルアミンの THF 溶液（34.2 mL、68.4 mmol）

50

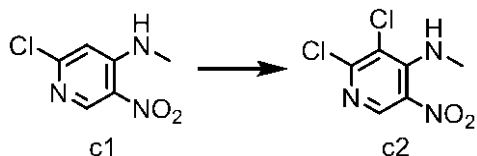
o 1) を加え、1 時間半 攪拌した。さらに 1.0 mol/L のメチルアミンの THF 溶液 (18.0 mL、36.0 mmol) を加えて 15 時間 攪拌した。氷冷下で反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、化合物 c 1 (3.50 g、収率 90%) を粗生成物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.06 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H), 6.75 (s, 1H), 8.17 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H).

[M + H] = 187.95、測定条件 3 : 保持時間 1.45 分

## 工程 2 化合物 c 2 の合成

### 【化 102】

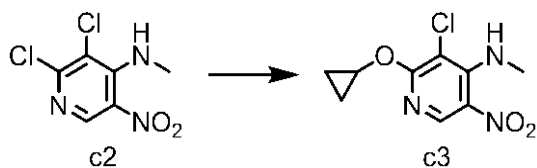


化合物 c 1 (786 mg, 4.19 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に N-クロロスクシイミド (615 mg, 4.61 mmol) を加え、室温にて 2.5 時間 攪拌した。反応液に蒸留水 50 mL を加え、酢酸エチル 50 mL にて二回抽出した。有機層を蒸留水 50 mL で 5 回、飽和食塩水 50 mL で一回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、化合物 c 2 (960 mg, quant) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.29 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 7.62 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H).

## 工程 3 化合物 c 3 の合成

### 【化 103】



化合物 c 2 (400 mg, 1.802 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、シクロプロパノール (157 mg, 2.70 mmol)、18-crown-6 (714 mg, 2.70 mmol) および炭酸セシウム (1.761 g, 5.40 mmol) を順次加え、7 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル (20 mL) で希釈後、セライト濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製して、化合物 c 3 (140 mg, 32%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.82 - 0.85 (m, 4H), 3.33 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 4.40 - 4.45 (m, 1H), 7.84 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H).

## 工程 4 化合物 c 4 の合成

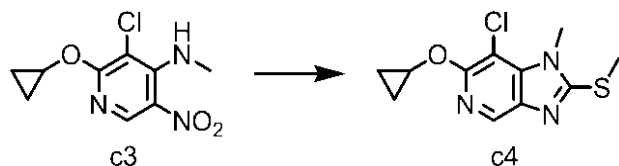
10

20

30

40

## 【化 1 0 4】

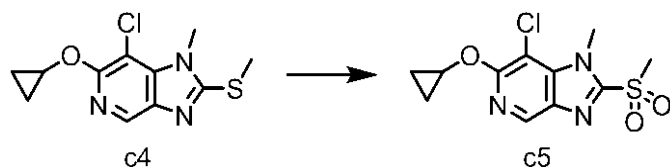


化合物 c 3 ( 1 4 0 m g , 0 . 5 7 5 m m o l ) のエタノール ( 2 m L ) 溶液に、蒸留水 0 . 5 m L 、還元鉄 ( 1 2 8 m g , 2 . 2 9 8 m m o l ) および塩化アンモニウム ( 1 2 3 m g , 2 . 2 9 8 m m o l ) を加え、6 0 にて 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣の T H F ( 2 m l ) 溶液に 1 , 1 ' - チオカルボニルジイミダゾール ( 1 2 3 m g , 0 . 6 9 0 m m o l ) を加え、室温にて 1 . 5 時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム ( 3 1 8 m g , 2 . 2 9 8 m m o l ) およびヨウ化メチル ( 0 . 0 7 2 m l , 1 . 1 4 9 m m o l ) を加え、室温にて更に 1 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) にて精製して、化合物 c 4 ( 6 8 m g , 4 4 % ) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $d_6$  - DMSO ) : 0.65 - 0.81 ( m , 4H ) , 2.73 ( s , 3H ) , 3.88 ( s , 3H ) , 4.32 - 4.36 ( m , 1H ) , 8.40 ( s , 1H ) .

## 工程 5 化合物 c 5 の合成

## 【化 1 0 5】

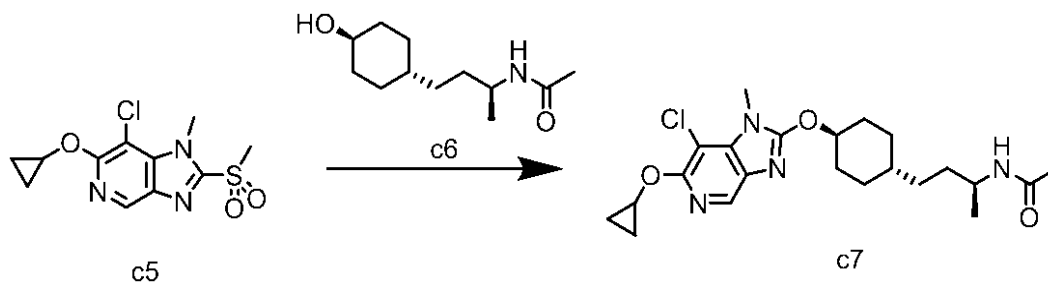


化合物 c 4 ( 6 5 m g , 0 . 2 4 1 m m o l ) のジクロロメタン ( 1 m l ) 溶液に、m - クロロ過安息香酸 ( 1 3 1 m g , 0 . 5 3 0 m m o l ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 ( 1 0 m l ) を加え、酢酸エチル ( 1 0 m l ) にて二回抽出した。有機層を飽和重曹水 ( 1 0 m l ) で三回、飽和食塩水 ( 1 0 m l ) で一回洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 ) にて精製して、化合物 c 5 ( 6 5 m g , 8 9 % ) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 0.83 - 0.87 ( m , 4H ) , 3.56 ( s , 3H ) , 4.39 ( s , 3H ) , 4.41 - 4.45 ( m , 1H ) , 8.68 ( s , 1H ) .

## 工程 6 化合物 c 7 の合成

## 【化 1 0 6】



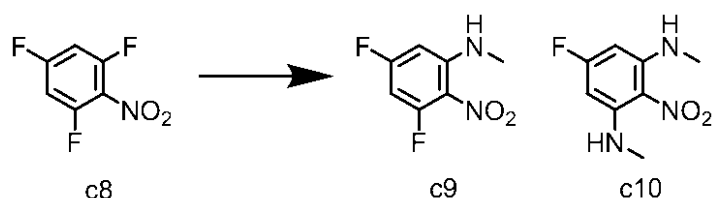
化合物 c 5 ( 6 3 m g , 0 . 2 0 9 m m o ) の T H F ( 1 m L ) 溶液に、化合物 c 6 (

57.9 mg, 0.271 mmol) および tert-ブトキシカリウム (60.9 mg, 0.543 mmol) を氷冷下順次加えた。反応液を 0 にて 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水 (10 ml) を加え、酢酸エチル (10 ml) にて二回抽出した。有機層を蒸留水 (10 ml) で二回、飽和食塩水 (10 ml) で一回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を DNH カラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 2) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10: 1) にて順次精製した。酢酸エチルにて固体化させることにより、化合物 c7 (30 mg, 33%) を白色固体として得た。

#### 実施例 16 化合物 c18 の合成

##### 工程 1 化合物 c9 の合成

###### 【化 107】

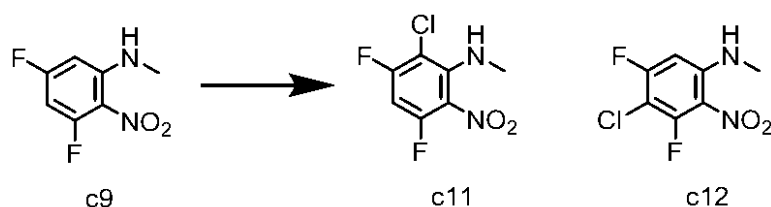


化合物 c8 (2 g, 11.29 mmol) の THF (20 ml) 溶液に、トリエチルアミン (3.44 ml, 24.85 mmol) およびメチルアミン (33% エタノール溶液、1.547 ml, 12.42 mmol) を氷冷下にて順次加えた。反応液を 0 にて 10 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で二回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、化合物 c9 (2.2 g, 90% purity, 93%) を化合物 c10 との混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.97 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 6.18 - 6.28 (m, 2H), 7.64 (s, 1H).

##### 工程 2 化合物 c11 の合成

###### 【化 108】



化合物 c9 (5.92 g, 90% purity, 28.35 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液に、N-クロロスクシミド (4.62 g, 34.6 mmol) を加え 90 にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、不溶物をろ別した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5: 1) にて精製して、化合物 c11 および c12 の混合物 (2.25 g, 32%) として、黄色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.94 (d,  $J = 5.5$  Hz, 3H), 5.23 (s, 1H), 6.43 (dd,  $J = 9.9, 8.5$  Hz, 1H).

##### 工程 3 化合物 c13 の合成

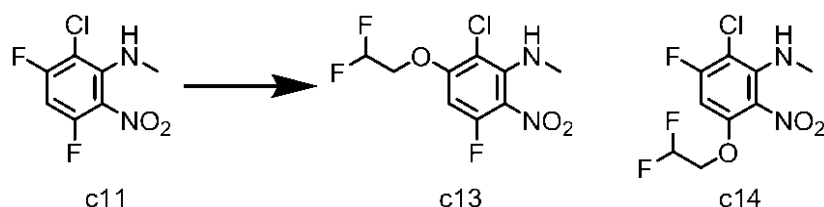
10

20

30

40

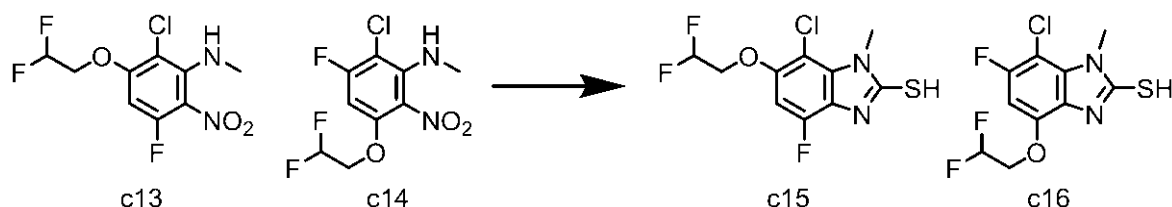
## 【化109】



化合物 c 1 1 ( 2 . 2 5 g , 1 0 . 1 1 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液に、2, 2 - ジフルオロエタノール ( 0 . 7 0 4 m l , 1 1 . 1 2 m m o l )、炭酸カリウム ( 3 . 0 7 g , 2 2 . 2 4 m m o l ) および 1 8 - c r o w n - 6 ( 8 . 0 2 g , 3 0 . 3 m m o l ) を加え、1 時間加熱還流した。反応液に蒸留水 ( 3 0 m l ) を加え、酢酸エチル ( 3 0 m l ) で 2 回抽出した。有機層を蒸留水 ( 3 0 m l ) で二回、飽和食塩水 3 0 m l で一回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ) にて精製して、化合物 c 1 3 を化合物 c 1 4 との混合物 ( 1 . 3 3 g , c 1 3 : c 1 4 = 2 : 1 , 3 1 % ) として得た。

## 工程 4 化合物 c 1 5 の合成

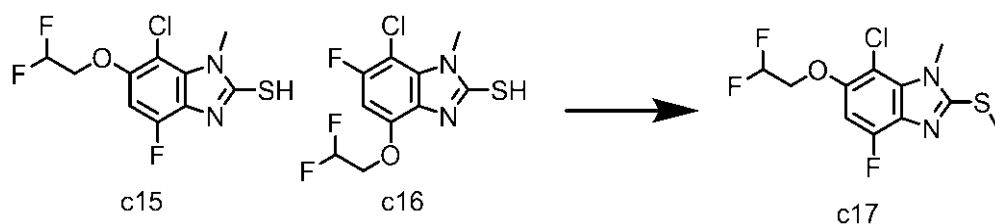
## 【化110】



化合物 c 1 3 および化合物 c 1 4 の混合物 ( 1 . 3 3 g , 4 . 6 7 m m o l , a 1 3 : a 1 4 = 2 : 1 ) の T H F ( 2 0 m l ) 溶液に、5 % P t / C ( 5 0 % w e t , 3 0 0 m g , 0 . 0 3 8 m m o l ) を加え、水素雰囲気下 1 4 時間撹拌した。セライト濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣の T H F ( 2 0 m l ) 溶液に、イミダゾール ( 0 . 6 3 6 g , 9 . 3 5 m m o l ) および 1 , 1 ' - チオカルボニルジイミダゾール ( 0 . 9 9 9 g , 5 . 6 1 m m o l ) を加え、2 時間加熱還流した。反応液に蒸留水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で二回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、ろ取することにより、化合物 c 1 5 を化合物 c 1 6 との混合物 ( 1 . 0 5 g , c 1 5 : c 1 6 = 2 : 1 , 5 0 % ) として得た。

## 工程 5 化合物 c 1 7 の合成

## 【化111】



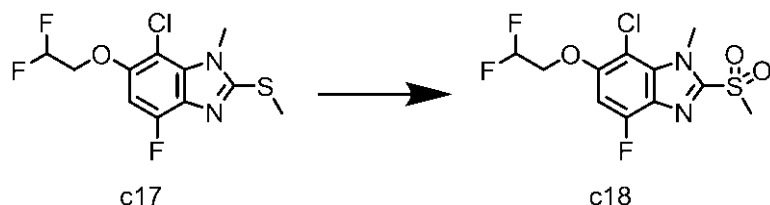
化合物 c 1 5 および化合物 c 1 6 の混合物 ( 9 8 8 m g , 3 . 3 3 m m o l , c 1 5 : c 1 6 = 2 : 1 ) の T H F ( 1 0 m l ) 溶液に、炭酸カリウム ( 1 0 1 3 m g , 7 . 3 3 m m o l ) およびヨウ化メチル ( 0 . 2 2 9 m l , 3 . 6 6 m m o l ) を加え室温にて 3 時間撹拌した。セライト濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1）にて精製して、化合物 c 1 7（5 8 1 m g , 5 6 %）を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.80 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.23 (td, J = 13.0, 4.1 Hz, 2H), 6.14 (tt, J = 55.0, 4.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 10.7 Hz, 1H).

#### 工程 6 化合物 c 1 8 の合成

##### 【化 1 1 2】



化合物 c 1 7（5 8 0 m g , 1 . 8 6 7 m m o l）のジクロロメタン（1 0 m l）溶液に、m - クロロ過安息香酸（1 0 1 2 m g , 4 . 1 1 m m o l）を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に蒸留水（5 0 m l）を加え、酢酸エチル（5 0 m l）で二回抽出し、有機層を 1 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液（5 0 m l）で 5 回および飽和食塩水（5 0 m l）で一回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、ろ取することにより、化合物 c 1 8（6 4 0 m g , 1 0 0 %）を白色固体として得た。

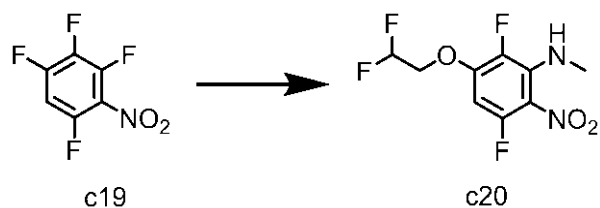
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.59 (s, 3H), 4.29 (td, J = 12.8, 4.1 Hz, 2H), 4.45 (s, 3H), 6.16 (tt, J = 54.8, 4.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H).

##### 【0 2 5 1】

#### 実施例 1 7 化合物 c 2 6 の合成

##### 工程 1 化合物 c 2 0 の合成

##### 【化 1 1 3】



化合物 c 1 9（2 1 . 6 3 g , 1 1 1 m m o l）の THF（1 5 0 m l）溶液に、炭酸カリウム（3 3 . 7 g , 2 4 4 m m o l）およびメチルアミン（3 3 % エタノール溶液、1 4 . 4 9 m l、1 1 6 m m o l）を氷冷下順次加え、0 にて 2 0 分間攪拌した。セライト濾過後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル（2 0 0 m l）で希釈した。有機層を飽和食塩水（2 0 0 m l）で三回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた固体残渣の THF（1 5 0 m l）溶液に、炭酸カリウム（3 0 . 6 g , 2 2 2 m m o l）、2, 2 - ジフルオロエタノール（7 . 0 2 m l , 1 1 1 m m o l）および 1 8 - c r o w n - 6（3 5 . 2 g , 1 3 3 m m o l）を加え、1 時間加熱還流した。セライト濾過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1）にて精製して、化合物 c 2 0（2 1 . 1 g , 7 1 %）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 3.18 (dd, J = 6.9, 5.4 Hz, 3H), 4.26 (td, J = 12.7, 4.0 Hz, 2H), 5.93 - 6.28 (m, 2H), 6.83 (s, 1H).

#### 工程 2 化合物 c 2 1 の合成

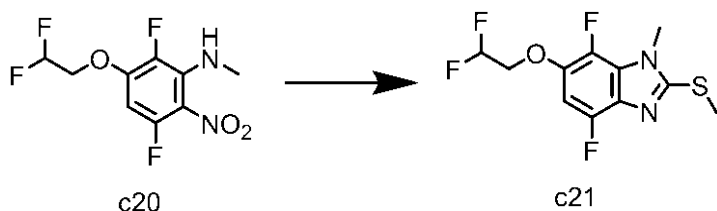
10

20

30

40

## 【化 1 1 4】

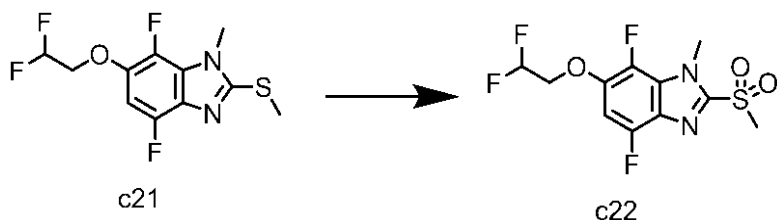


化合物 c 2 1 ( 2 . 0 3 g , 7 . 5 7 m m o l ) のエタノール ( 1 0 m L ) 懸濁液に、THF ( 1 0 m L )、亜鉛 ( 2 . 4 7 5 g , 3 7 . 8 m m o l ) および塩化アンモニウム ( 2 . 0 2 5 g , 3 7 . 8 m m o l ) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣の THF ( 2 0 m l ) 溶液に、イミダゾール ( 1 . 5 4 6 g , 2 2 . 7 1 m m o l ) および 1 , 1 ' - チオカルボニルジイミダゾール ( 1 . 6 1 9 g , 9 . 0 8 m m o l ) を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム ( 2 . 0 9 2 g , 1 5 . 1 4 m m o l ) およびヨウ化メチル ( 0 . 5 6 8 m l , 9 . 0 8 m m o l ) を加え、室温にて更に 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ) にて精製して、化合物 c 2 1 ( 1 . 8 3 g , 8 2 % ) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 2.80 ( s , 3H ) , 3.84 ( s , 3H ) , 4.25 ( td , J = 13.1 , 4.1 Hz , 2H ) , 6.10 ( tt , J = 55.0 , 4.1 Hz , 1H ) , 6.66 ( dd , J = 10.5 , 6.0 Hz , 1H ) .

## 工程 3 化合物 c 2 2 の合成

## 【化 1 1 5】

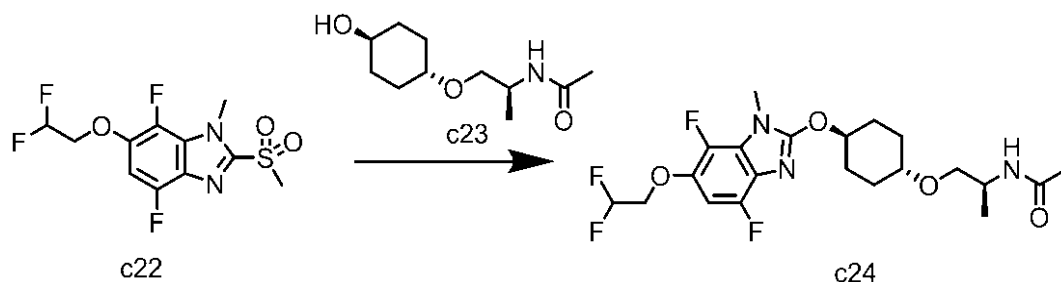


化合物 c 2 1 ( 1 . 8 g , 6 . 1 2 m m o l ) のジクロロメタン ( 3 0 m l ) 溶液に、m - クロロ過安息香酸 ( 3 . 3 2 g , 1 3 . 4 6 m m o l ) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に蒸留水 ( 2 0 0 m l ) を加え、酢酸エチル ( 2 0 0 m l ) で二回抽出した。有機層を 0 . 1 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 0 0 m l ) で 5 回、飽和食塩水 ( 2 0 0 m l ) で一回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに懸濁させ、ろ取することにより、化合物 c 2 2 ( 2 g , 1 0 0 % ) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 3.58 ( s , 3H ) , 4.29 ( s , 3H ) , 4.32 ( dt , J = 4.0 , 12.9 Hz , 2H ) , 6.12 ( tt , J = 54.8 , 4.0 Hz , 1H ) , 6.84 ( dd , J = 10.3 , 5.9 Hz , 1H ) .

## 工程 4 化合物 c 2 4 の合成

## 【化 1 1 6】



10

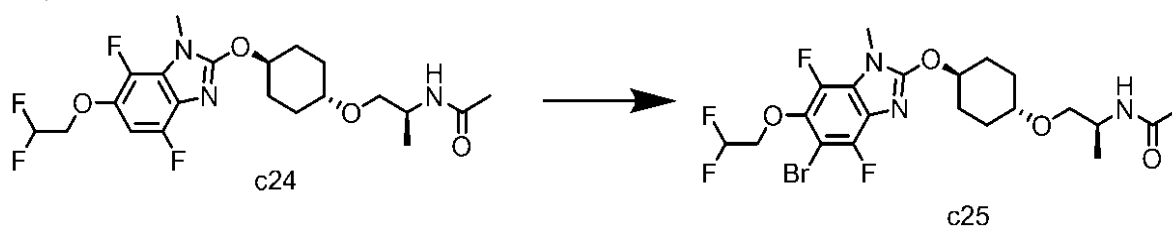
tert - ブトキシカリウム ( 1 5 1 m g , 1 . 3 4 9 m m o l ) の T H F ( 2 m l ) 懸濁液に、化合物 c 2 3 ( 1 4 5 m g , 0 . 6 7 4 m m o l ) を氷冷下加えた。反応液を 0 にて 1 0 分撹拌した後に、化合物 c 2 2 ( 2 0 0 m g , 0 . 6 1 3 m m o l ) の T H F ( 3 m l ) 溶液を氷冷下滴下した。反応液を 0 にて更に 1 時間撹拌した。反応液に氷冷下にて飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 3 0 m l ) を加えた。反応液を酢酸エチル ( 3 0 m l ) で二回抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 3 0 m l ) で一回、飽和食塩水 ( 3 0 m l ) で二回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣を D N H カラムクロマトグラフィー ( クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) にて順次精製し、酢酸エチルにて固体化させることにより、化合物 c 2 4 ( 2 5 0 m g , 8 8 % ) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.19 ( d ,  $J = 6.7$  Hz , 3H ) , 1.49 - 1.61 ( m , 2H ) , 1.63 - 1.72 ( m , 2H ) , 1.94 - 2.05 ( m , 5H ) , 2.14 - 2.25 ( m , 2H ) , 3.36 - 3.50 ( m , 3H ) , 3.70 ( d ,  $J = 0.9$  Hz , 3H ) , 4.09 - 4.28 ( m , 3H ) , 5.17 - 5.23 ( m , 1H ) , 5.66 ( d ,  $J = 7.0$  Hz , 1H ) , 6.09 ( tt ,  $J = 55.1, 4.1$  Hz , 1H ) , 6.61 ( dd ,  $J = 10.7, 6.1$  Hz , 1H ) .

## 工程 5 化合物 c 2 5 の合成

## 【化 1 1 7】



30

化合物 c 2 4 ( 2 5 0 m g , 0 . 5 4 1 m m o l ) のアセトニトリル ( 0 . 5 m l ) 溶液に、N - プロモスクシイミド ( 1 0 6 m g , 0 . 5 9 6 m m o l ) を加え、4 5 にて 2 時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム : メタノール = 1 0 : 1 ) にて精製して、化合物 c 2 5 ( 2 9 9 m g , q u a n t ) を白色固体として得た。

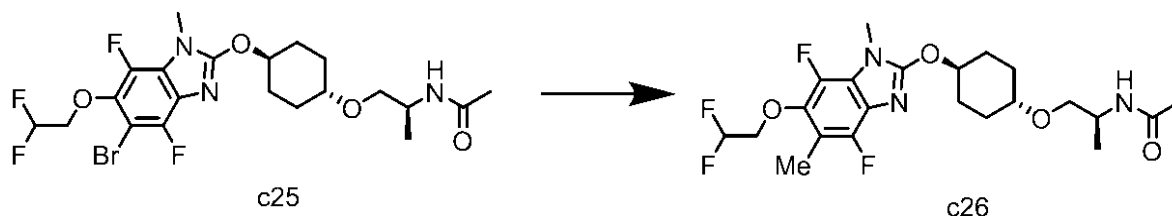
40

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.19 ( d ,  $J = 6.8$  Hz , 3H ) , 1.51 - 1.61 ( m , 2H ) , 1.63 - 1.72 ( m , 2H ) , 1.95 - 2.04 ( m , 5H ) , 2.15 - 2.24 ( m , 2H ) , 3.38 - 3.49 ( m , 3H ) , 3.71 ( d ,  $J = 0.8$  Hz , 3H ) , 4.10 - 4.20 ( m , 1H ) , 4.26 ( td ,  $J = 13.1, 4.2$  Hz , 2H ) , 5.18 - 5.24 ( m , 1H ) , 5.65 ( d ,  $J = 7.7$  Hz , 1H ) , 6.17 ( tt ,  $J = 55.1, 4.2$  Hz , 1H ) .

## 工程 6 化合物 c 2 6 の合成



## 【化 1 1 8】



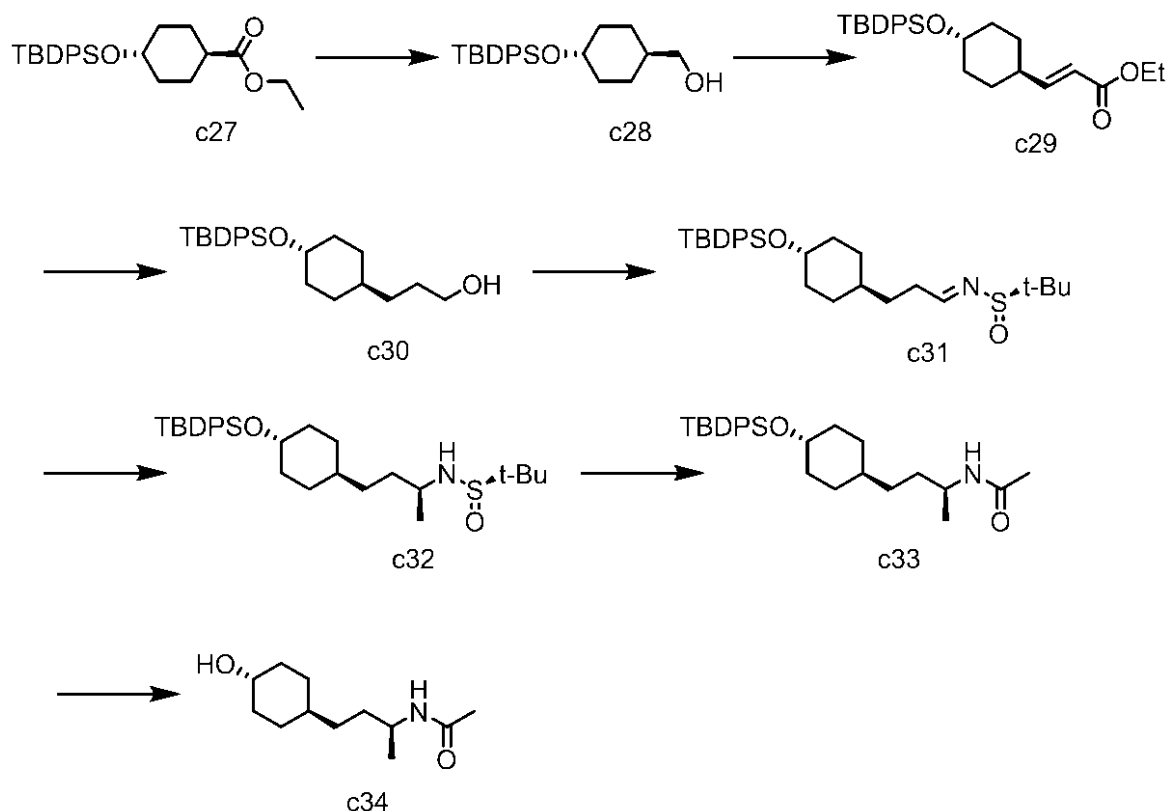
化合物 c 2 5 ( 5 0 m g , 0 . 0 9 3 m m o l ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 0 . 5 m l ) 溶液に、トリメチルボロキシン ( 0 . 0 1 9 m l , 0 . 1 3 9 m m o l ) 、 P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> c o m p l e x ( 3 . 7 8 m g , 0 . 0 0 4 6 3 m m o l ) 、 2 m o l / L 炭酸カリウム水溶液 ( 0 . 1 1 6 m l , 0 . 2 3 1 m m o l ) を順次加え、マイクロ波照射下 1 3 0 にて 3 0 分間撹拌した。反応液に蒸留水 ( 1 0 m l ) を加え、酢酸エチル ( 1 0 m l ) で二回抽出した。有機層を蒸留水 ( 1 0 m l ) および飽和食塩水 ( 1 0 m l ) で一回ずつ洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣を逆相クロマトグラフィー ( H <sub>2</sub>O - アセトニトリル ) にて精製して、化合物 c 2 6 ( 2 5 m g , 5 7 % ) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) : 1.19 ( d , J = 6.8 Hz, 3H ) , 1.49 - 1.61 ( m , 2H ) , 1.61 - 1.72 ( m , 2H ) , 1.95 - 2.04 ( m , 5H ) , 2.15 - 2.24 ( m , 2H ) , 2.27 ( d , J = 2.3 Hz, 3H ) , 3.37 - 3.49 ( m , 3H ) , 3.68 ( d , J = 0.8 Hz, 3H ) , 4.09 - 4.26 ( m , 3H ) , 5.18 - 5.24 ( m , 1H ) , 5.66 ( d , J = 7.3 Hz, 1H ) , 6.09 ( tt , J = 55.1, 4.1 H ) .

## 【 0 2 5 2】

実施例 1 8 化合物 c 3 4 の製造方法

## 【化 1 1 9】



## 工程 1 化合物 c 2 8 の合成

化合物 c 2 7 ( 1 8 . 9 g , 4 6 m m o l ) を T H F ( 1 0 0 m L ) およびメタノール ( 2 0 m L ) の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム ( 5 . 2 g , 1 3 8 m m o

1) を加え室温で15時間攪拌した。反応液に塩酸水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c28(8.7g、収率51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.71 - 0.92 (m, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.17 - 1.48 (m, 4H), 1.64 - 1.74 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 2H), 3.55 (tt,  $J = 10.8, 5.3$  Hz, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 6H), 7.62 - 7.72 (m, 4H).

#### 工程2 化合物c29の合成

化合物c28(5g、13.6mmol)をジクロロメタン(50mL)に溶解させ、デスマーチン試薬(7.5g、17.6mmol)を加え、0℃で3時間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウムおよび飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、アルデヒドを含む残渣を得た。

10

水素化ナトリウム(678mg、17mmol)をTHF(50mL)に溶解させ、ジエチルホスホ酢酸エチル(3.5mL、17.6mmol)を氷冷下に加え、30分間攪拌した。上記で得た残渣をTHF(10mL)に溶解させ、氷冷下で反応液に加えた。反応液を0℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c29(4.2g、収率71%)を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.95 - 1.07 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.26 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.35 - 1.49 (m, 2H), 1.67 - 1.76 (m, 2H), 1.81 - 1.90 (m, 2H), 1.99 - 2.13 (m, 1H), 3.57 (tt,  $J = 10.5, 4.5$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 5.71 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 15.8, 7.0$  Hz, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 6H), 7.62 - 7.71 (m, 4H).

#### 工程3 化合物c30の合成

化合物c29(2.95g、6.76mmol)をTHF(20mL)およびメタノール(3mL)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(1.3g、33.8mmol)を加え室温で4時間攪拌した。反応液に塩酸水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c30(2.0g、収率76%)を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.67 - 0.81 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.10 - 1.20 (m, 3H), 1.30 - 1.42 (m, 2H), 1.47 - 1.54 (m, 2H), 1.61 - 1.68 (m, 2H), 1.78 - 1.84 (m, 2H), 3.50 - 3.61 (m, 3H), 7.33 - 7.44 (m, 6H), 7.65 - 7.69 (m, 4H).

#### 工程4 化合物c31の合成

化合物c30(1.43g、3.61mmol)をジクロロメタン(4mL)に溶解させ、デスマーチン試薬(3.1g、7.2mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重層水および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、アルデヒドを含む残渣を得た。

40

残渣をトルエン(4mL)に溶解させ、(R)-ターシャリブチルスルフィンアミド(524mg、4.3mmol)およびチタンテトラエトキシド(1.07g、4.7mmol)を加え、80℃で1時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加えた。析出した固体を濾別し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c31(620mg、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.77 (q,  $J = 12.5$  Hz, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.18 (s, 9H)

50

), 1.34 (q, J = 12.5 Hz, 2H), 1.38 - 1.48 (m, 2H), 1.54 - 1.61 (m, 1H), 1.63 - 1.70 (m, 2H), 1.78 - 1.86 (m, 2H), 2.46 (td, J = 7.5, 5.0 Hz, 2H), 3.55 (tt, J = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 6H), 7.64 - 7.70 (m, 4H), 8.01 (t, J = 5.0 Hz, 1H).

#### 工程 5 化合物 c 3 2 の合成

化合物 c 3 1 (570 mg、1.15 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解させ、メチルマグネシウムブロミド (3 mol/L ジエチルエーテル溶液、1.5 mL、4.6 mmol) を加え、室温で撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、化合物 c 3 2 (396 mg、収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.73 - 0.76 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.08 - 1.17 (m, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 3H), 1.39 - 1.49 (m, 1H), 1.58 - 1.65 (m, 2H), 1.77 - 1.84 (m, 2H), 2.82 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.21 - 3.30 (m, 1H), 3.54 (tt, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.44 (m, 6H), 7.64 - 7.70 (m, 4H).

#### 工程 6 化合物 c 3 3 の合成

化合物 c 3 2 (160 mg、0.31 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (10 mL) に溶解させ、塩酸 (4 mol/L 1, 4 - ジオキサン溶液、0.39 mL、1.6 mmol) を加え、室温で 14 時間撹拌した。反応液を減圧留去し、残渣を得た。

得られた残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.43 mL、3.11 mmol) および無水酢酸 (0.06 mL、0.62 mmol) を加え、室温で撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、化合物 c 3 3 (125 mg、収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.72 (q, J = 10.7 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.08 - 1.20 (m, 3H), 1.23 - 1.40 (m, 4H), 1.58 - 1.65 (m, 2H), 1.76 - 1.83 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 3.53 (tt, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.95 (m, 1H), 5.12 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.44 (m, 6H), 7.64 - 7.69 (m, 4H).

#### 工程 7 化合物 c 3 4 の合成

化合物 c 3 3 (168 mg、0.37) を THF (10 mL) に溶解させ、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 mol/L THF 溶液、0.74 mL、0.74 mmol) を加えた。反応液を 50 で 4 時間撹拌した後、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製して、化合物 c 3 4 (75 mg、収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90 - 1.00 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.13 - 1.31 (m, 5H), 1.34 - 1.49 (m, 2H), 1.70 - 1.82 (m, 2H), 1.89 - 2.02 (m, 5H), 3.54 (tt, J = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 3.87 - 4.00 (m, 1H), 5.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

【 0 2 5 3 】

#### 実施例 19 化合物 c 4 3 の合成

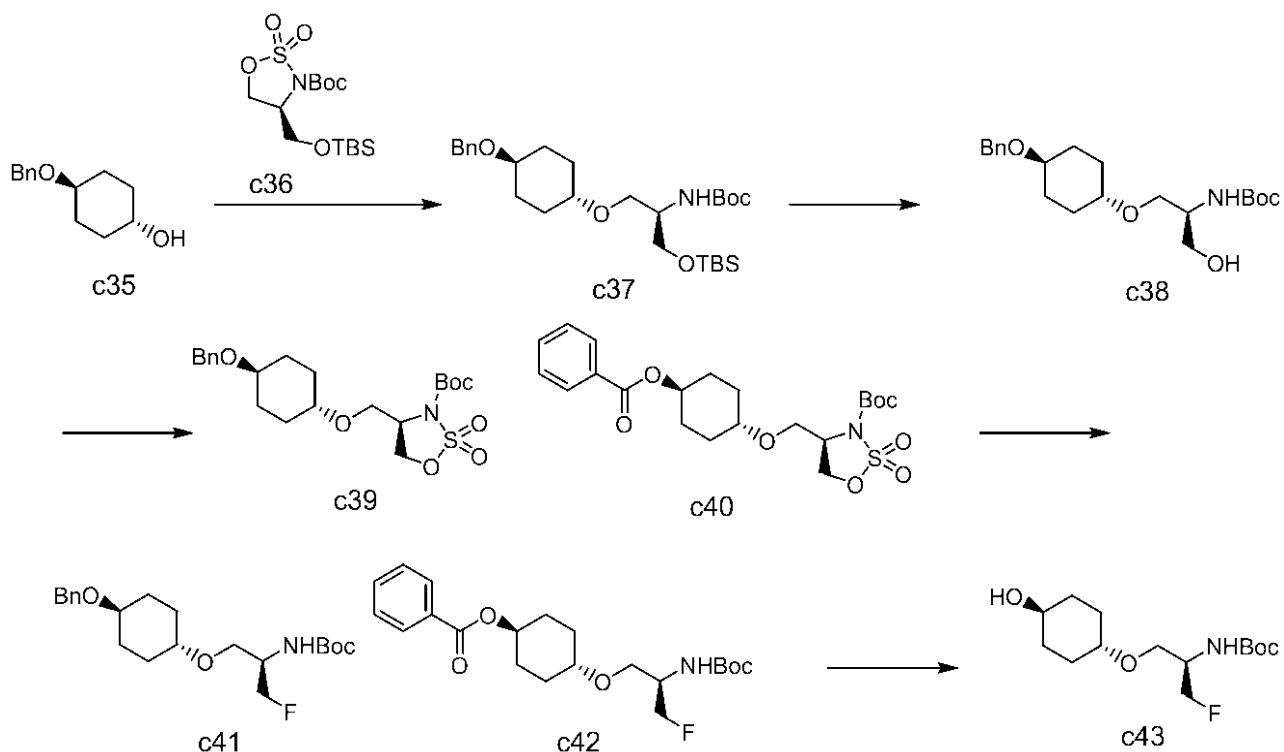
10

20

30

40

## 【化 1 2 0】



10

20

## 工程 1 化合物 c 3 7 の合成

化合物 c 3 5 ( 1 . 3 5 g , 6 . 5 5 m m o l ) の D M F ( 1 3 . 5 m L ) 溶液を氷冷し、水素化ナトリウム ( 0 . 3 1 5 g , 7 . 8 7 m m o l ) を加え同温で 3 0 分 攪拌した。化合物 c 3 6 ( 2 . 6 5 g , 7 . 2 1 m m o l ) を加え室温で 1 時間攪拌した。さらに化合物 c 3 6 ( 0 . 4 8 2 g , 1 . 3 1 m m o l ) を加え 6 0 で 1 時間攪拌した。室温に冷却後、2 m o l / L 塩酸 ( 1 3 . 1 m L , 2 6 . 2 m m o l ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を炭酸ナトリウムで中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 c 3 7 ( 1 . 0 6 g 、 収率 3 3 % ) を得た。

30

M + H = 4 9 4 . 2 0 、測定条件 3 、保持時間 3 . 3 5 分

## 工程 2 化合物 c 3 8 の製造方法

化合物 c 3 7 ( 4 0 0 m g , 0 . 8 1 0 m m o l ) にテトラブチルアンモニウムフルオリド ( 1 m o l / L 、 T H F 溶液、1 m L 、 1 . 0 0 m m o l ) を加えて溶解させた。反応液を室温で 1 6 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 c 3 8 ( 2 7 2 m g 、 収率 8 9 % ) を得た。

M + H = 3 8 0 . 1 5 、測定条件 3 、保持時間 2 . 2 9 分

40

## 工程 3 化合物 c 3 9 および c 4 0 混合物の製造方法

イミダゾール ( 2 9 3 m g , 4 . 3 0 m m o l ) のジクロロメタン溶液を氷冷し、塩化チオニル ( 0 . 0 9 4 m L , 1 . 2 9 m m o l ) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を - 1 5 に冷却し、化合物 c 3 8 ( 2 7 2 m g , 0 . 7 1 7 m m o l ) のジクロロメタン ( 8 m L ) 溶液を滴下した。反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 0 % クエン酸水溶液を加え、分液した。有機層を水洗し、減圧留去した。得られた残渣をジクロロメタン ( 4 m L ) に溶解させ、氷冷下にてメタ過ヨウ素酸ナトリウム ( 3 9 9 m g , 1 . 8 6 m o l ) および酸化ルテニウム水和物 ( 2 . 4 m g , 0 . 0 1 6 m m o l ) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾過した。ろ液を分

50

液し、有機層を水洗、減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）により精製して、化合物 c 3 9（148 mg、収率 47%）および化合物 c 4 0（84 mg、収率 26%）の混合物を得た。なお、両者の比率は 1 H - NMR において完全に独立している二つのシグナル 4.26 ppm（2H、s、化合物 c 3 9）と 5.00 - 5.10 ppm（1H、m、化合物 c 4 0）の積分比 1.00 : 0.55 に基づき算出した。

#### 工程 4 化合物 c 4 1 および c 4 2 混合物の製造方法

化合物 c 3 9（141 mg、0.320 mmol）および化合物 c 4 0（80 mg、0.176 mmol）の混合物に、テトラブチルアンモニウムフルオリド（1 mol/L、THF 溶液、0.991 mL、0.991 mmol）を加えて溶解させ、反応液を室温で 21 時間撹拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液（2 mL）を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）により精製して、化合物 c 4 1（110 mg、収率 90%）および化合物 c 4 2（63 mg、収率 90%）の混合物を得た。なお、両者の比率は 1 H - NMR において完全に独立している二つのシグナル 4.78 - 4.92 ppm（1H、m、化合物 c 4 1）と 5.00 - 5.10 ppm（1H、m、化合物 c 4 2）の積分比 1.00 : 0.55 に基づき算出した。

#### 工程 5 化合物 c 4 3 の製造方法

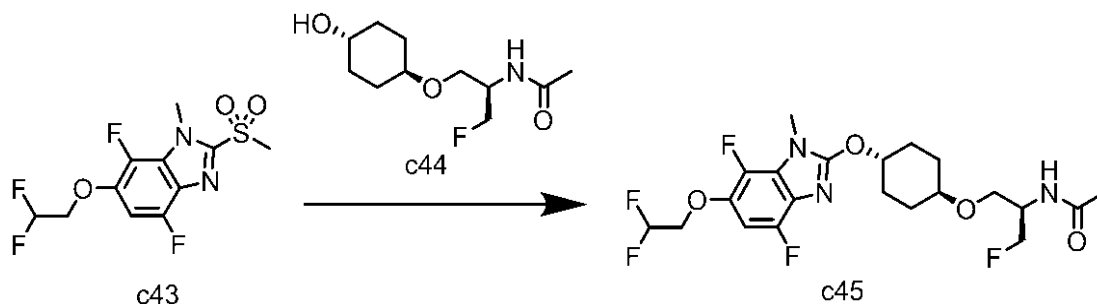
化合物 c 4 1（108 mg、0.283 mmol）および化合物 c 4 2（62 mg、0.156 mmol）の混合物を酢酸エチル（5 mL）に溶解させた。反応液に窒素気流下にて 10% パラジウム - 炭素触媒（50% 含水、56 mg、0.013 mmol）を加え、1 気圧の水素気流下室温で 24 時間撹拌した。反応液を濾過し、ろ液を減圧留去した。得られた粗生成物の化合物 c 4 3 および未反応の化合物 c 4 2 の混合物を THF（2 mL）およびメタノール（2 mL）に溶解させた。反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（0.283 mL、0.566 mmol）を加え、室温で 4.5 時間撹拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン - 酢酸エチル）により精製して、化合物 c 4 3（121 mg、収率 95%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.29 - 1.38 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.91 - 2.03 (4H, m), 3.27 - 3.33 (1H, m), 3.48 (1H, ddd,  $J = 9.4, 6.0, 1.8$  Hz), 3.59 (1H, ddd,  $J = 9.4, 4.0, 1.3$  Hz), 3.67 - 3.73 (1H, m), 3.88 - 3.97 (1H, m), 4.40 (1H, dd,  $J = 47.4, 9.0, 6.0$  Hz), 4.39 - 4.60 (1H, m), 4.82 - 4.88 (1H, m).

【0254】

#### 実施例 6 化合物 c 4 5 の合成

【化121】



#### 工程 1 化合物 c 4 5 の合成

化合物 c 4 4（17 mg、0.073 mmol）を THF（510  $\mu$ l）に溶解させ、氷冷下 tert - ブトキシカリウム（20.4 mg、0.182 mmol）および化合物 c 4 3（35.7 mg、0.109 mmol）を加え、2 時間撹拌した。反応液に

飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム - メタノール）により精製して、化合物 c 4 5 ( 1 1 . 9 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l 、 3 4 . 1 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.57 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.01 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.19 (2H, m), 3.54 (3H, m), 3.70 (3H, s), 4.60 - 4.19 (5H, m), 5.20 (1H, m), 5.80 (1H, s), 5.80 (1H, s), 6.61 (1H, dd,  $J = 10.6, 6.1 \text{ Hz}$ ).

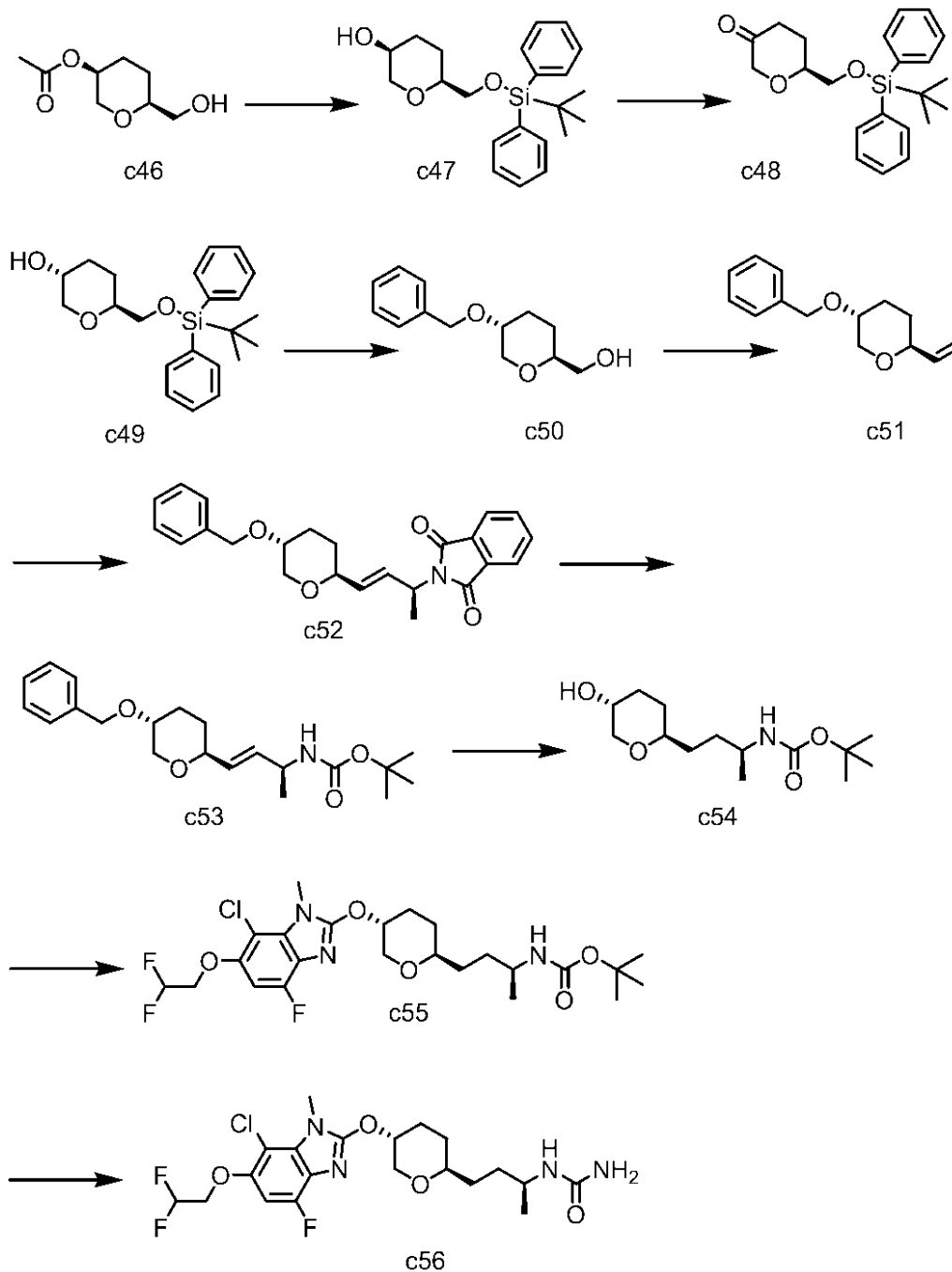
[ M + N a ] = 5 0 2 . 2 、 測定条件 2 : 保持時間 2 . 0 1 分

【 0 2 5 5 】

10

実施例 2 1 化合物 c 5 6 の合成

【 化 1 2 2 】



20

30

40

工程 1 化合物 c 4 7 の合成

50

化合物 c 4 6 ( 1 1 . 6 g、6 6 . 4 m m o l ; J . O r g . C h e m . 1 9 9 8 , 6 3 , 8 1 3 3 - 8 1 4 4 ) をジクロロメタン ( 1 1 6 m L ) に溶解させ、tert - ブチルジフェニルシリルクロライド ( 2 0 . 5 m l、8 0 m m o l ) およびイミダゾール ( 6 . 8 g、1 0 0 m m o l ) を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol / L 塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗生成物を得た。得られた粗生成物をTHF ( 1 1 6 m L ) およびメタノール ( 5 8 m L ) に溶解させ、2 mol / L 水酸化ナトリウム ( 1 0 0 m L ) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、

10

化合物 c 4 7 ( 1 7 . 3 g、収率 7 0 % ) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.06 ( s, 9H ), 1.56 ( m, 1H ) , 1.64 - 1.73 ( m, 2H ) , 1.94 ( m, 1H ) , 2.14 ( d, J = 8.4 Hz, 1H ) , 3.45 ( m, 1H ) , 3.57 ( d, J = 12.0 Hz, 1H ) , 3.59 ( dd, J = 5.6, 10.4 Hz, 1H ) , 3.72 ( dd, J = 5.6, 10.8 Hz, 1H ) , 3.75 ( m, 1H ) , 3.85 ( ddd, J = 2.4, 2.4, 12.0 Hz, 1H ) , 7.44 - 7.35 ( m, 6H ) , 7.69 - 7.65 ( m, 4H ) .

#### 工程 2 化合物 c 4 8 の合成

オキザリルクロライド ( 2 . 5 g、1 6 m m o l ) を塩化メチレン ( 1 0 0 m L ) に溶解させ、ジメチルスルホキシド ( 5 . 4 m l、7 6 m m o l ) を - 7 8 °C で加えた後、1時間攪拌した。化合物 c 4 7 ( 7 . 0 g、1 8 . 9 m m o l ) の塩化メチレン溶液 ( 2 0 m L ) を加えた後、2時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン ( 2 1 m l、1 5 1 m m o l ) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 c 4 8 ( 1 3 . 1 g、収率 9 4 % ) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.07 ( s, 9H ) , 1.95 ( m, 1H ) , 2.10 ( m, 1H ) , 2.47 ( ddd, J = 6.8, 10.8, 16.8 Hz, 1H ) , 2.60 ( ddd, J = 4.8, 4.8, 16.8 Hz, 1H ) , 3.69 ( m, 1H ) , 3.79 ( m, 1H ) , 3.81 ( m, 1H ) , 3.94 ( d, J = 16.8 Hz, 1H ) , 4.14 ( d, J = 16.8 Hz, 1H ) , 7.46 - 7.36 ( m, 6H ) , 7.69 - 7.66 ( m, 4H ) .

30

#### 工程 3 化合物 c 4 9 の合成

化合物 c 4 8 ( 8 . 0 g、2 1 . 7 m m o l ) をジエチルエーテル ( 2 4 0 m L ) に溶解させ、水素化リチウムアルミニウム ( 0 . 9 9 g、2 6 m m o l ) を加えた後、0 °C で 0 . 5 時間攪拌した。反応液に水 ( 2 . 9 7 m L ) と 2 mol / L 水酸化ナトリウム ( 0 . 9 9 m L ) を加えて、室温下で1時間攪拌した。反応液に無水硫酸ナトリウム ( 3 0 g ) を加えて、濾過した。得られたろ液を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン - 酢酸エチル ) により精製して、化合物 c 4 9 ( 8 . 0 g、収率 9 9 . 5 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.05 ( s, 9H ) , 1.36 - 1.42 ( m, 2H ) , 1.83 ( m, 1H ) , 2.13 ( m, 1H ) , , 3.09 ( dd, J = 10.4, 10.4 Hz, 1H ) , 3.36 ( m, 1H ) , 3.57 ( dd, J = 5.6, 10.4 Hz, 1H ) , 3.68 ( m, 1H ) , 3.72 ( dd, J = 5.6, 10.4 Hz, 1H ) , 4.00 ( ddd, J = 2.0, 4.8, 10.4 Hz, 1H ) , 7.44 - 7.35 ( m, 6H ) , 7.69 - 7.64 ( m, 4H ) .

40

#### 工程 4 化合物 c 5 0 の合成

化合物 c 4 9 ( 1 2 . 5 g、3 3 . 7 m m o l ) をDMF ( 1 2 5 m L ) に溶解させ、ベンジルプロミド ( 4 . 8 1 m l、4 0 . 5 m m o l ) および水素化ナトリウム ( 2 . 0 g、5 0 . 6 m m o l ) を 0 °C で加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。得られた粗生成物をTHF ( 1 2 5 m L

50

)に溶解させ、1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフロリド(50.6 mL、50.6 mmol)を加えて、1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c50(6.84 g、収率88%)およびその異性体(0.32 g、収率4.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.32 - 1.53 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), , 3.22 (dd,  $J=10.4$ , 10.4 Hz, 1H), 3.36 - 3.52 (m, 3H), 3.60 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 4.11 (ddd,  $J=2.0$ , 4.4, 10.8 Hz, 1H), 4.54 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 5H).

#### 工程5 化合物c51の合成

化合物c50(500 mg、2.25 mmol)を塩化メチレン(10 mL)に溶解させ、デスマーチン試薬(1.43 g、3.37 mmol)を氷冷下に加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製することにより、アルデヒド(1.3 g、収率67%)を得た。メチルトリフェニルホスホニウム プロミド(3.18 g、7.87 mmol)のTHF溶液に、tert-ブトキシカリウム(757 mg、6.75 mmol)を-78 で加えて、室温下2時間攪拌した。上記アルデヒドのTHF溶液(3 mL)を-78 下で加えて、室温で終夜反応した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c51(0.47 g、収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.37 - 1.54 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), , 3.22 (dd,  $J=10.4$ , 10.4 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.77 (dd,  $J=3.6$ , 9.2 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.54 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J=17.6$  Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J=5.6$ , 10.4, 17.6 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 5H).

#### 工程6 化合物c52の合成

化合物c51(0.47 g、2.15 mmol)のジクロロメタン溶液(5.3 mL)に、(S)-2-(3-ブテン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(886 mg、4.31 mmol)およびGrubbs II試薬(55 mg、0.065 mmol)を加えた後、40 で終夜攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c52(0.45 g、収率53%)を得た。

[M + H] = 392.3、測定条件4：保持時間2.52分

#### 工程7 化合物c53の合成

化合物c52(445 mg、1.14 mmol)をエタノール(4.5 mL)に溶解させ、ヒドラジン(109 mg、3.41 mmol)を加えて、40 で5時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩化メチレン(4.5 mL)に溶解させ、 $\text{Boc}_2\text{O}$ (396  $\mu\text{l}$ 、1.71 mmol)およびトリエチルアミン(315  $\mu\text{l}$ 、2.27 mmol)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られて残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c53(397 mg、収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.19 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H), 1.37 - 1.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.78 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), , 3.23 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.77



(m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.51 - 4.61 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 5.6, 15.6 Hz, 1H), 5.67 (m, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 5H).

[M + H] = 362.3、測定条件4：保持時間2.51分

#### 工程8 化合物c54の合成

化合物c53 (395 mg、1.095 mmol) をメタノール (8 ml) および酢酸エチル (4 ml) の混合溶液に溶解させ、水酸化パラジウム (40 mg) を加えて水素気流下で2時間攪拌した。反応液を濾過し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製して、化合物c54 (160 mg、収率54%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.32 - 1.54 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 10.8, 10.8 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.33 (m, 1H).

[M + H] = 274.3、測定条件4：保持時間1.46分

#### 工程9 化合物c55の合成

化合物c18 (41 mg、0.121 mmol) と化合物c54 (30 mg、0.110 mmol) をTHF (0.5 mL) に溶解させ、tert-ブトキシカリウム (31 mg、0.274 mmol) を加え、0 で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、化合物c55 (45 mg、収率77%) を得た。

[M + H] = 536.4、測定条件4：保持時間2.76分

#### 工程10 化合物c56の合成

化合物c55 (27 mg、0.062 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.05 mL、0.62 mmol) を0 加え、室温下4時間攪拌した。反応液を減圧留去した。得られた残渣をTHF (0.5 mL) に溶解させ、トリクロロアセチルイソシアネート (23 mg、0.124 mmol) およびトリエチルアミン (0.034 mL、0.248 mmol) を0 で加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、残渣をメタノール (1 mL) に溶解させた。反応液に炭酸カリウム (34 mg、0.248 mmol) を加えて、2時間攪拌した。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール) により精製して、化合物c56 (14 mg、収率47%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> - CD<sub>3</sub>OD) : 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.37 - 1.54 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 3.30 - 3.42 (m, 2H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.22 (dt, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.13 (tt, J = 4.0, 54.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

[M + H] = 479.3、測定条件4：保持時間1.98分

【0256】

#### 実施例22 化合物c62合成

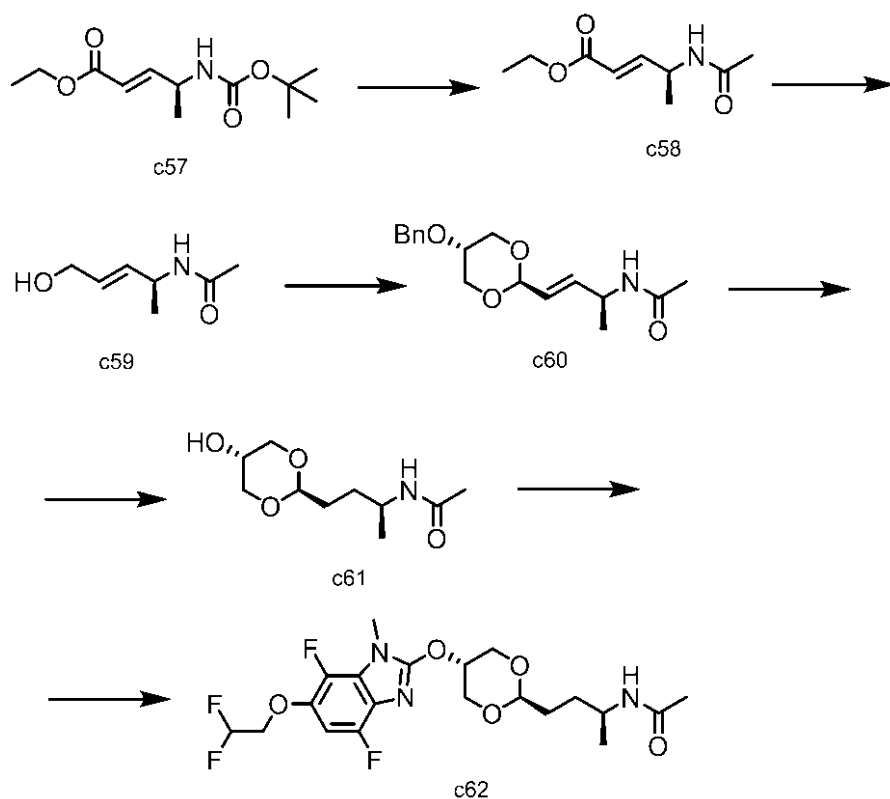
10

20

30

40

## 【化 1 2 3】



10

20

## 工程 1 化合物 c 5 8 の合成

化合物 c 5 7 ( 1 3 1 m g 、 0 . 5 4 m m o l ; W O 2 0 1 0 0 5 5 6 2 ) をジクロロメタン ( 2 . 5 m L ) に溶解させ、 1 m o l / L 水素化ジイソブチルアルミニウム ( 2 . 1 6 m l 、 2 . 1 6 m m o l ) を - 7 8 ° C に加え、 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル ( 0 . 4 m l ) 、飽和ロッシェル塩水および酢酸エチル ( 5 m l ) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール ) により精製して、化合物 c 5 8 ( 6 3 m g 、 収率 5 8 % ) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.28 ( t ,  $J = 7.2$  Hz , 3H ) , 1.29 ( d ,  $J = 7.2$  Hz , 3H ) , 2.01 ( s , 3H ) , 4.17 ( q ,  $J = 7.2$  Hz , 2H ) , 4.74 ( m , 1H ) , 5.42 ( br. s , 1H ) , 5.89 ( d ,  $J = 15.6$  Hz , 1H ) , 6.87 ( dd ,  $J = 4.8, 15.6$  Hz , 1H ) .

## 工程 2 化合物 c 5 9 の合成

化合物 c 5 8 ( 4 4 0 m g 、 2 . 0 4 m m o l ) をジクロロメタン ( 4 m L ) に溶解させ、 0 ° C でトリフルオロ酢酸 ( 1 . 5 7 m l 、 2 0 . 4 m m o l ) を加えて、 3 0 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣のジクロロメタン溶液 ( 3 . 0 m L ) にトリエチルアミン ( 8 4 7  $\mu$  l 、 6 . 1 1 m m o l ) 及び無水酢酸 ( 3 8 5  $\mu$  l 、 4 . 0 7 m m o l ) を加えて、 1 時間攪拌した。反応液に水を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を 2 m o l / L 塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を T H F -  $\text{H}_2\text{O}$  ( 2 m l ; 1 : 1 ) に溶かして、 2 m o l / L 水酸化ナトリウムを加えた。反応液を室温下 3 0 分間攪拌した。反応液に水を加えて、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール ) により精製して、化合物 c 5 9 ( 2 2 0 m g 、 収率 7 5 % ) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.25 ( d ,  $J = 6.8$  Hz , 3H ) , 1.40 ( s , 1H ) , 1.99 ( s , 3H )

50

, 4.55 (br.s, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.76 (m, 1H).

### 工程3 化合物c60の合成

化合物c59 (40 mg、0.279 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、二酸化マンガン (484 mg、5.56 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液を濾過して、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) により精製して、アルデヒド化合物 (28 mg、収率71%) を得た。アルデヒドのトルエン溶液 (1 mL) に、2 - (ベンジルオキシ) プロパン - 1, 3 - ジオール (54 mg、0.298 mmol) およびピリジニウムパラトルエンスルホナート (2.5 mg、9.9 μmol) を加えて、90 で6時間攪拌した。反応液を濃縮して、残渣を分取HPLC (0.1%ギ酸含有アセトニトリル - 水) により精製して、化合物c60 (3.8 mg、収率6%) とそのシス異性体 (4.0 mg、収率6%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.49 (dd,  $J = 10.8, 10.8$  Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.49 (dd,  $J = 4.8, 10.8$  Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.86 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.59 (ddd,  $J = 1.6, 4.4, 15.6$  Hz, 1H) 5.93 (dd,  $J = 5.2, 15.6$  Hz, 1H), 7.27 - 7.37 (m, 5H).

シス異性体;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.87 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 4.23 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 4.64 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 5.02 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.69 (ddd,  $J = 1.6, 4.4, 16.0$  Hz, 1H) 5.98 (dd,  $J = 4.8, 16.0$  Hz, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 5H).

### 工程4 化合物c61の合成

化合物c60 (4.0 mg、0.012 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解させ、水酸化パラジウム (1 mg、0.16 mmol) を加えた。反応液を水素気流下5時間攪拌した。反応液を濾過して、ろ液を減圧濃縮することにより化合物c61 (2.6 mg、収率100%) を粗生成物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.13 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.45 - 1.68 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 3.67 (dd,  $J = 10.8, 10.8$  Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.16 (dd,  $J = 4.8, 10.8$  Hz, 2H), 4.44 (dd,  $J = 4.8, 4.8$  Hz, 1H), 5.31 (br.s, 1H).

### 工程5 c62の合成

化合物c22 (7.5 mg、0.023 mmol) および化合物c61 (2.6 mg、0.012 mmol) をTHF (0.5 mL) に溶解させ、tert - ブトキシカリウム (3.2 mg、0.029 mmol) を加え、0 で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を分取HPLC (0.1%ギ酸含有アセトニトリル - 水) により精製して、化合物c62 (2.3 mg、収率43%) を得た。

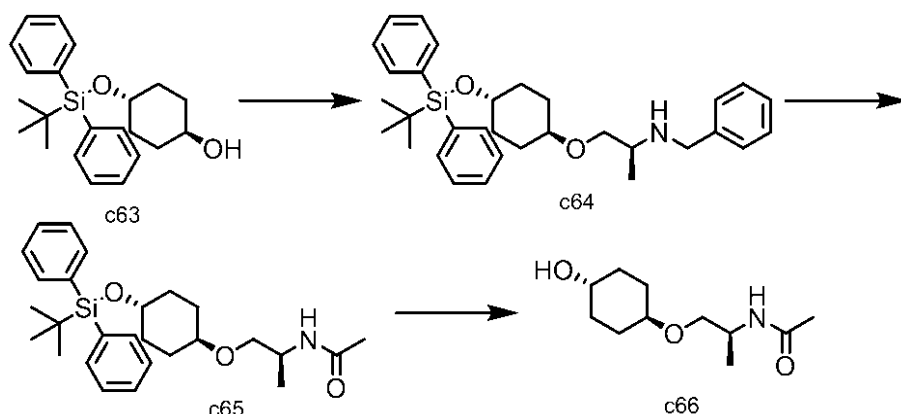
$^1\text{H - NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.14 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.37 - 1.54 (m, 4H), 1.96 (s, 3H), 3.62 (dd,  $J = 10.4, 10.4$  Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.22 (dt,  $J = 4.0, 13.2$  Hz, 2H), 4.51 (dd,  $J = 5.6, 11.2$  Hz, 2H), 4.57 (dd,  $J = 4.4, 4.4$  Hz, 1H), 6.13 (tt,  $J = 4.0, 54.8$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 6.0, 10.8$  Hz, 1H).

[M + H] = . 4、測定条件4 : 保持時間1.87分

【0257】

## 実施例 23 化合物 c 6 6 の合成

## 【化 1 2 4】



10

## 工程 1 化合物 c 6 4 の合成

化合物 c 6 3 ( 3 . 0 g 、 1 2 7 m m o l ) を D M F ( 3 0 m L ) および T H F ( 3 0 m L ) の混合溶液に溶解させ、氷冷下で水素化ナトリウム ( 0 . 5 1 g 、 1 2 . 7 m m o l ) を加えた。反応液を氷冷下で 3 0 分間攪拌した。反応液に ( S ) - 3 - ベンジル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 2 , 2 - ジオキソド ( 2 . 3 1 g 、 1 0 . 1 5 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 溶液を氷冷下に加え、40 で 2 時間攪拌した。反応液に 2 m o l / L 塩酸水溶液 ( 1 7 m L ) を氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 3 0 m L ) を加えて、酢酸エチルで抽出した。反応溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロコホルム - メタノール ) により精製して、化合物 c 6 4 ( 3 . 7 g 、 収率 8 7 % ) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.01 ( d ,  $J = 6.0$  Hz , 3H ) , 1.05 ( m , 9H ) , 1.15 - 1.22 ( m , 2H ) , 1.33 - 1.41 ( m , 2H ) , 1.74 ( m , 2H ) , 1.88 ( m , 2H ) , 2.85 ( m , 1H ) , 3.25 ( m , 2H ) , 3.35 ( dd ,  $J = 4.0, 9.2$  Hz , 1H ) , 3.68 ( m , 1H ) , 3.70 ( d ,  $J = 13.2$  Hz , 1H ) , 3.83 ( d ,  $J = 13.2$  Hz , 1H ) , 7.20 - 7.44 ( m , 11H ) , 7.66 ( d ,  $J = 6.8$  Hz , 4H ) .

30

## 工程 2 化合物 c 6 5 の合成

化合物 c 6 4 ( 5 0 . 5 g 、 1 0 1 m m o l ) をエタノール ( 5 0 5 m L ) に溶解させ、Pd - C ( 1 1 . 3 g 、 5 . 0 m m o l ) およびギ酸アンモニウム ( 1 2 . 7 g 、 2 0 1 m m o l ) を加えて 6 5 で 3 時間攪拌した。さらにギ酸アンモニウム ( 6 . 3 5 g 、 1 0 1 m m o l ) を加えて、6 5 で 2 . 5 時間攪拌した。反応液を濾過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジクロロメタン ( 2 5 3 m L ) に溶解させ、トリエチルアミン ( 1 3 . 9 5 m l 、 1 0 1 m m o l ) および無水酢酸 ( 1 0 . 5 m l 、 1 1 1 m m o l ) を加えて室温で 1 . 5 時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロコホルム - メタノール ) により精製して、化合物 c 6 5 ( 3 7 . 7 5 g 、 収率 8 3 % ) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.05 ( m , 9H ) , 1.12 ( d ,  $J = 6.8$  Hz , 3H ) , 1.16 - 1.26 ( m , 2H ) , 1.33 - 1.43 ( m , 2H ) , 1.75 ( m , 2H ) , 1.89 ( m , 2H ) , 1.93 ( s , 3H ) , 3.28 ( m , 1H ) , 3.32 ( m , 1H ) , 3.38 ( dd ,  $J = 4.0, 9.2$  Hz , 1H ) , 3.71 ( m , 1H ) , 4.08 ( m , 1H ) , 5.63 ( m , 1H ) , 7.34 - 7.44 ( m , 6H ) , 7.66 ( d ,  $J = 6.8$  Hz , 4H ) .

50

### 工程 3 化合物 c 6 6 の合成

化合物 c 6 5 ( 3 0 . 2 g、6 6 . 6 m m o l ) を T H F ( 1 0 0 m L ) に溶解させ、1 m o l / L テトラブチルアンモニウムフロリド ( 1 0 0 m L、1 0 0 m m o l ) を加えて、7 0 で 7 時間 攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロコホルム - メタノール ) により精製して、化合物 c 6 6 ( 1 1 . 6 5 g、収率 8 1 % ) を得た。

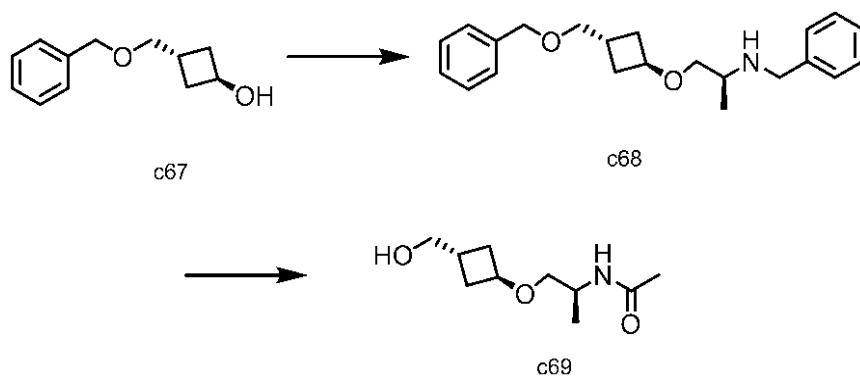
$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.17 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 3H ), 1.23 - 1.35 ( m, 4H ), 1.8 - 1.9 0 ( m, 2H ), 1.97 ( s, 3H ), 3.27 ( m, 1H ), 3.38 ( dd,  $J = 4.0, 9.6$  Hz, 1H ), 3 . 44 ( dd,  $J = 4.0, 9.6$  Hz, 1H ), 3.72 ( m, 1H ), 4.13 ( m, 1H ), 5.66 ( br. s, 1H ) .

10

【 0 2 5 8 】

### 実施例 2 4 化合物 c 6 9 の合成

【 化 1 2 5 】



20

### 工程 1 化合物 c 6 8 の合成

化合物 c 6 7 ( 1 0 g、5 2 m m o l ) を D M F ( 1 0 0 m L ) および T H F ( 5 0 m L ) の混合溶液に溶解させ、氷冷下で水素化ナトリウム ( 2 . 5 g、6 2 . 4 m m o l ) を加えて、氷冷下で 3 0 分間 攪拌した。反応液に ( S ) - 3 - ベンジル - 4 - メチル - 1 , 2 , 3 - オキサチアゾリジン - 2 , 2 - ジオキシド ( 1 5 . 4 g、6 7 . 6 m m o l ) の T H F ( 4 0 m L ) 溶液を氷冷下に加え、室温で 2 時間 攪拌した。反応液に 2 m o l / L 塩酸水溶液 ( 1 0 0 m L ) を氷冷下に加え、室温で 1 時間 攪拌した。反応液に 2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 0 0 m L ) を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロコホルム - メタノール ) により精製して、化合物 c 6 8 ( 1 3 . 4 g、収率 7 6 % ) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.05 ( d,  $J = 6.4$  Hz, 3H ), 2.07 ( m, 4H ), 2.91 ( m, 1H ), 3.19 ( dd,  $J = 7.6, 9.2$  Hz, 1H ), 3.32 ( dd,  $J = 4.4, 9.2$  Hz, 1H ), 3.45 ( m, 2H ), 3.73 ( d,  $J = 12.8$  Hz, 1H ), 3.86 ( d,  $J = 12.8$  Hz, 1H ), 4.00 ( m, 1H ), 4.12 ( m, 1H ), 4.52 ( s, 2H ), 7.21 - 7.37 ( m, 10H ) .

### 工程 2 化合物 c 6 9 の合成

化合物 c 6 8 ( 1 . 0 g、1 0 1 m m o l ) をメタノール ( 3 0 m L ) に溶解させ、水酸化パラジウム ( 8 2 7 m g、0 . 5 8 9 m m o l ) および酢酸 ( 0 . 3 4 m l、5 . 8 9 m m o l ) を加えて、水素気流下で終夜時間 攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール ( 1 0 m L ) に溶解させ、トリエチルアミン ( 1 . 2 2 m l、8 . 8 4 m m o l ) および無水酢酸 ( 0 . 5 6 m l、5 . 8 9 m m o l ) を加えて室温で 3 時間 攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロコホルム - メタノール ) により精製して、化合物 c 6 9 ( 4 8 3 m g、収率 8 1 . 5 % ) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) : 1.18 ( d,  $J = 6.8$  Hz, 3H ), 1.46 ( br. s, 1H ), 1.98 ( s, 3

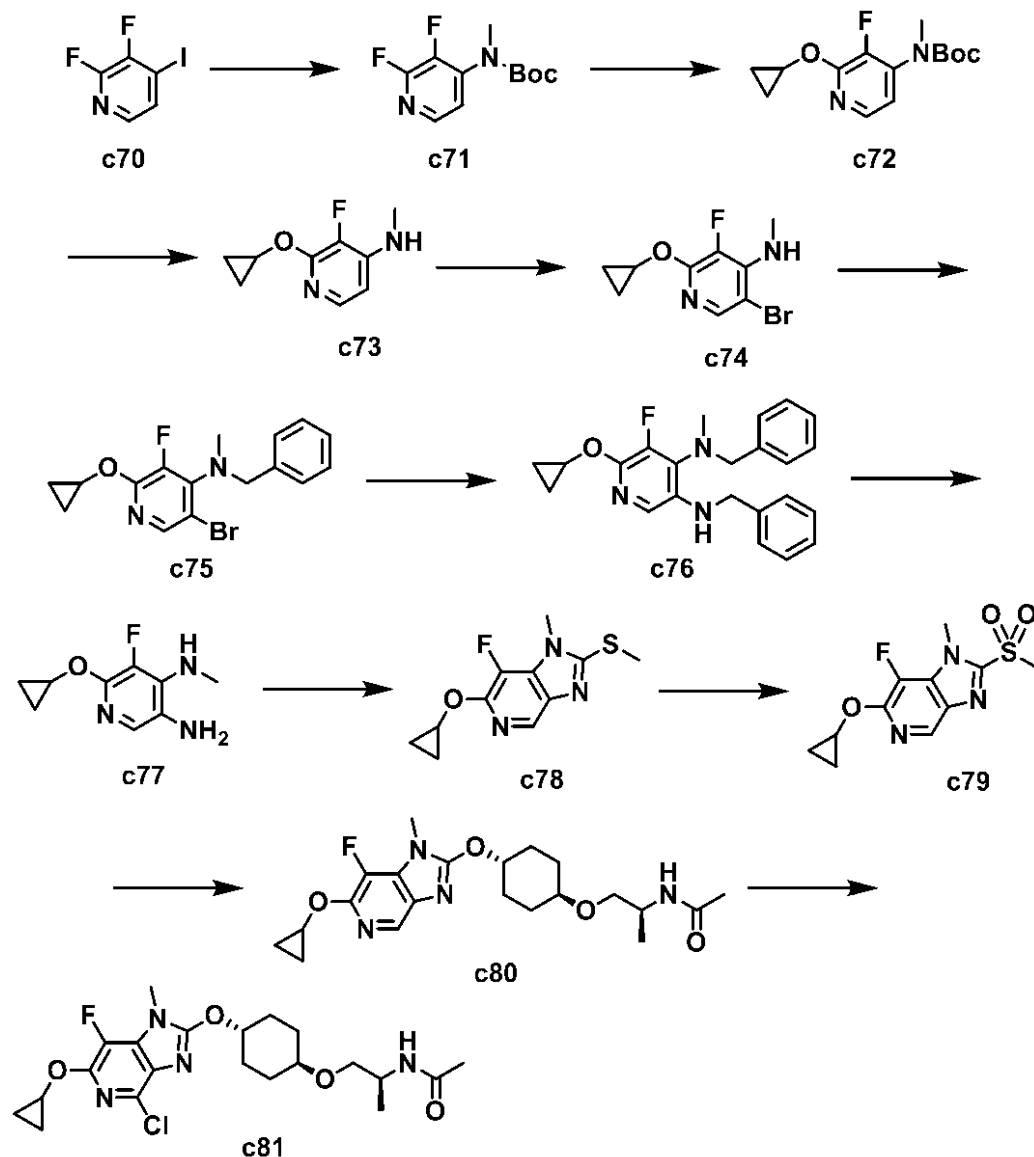
50

H), 2.08 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.70 (br.s, 1H).

【0259】

実施例 25 化合物 c 8 1 の合成

【化 1 2 6】



工程 1 化合物 c 7 1 の合成

化合物 c 7 0 (1.0 g、4.15 mmol) をジオキサン (16 mL) に溶解させ、ターシャリーブチルメチルカルバメート (653 mg、4.98 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (297 mg、0.622 mmol)、リン酸カリウム (2.20 g、10.73 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (190 mg、0.207 mmol) を加えた後、100 で5時間攪拌した。ターシャリーブチルメチルカルバメート (218 mg、1.66 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (99 mg、0.207 mmol)、リン酸カリウム (0.73 g、3.57 mmol) およびトリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (63.3 mg、0.069 mmol) を追加し3時間半攪拌した。ターシャリーブチルメチルカルバメート (435 mg、3.32 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル (99 mg、0.207 mmol) およびトリ

10

20

30

40

50

ス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(63.3 mg、0.069 mmol)を追加し5時間半撈拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c71(0.75 g、収率74%)を得た。

[M+H] = 244.95、測定条件3：保持時間2.08分

#### 工程2 化合物c72の合成

シクロプロパノール(105 mg、1.80 mmol)をTHF(5.0 mL)に溶解させ、化合物c71(400 mg、1.64 mmol)を加えた。反応液にターシャリーブトキシカリウム(239 mg、2.12 mmol)を氷冷下に加えた後、氷冷下で3時間半撈拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、化合物c72(440 mg)を粗生成物として得た。

[M+H] = 283.30、測定条件3：保持時間2.18分

#### 工程3 化合物c73の合成

化合物c72(440 mg、1.55 mmol)をジクロロメタン(5.0 mL)に溶解させ、4 mol/Lの塩酸ジオキサン溶液(10 mL、40 mmol)を加えた後、室温で20時間撈拌した。反応液を減圧留去した後、1 mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、化合物c73(278 mg)を粗生成物として得た。

[M+H] = 183.00、測定条件3：保持時間0.98分

#### 工程4 化合物c74の合成

化合物c73(278 mg、1.52 mmol)をアセトニトリル(5.0 mL)に溶解させ、N-プロモコハク酸イミド(312 mg、1.72 mmol)を加えた後、室温で2時間撈拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c74(173 mg、収率40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.77 - 0.82 (m, 4H), 3.17 - 3.20 (m, 3H), 4.25 - 4.27 (m, 1H), 4.44 (s, 1H).

[M+H] = 262.85、測定条件3：保持時間2.09分

#### 工程5 化合物c75の合成

化合物c74(173 mg、0.663 mmol)をDMF(3.0 mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(34.5 mg、0.861 mmol)を氷冷下に加え、そのまま5分間撈拌した。反応液にベンジルプロマイド(0.087 mL、0.729 mmol)を加え、氷冷下で1時間半撈拌した。反応液に水素化ナトリウム(3.5 mg、0.086 mmol)およびベンジルプロマイド(0.009 mL、0.0757 mmol)を追加し、50分間撈拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c75(174 mg、収率75%)を得た。

[M+H] = 350.90、測定条件3：保持時間2.86分

#### 工程6 化合物c76の合成

化合物c75(170 mg、0.484 mmol)をトルエン(4.0 mL)に溶解させ、ターシャリーブトキシナトリウム(93.0 mg、0.968 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(44.3 mg、0.048 mmol)、2

, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(60.3 mg、0.097 mmol)およびベンジルアミン(0.212 mL、1.938 mmol)を加え、100度で2時間撹拌した。塩を濾過により除き、反応液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c76(140 mg、収率76%)を得た。

[M+H] = 378.05、測定条件3:保持時間2.83分

#### 工程7 化合物c77の合成

化合物c76(140 mg、0.371 mmol)をメタノール(3.0 mL)に溶解させ、パラジウム-炭素(96.0 mg、0.115 mmol)およびギ酸アンモニウム(234 mg、0.371 mmol)を加え、60度で45分間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、ジクロロメタン(5.0 mL)を加えた。セライト濾過で不溶物を取り除いた。溶媒を減圧留去して、化合物c77(69.0 mg)を粗生成物として得た。

[M+H] = 198.00、測定条件3:保持時間1.08分

#### 工程8 化合物c78の合成

化合物c77(69.0 mg、0.349 mmol)をTHF(3.0 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(0.206 mL、1.484 mmol)および1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(74.2 mg、0.408 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン(0.100 mL、0.722 mmol)および1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(20.0 mg、0.112 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液にヨウ化メチル(0.500 mL、8.00 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c78(36.0 mg、収率38%)を得た。

[M+H] = 253.95、測定条件3:保持時間1.87分

#### 工程9 化合物c79の合成

化合物c78(36.0 mg、0.142 mmol)をジクロロメタン(2.0 mL)に溶解させ、69 wt%メタクロロ過安息香酸(74.6 mg、0.298 mmol)を氷冷下に加え、室温で18時間撹拌した。69 wt%メタクロロ過安息香酸(25.0 mg、0.703 mmol)を加えて3時間半撹拌した。69 wt%メタクロロ過安息香酸(10.0 mg、0.281 mmol)を加えて1時間半撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物c79(35.0 mg、収率86%)を得た。

[M+H] = 285.90、測定条件3:保持時間1.77分

#### 工程10 化合物c80の合成

化合物c66(32.4 mg、0.150 mmol)をTHF(1.0 mL)に溶解させ、ターシャリープトキシカリウム(38.9 mg、0.347 mmol)を氷冷下に加え、3分間撹拌した。化合物c79(33.0 mg、0.116 mmol)をTHF(2.0 mL)に溶解させ、反応液に氷冷下に加えた。反応液を氷冷下で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、その後クロロホルム-メタノール)により精製して、化合物c80(33.3 mg、収率68%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.79 - 0.83 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.50 - 1.61 (m, , 2H), 1.64 - 1.73 (m, 2H), 1.97 - 2.05 (m, 5H), 2.17 - 2.25 (m, 2H), 3.44 (tt, J = 14.9, 4.8 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.12 - 4.18 (m, 1H), 4.33 - 4.38 (m, 1H), 5.10 - 5.16 (m, 1H), 5.64 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H

10

20

30

40

50



) .

[M + H] = 421.20、測定条件3：保持時間1.80分

#### 工程11 化合物c81の合成

化合物c80 (17.0 mg、0.040 mmol) をアセトニトリル (3.4 mL) に溶解させ、N-クロロコハク酸イミド (13.0 mg、0.095 mmol) を加えた後、30度で1時間半撹拌した。反応液にN-クロロコハク酸イミド (13.0 mg、0.095 mmol) を加え、1時間半撹拌した。室温で14時間静置させ、40度で20分間撹拌した。氷冷下で反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して、化合物c81 (9.0 mg、収率49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.79 - 0.81 (m, 4H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.52 - 1.73 (m, 4H), 1.95 - 2.03 (m, 5H), 2.16 - 2.23 (m, 2H), 3.39 - 3.48 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.11 - 4.19 (m, 1H), 4.38 - 4.43 (m, 1H), 5.24 - 5.30 (m, 1H), 5.66 (brd,  $J = 7.0$  Hz, 1H) .

[M + H] = 455.20、測定条件3：保持時間2.12分

【0260】

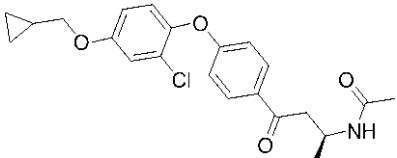
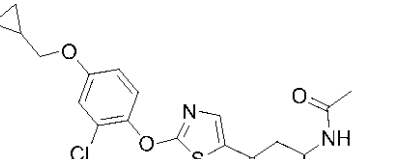
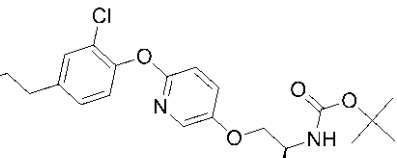
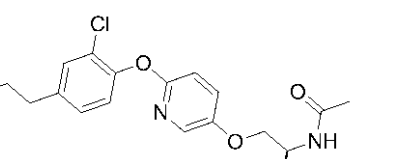
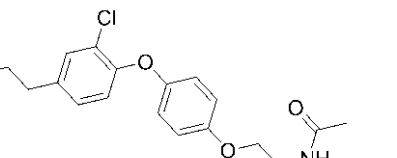
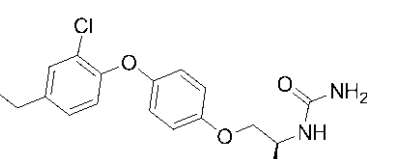
上記実施例と同様に、化合物I-001 ~ I-748を合成した。以下にその化学構造式および物理恒数を示す。

【0261】

10

20

【表 1】

実施例 No.	化学構造式	測定条件	保持時間 (分)	[M+H]
		又はNMR		
I-001		1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 0.36 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.86 (dd, J = 15.1, 6.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.1, 3.3 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.88 (brs, 1H), 6.87 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).		
I-002		2	2.15	409.3
I-003		2	2.88	421.5
I-004		2	2.32	363
I-005		4	2.56	362.3
I-006		4	2.48	363.1

10

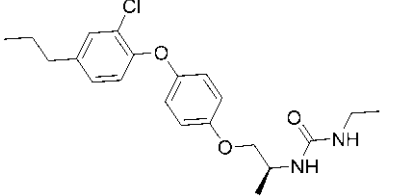
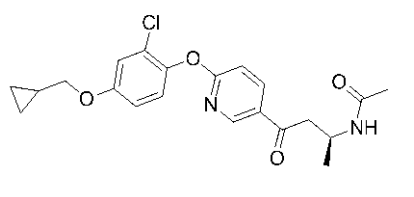
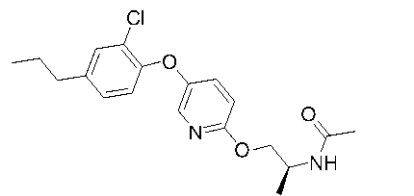
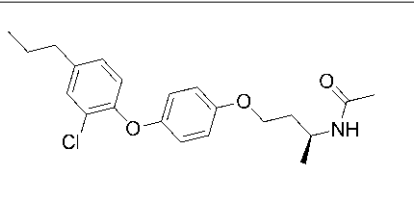
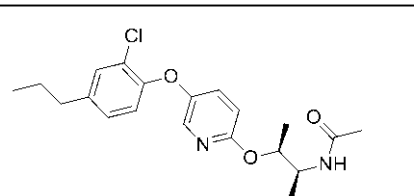
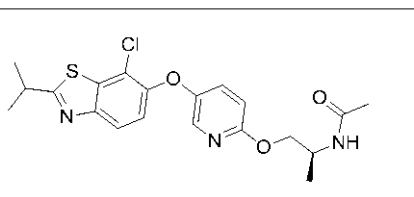
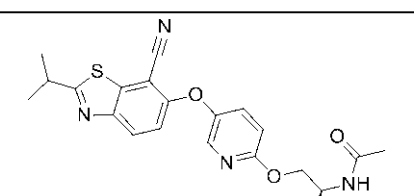
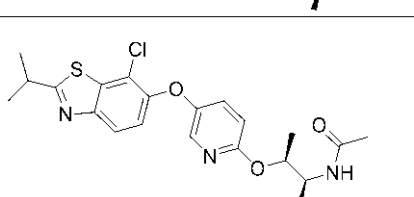
20

30

40

【 0 2 6 2 】

【表 2】

<b>I-007</b>		<b>4</b>	<b>2.69</b>	<b>391</b>
<b>I-008</b>		<b>2</b>	<b>2.14</b>	<b>403.3</b>
<b>I-009</b>		<b>2</b>	<b>2.44</b>	<b>363.4</b>
<b>I-010</b>		<b>2</b>	<b>2.61</b>	<b>376.3</b>
<b>I-011</b>		<b>4</b>	<b>2.6</b>	<b>377.4</b>
<b>I-012</b>		<b>4</b>	<b>2.39</b>	<b>420.3</b>
<b>I-013</b>		<b>4</b>	<b>2.13</b>	<b>411.1</b>
<b>I-014</b>		<b>4</b>	<b>2.54</b>	<b>434.3</b>

10

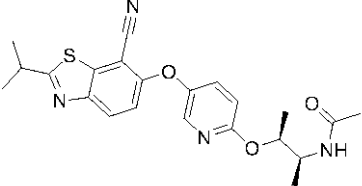
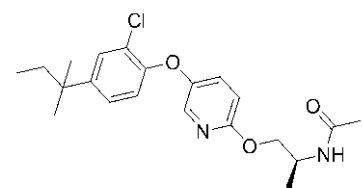
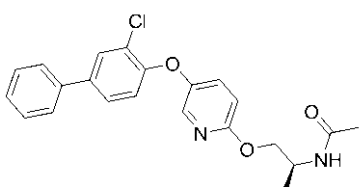
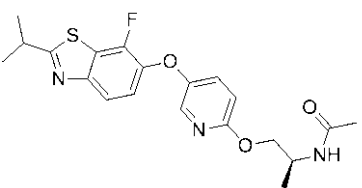
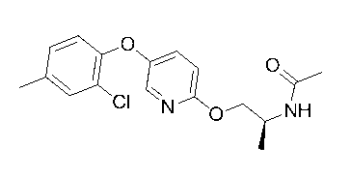
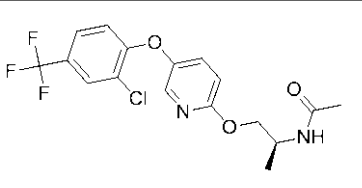
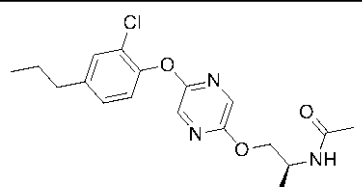
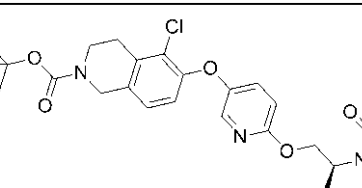
20

30

40

【 0 2 6 3 】

【表 3】

I-015		4	2.26	425.1
I-016		4	2.68	393.2
I-017		4	2.46	398.1
I-018		4	2.22	404.4
I-019		4	2.09	335.4
I-020		4	2.25	389.1
I-021		4	2.38	364.4
I-022		4	2.38	476.5

10

20

30

40

【 0 2 6 4 】

【表 4】

<b>I-023</b>		<b>4</b>	<b>2.37</b>	<b>472.1</b>
<b>I-024</b>		<b>4</b>	<b>2.2</b>	<b>421.4</b>
<b>I-025</b>		<b>4</b>	<b>2.23</b>	<b>436.4</b>
<b>I-026</b>		<b>4</b>	<b>2.15</b>	<b>405.6</b>
<b>I-027</b>		<b>4</b>	<b>1.69</b>	<b>437.5</b>
<b>I-028</b>		<b>4</b>	<b>2.62</b>	<b>443.4</b>
<b>I-029</b>		<b>4</b>	<b>2.45</b>	<b>438.4</b>
<b>I-030</b>		<b>4</b>	<b>2.06</b>	<b>357.1</b>

10

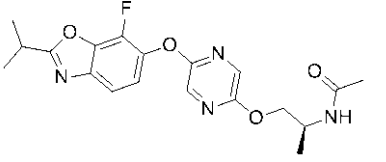
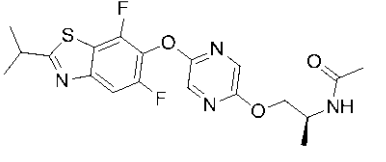
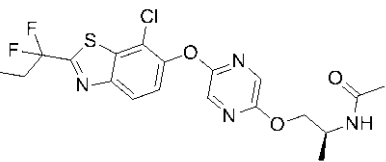
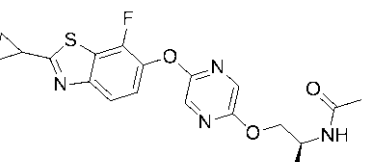
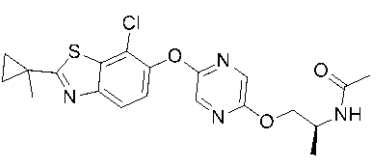
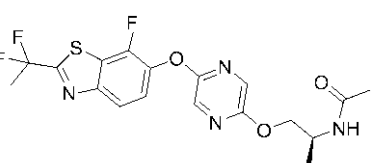
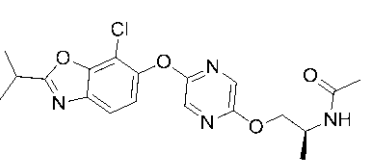
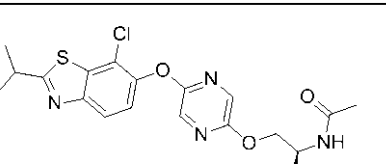
20

30

40

【 0 2 6 5 】

【表 5】

<b>I-031</b>		<b>4</b>	<b>1.97</b>	<b>389.2</b>
<b>I-032</b>		<b>4</b>	<b>2.31</b>	<b>423.1</b>
<b>I-033</b>		<b>4</b>	<b>2.55</b>	<b>456.9</b>
<b>I-034</b>		<b>4</b>	<b>2.18</b>	<b>403.5</b>
<b>I-035</b>		<b>4</b>	<b>2.57</b>	<b>432.8</b>
<b>I-036</b>		<b>4</b>	<b>2.19</b>	<b>427.4</b>
<b>I-037</b>		<b>4</b>	<b>2.31</b>	<b>405.1</b>
<b>I-038</b>		<b>4</b>	<b>2.62</b>	<b>421.1</b>

10

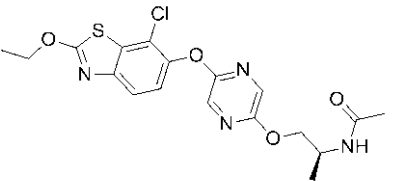
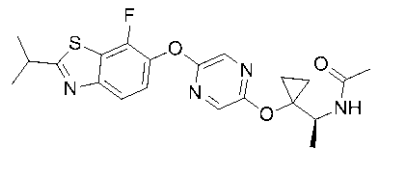
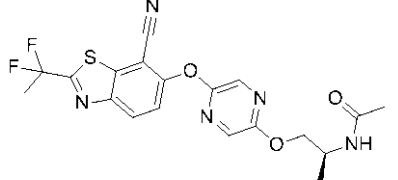
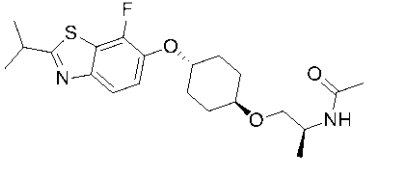
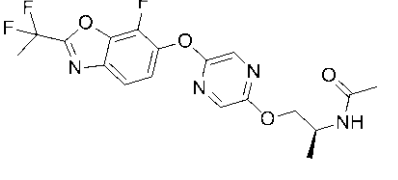
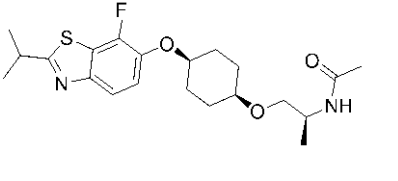
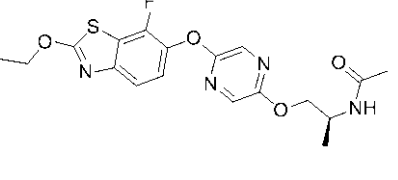
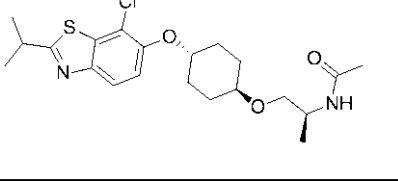
20

30

40

【 0 2 6 6 】

【表 6】

<b>I-039</b>		<b>4</b>	<b>2.3</b>	<b>423.2</b>
<b>I-040</b>		<b>4</b>	<b>2.79</b>	<b>431.2</b>
<b>I-041</b>		<b>4</b>	<b>2.49</b>	<b>434.4</b>
<b>I-042</b>		<b>4</b>	<b>2.29</b>	<b>409.6</b>
<b>I-043</b>		<b>4</b>	<b>1.99</b>	<b>411.6</b>
<b>I-044</b>		<b>4</b>	<b>2.26</b>	<b>408.5</b>
<b>I-045</b>		<b>4</b>	<b>2.14</b>	<b>407.2</b>
<b>I-046</b>		<b>4</b>	<b>2.47</b>	<b>425</b>

10

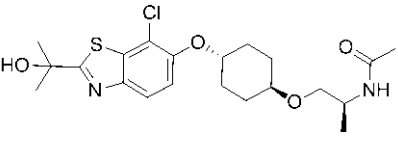
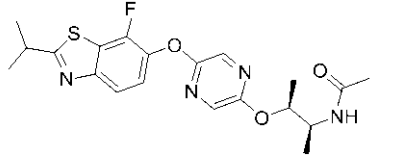
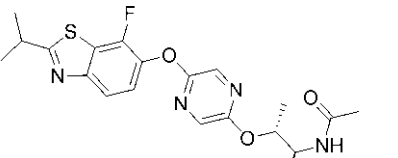
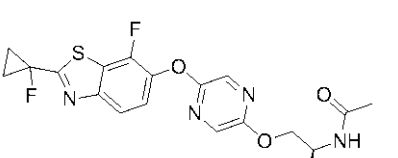
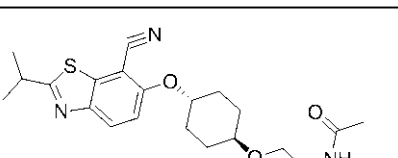
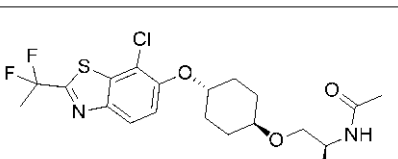
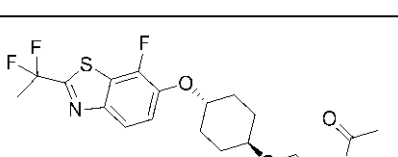
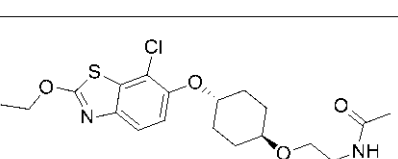
20

30

40

【 0 2 6 7 】

【表 7】

<b>I-047</b>		<b>4</b>	<b>1.79</b>	<b>441.2</b>
<b>I-048</b>		<b>4</b>	<b>2.29</b>	<b>418.9</b>
<b>I-049</b>		<b>4</b>	<b>2.29</b>	<b>419</b>
<b>I-050</b>		<b>4</b>	<b>2.18</b>	<b>421.5</b>
<b>I-051</b>		<b>2</b>	<b>1.96</b>	<b>416.1</b>
<b>I-052</b>		<b>4</b>	<b>2.52</b>	<b>447.2</b>
<b>I-053</b>		<b>4</b>	<b>2.34</b>	<b>431</b>
<b>I-054</b>		<b>4</b>	<b>2.47</b>	<b>427.2</b>

【 0 2 6 8 】

10

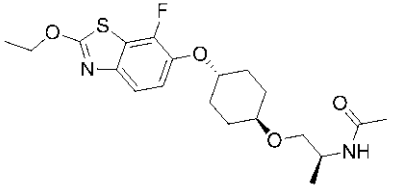
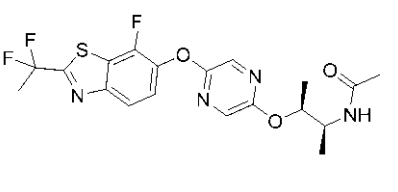
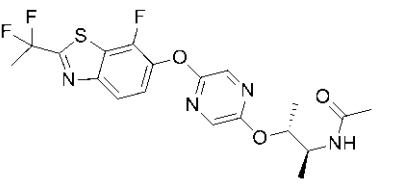
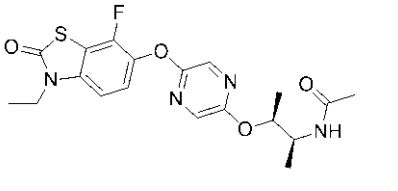
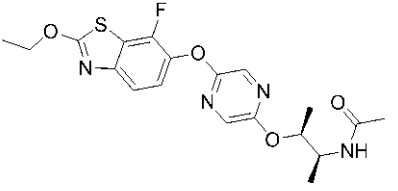
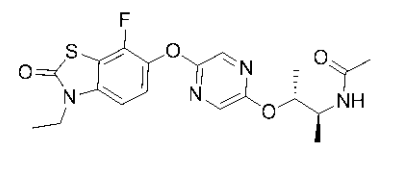
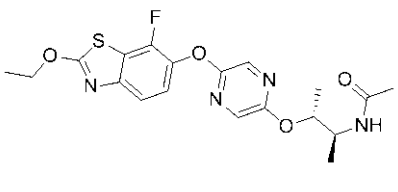
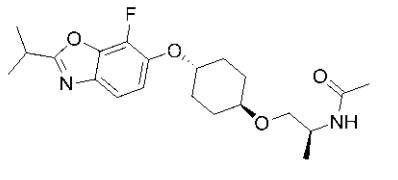
20

30

40



【表 8】

<b>I-055</b>		<b>4</b>	<b>2.29</b>	<b>411</b>
<b>I-056</b>		<b>4</b>	<b>2.32</b>	<b>441.6</b>
<b>I-057</b>		<b>4</b>	<b>2.32</b>	<b>441.5</b>
<b>I-058</b>		<b>4</b>	<b>1.97</b>	<b>420.9</b>
<b>I-059</b>		<b>4</b>	<b>2.29</b>	<b>421</b>
<b>I-060</b>		<b>4</b>	<b>1.97</b>	<b>420.9</b>
<b>I-061</b>		<b>4</b>	<b>2.29</b>	<b>421.2</b>
<b>I-062</b>		<b>4</b>	<b>2.1</b>	<b>393.1</b>

10

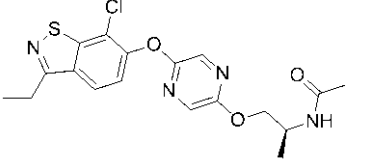
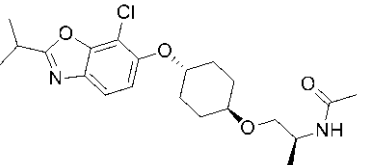
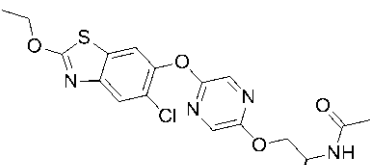
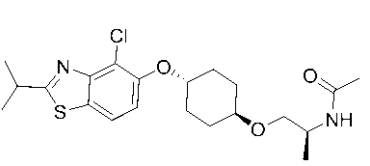
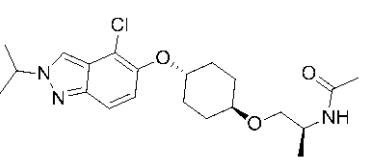
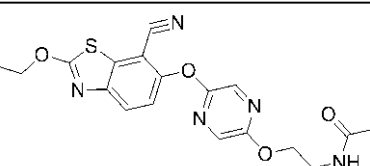
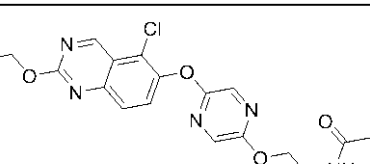
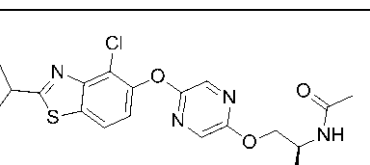
20

30

40

【 0 2 6 9 】

【表 9】

<b>I-063</b>		<b>2</b>	<b>2.21</b>	<b>407.1</b>
<b>I-064</b>		<b>4</b>	<b>2.27</b>	<b>409.2</b>
<b>I-065</b>		<b>2</b>	<b>2.15</b>	<b>423.2</b>
<b>I-066</b>		<b>4</b>	<b>2.36</b>	<b>425.2</b>
<b>I-067</b>		<b>4</b>	<b>1.96</b>	<b>408.3</b>
<b>I-068</b>		<b>4</b>	<b>2.06</b>	<b>414.2</b>
<b>I-069</b>		<b>2</b>	<b>1.89</b>	<b>418</b>
<b>I-070</b>		<b>2</b>	<b>2.15</b>	<b>421.2</b>

10

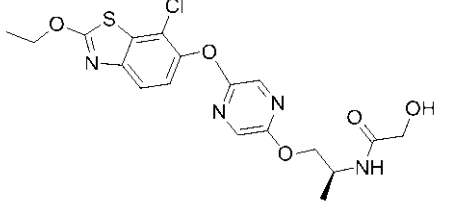
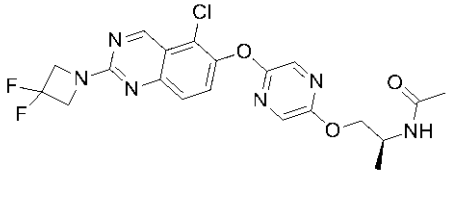
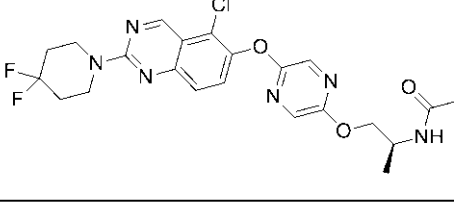
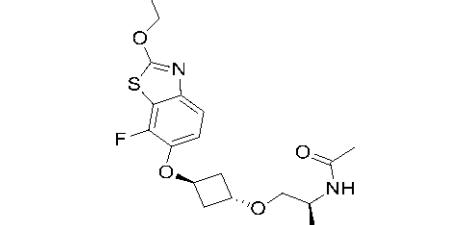
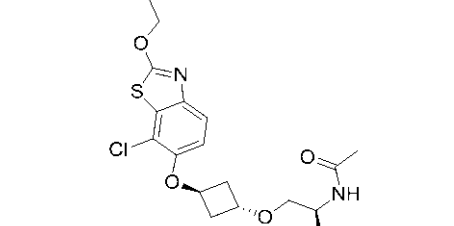
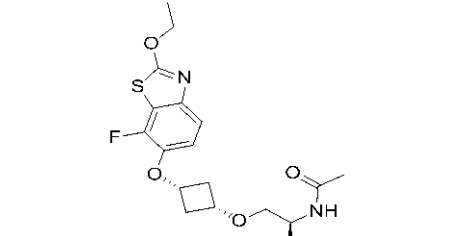
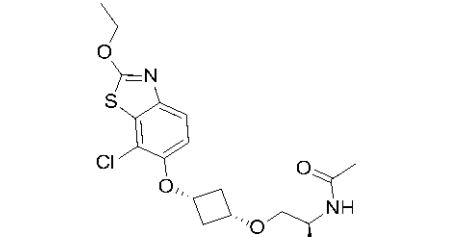
20

30

40

【 0 2 7 0 】

【表 10】

<b>I-071</b>		<b>4</b>	<b>2.14</b>	<b>439.2</b>
<b>I-072</b>		<b>2</b>	<b>1.97</b>	<b>465</b>
<b>I-073</b>		<b>2</b>	<b>2.36</b>	<b>493.2</b>
<b>I-074</b>		<b>4</b>	<b>2.12</b>	<b>383.6</b>
<b>I-075</b>		<b>4</b>	<b>2.28</b>	<b>399.5</b>
<b>I-076</b>		<b>3</b>	<b>2.07</b>	<b>383.2</b>
<b>I-077</b>		<b>3</b>	<b>2.21</b>	<b>399.5</b>

10

20

30

40

【 0 2 7 1 】

【表 1 1】

I-078		3	2.51	425.33
I-079		2	2.03	422.15
I-080		3	1.79	489
I-081		2	2.05	416.2
I-082		3	1.64	449
I-083		3	2.72	441.28
I-084		3	2.55	441.31
I-085		3	2.44	441.33

10

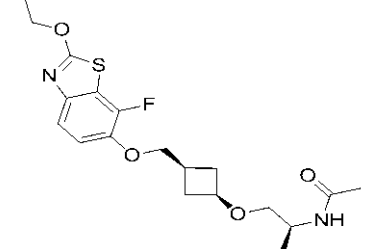
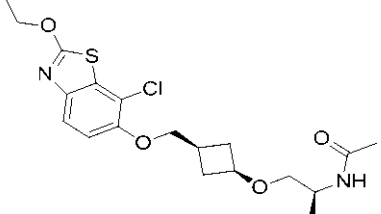
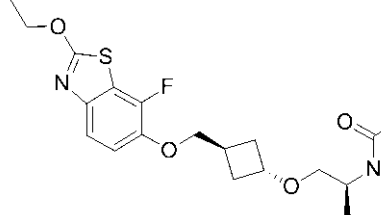
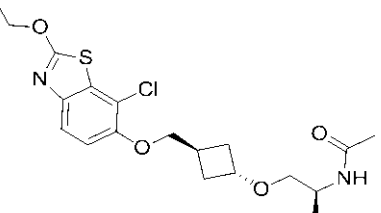
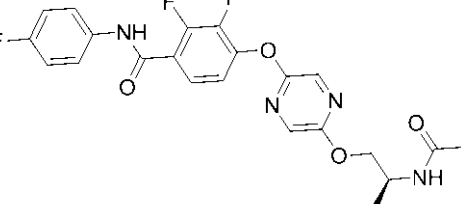
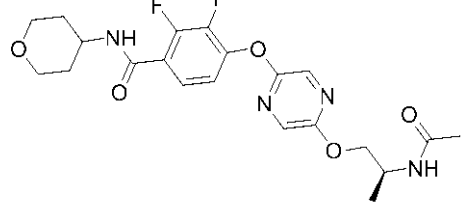
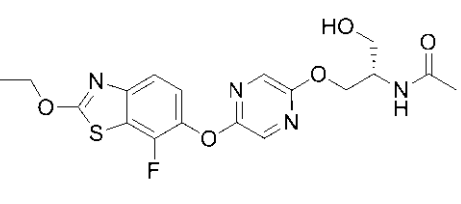
20

30

40

【 0 2 7 2 】

【表 1 2】

<b>I-086</b>		<b>3</b>	<b>2.17</b>	<b>397</b>
<b>I-087</b>		<b>3</b>	<b>2.31</b>	<b>413</b>
<b>I-088</b>		<b>3</b>	<b>2.18</b>	<b>397.1</b>
<b>I-089</b>		<b>3</b>	<b>2.32</b>	<b>413</b>
<b>I-090</b>		<b>2</b>	<b>1.93</b>	<b>461.05</b>
<b>I-091</b>		<b>2</b>	<b>1.45</b>	<b>451.1</b>
<b>I-092</b>		<b>2</b>	<b>1.83</b>	<b>422.95</b>

【 0 2 7 3 】

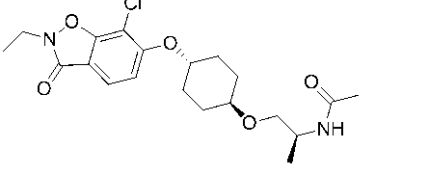
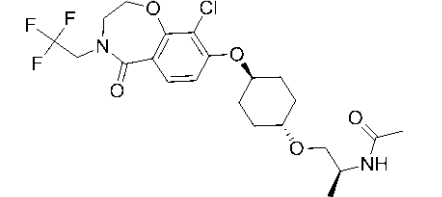
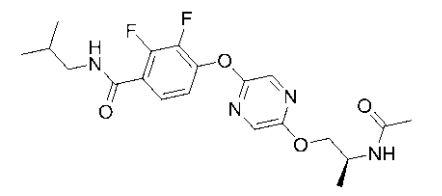
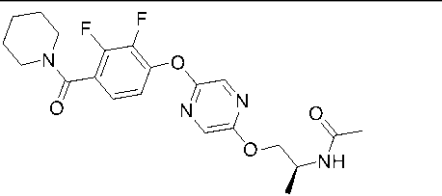
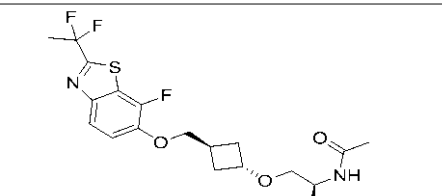
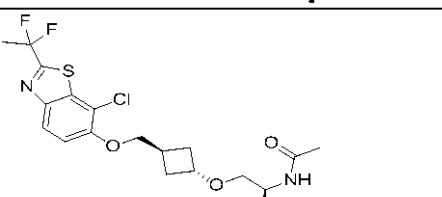
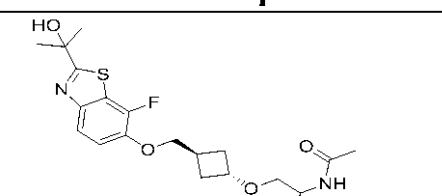
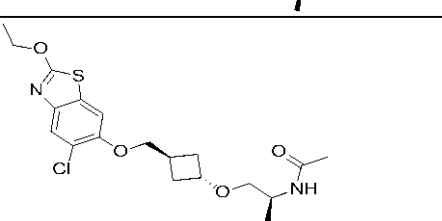
10

20

30

40

【表 1 3】

<b>I-093</b>		<b>4</b>	<b>1.94</b>	<b>411.25</b>
<b>I-094</b>		<b>3</b>	<b>1.91</b>	<b>493</b>
<b>I-095</b>		<b>2</b>	<b>1.81</b>	<b>423.05</b>
<b>I-096</b>		<b>2</b>	<b>1.76</b>	<b>435.4</b>
<b>I-097</b>		<b>3</b>	<b>2.23</b>	<b>417</b>
<b>I-098</b>		<b>3</b>	<b>2.36</b>	<b>433.3</b>
<b>I-099</b>		<b>3</b>	<b>1.61</b>	<b>411.3</b>
<b>I-100</b>		<b>3</b>	<b>2.27</b>	<b>413</b>

10

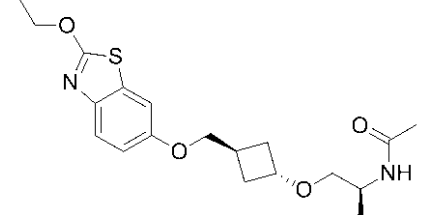
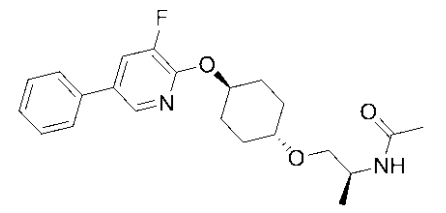
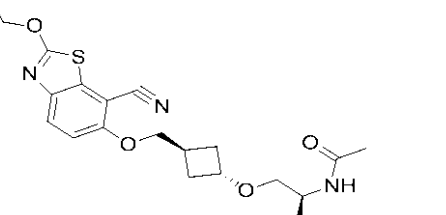
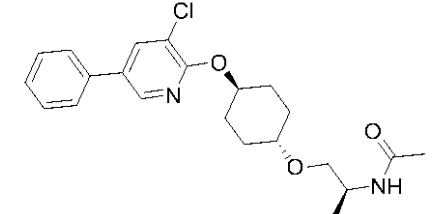
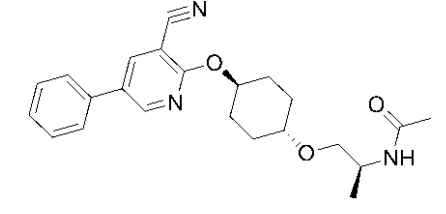
20

30

40

【 0 2 7 4 】

【表 1 4】

<b>I-101</b>		<b>3</b>	<b>2.02</b>	<b>379.1</b>
<b>I-102</b>		<b>4</b>	<b>2.34</b>	<b>387.3</b>
<b>I-103</b>		<b>3</b>	<b>2.09</b>	<b>404</b>
<b>I-104</b>		<b>4</b>	<b>2.51</b>	<b>403.2</b>
<b>I-105</b>		<b>4</b>	<b>2.23</b>	<b>394.3</b>

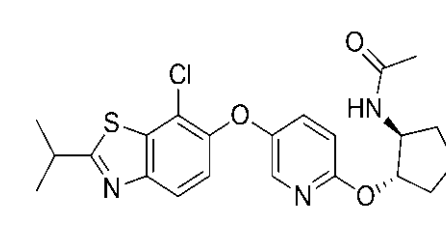
10

20

30

【 0 2 7 5 】

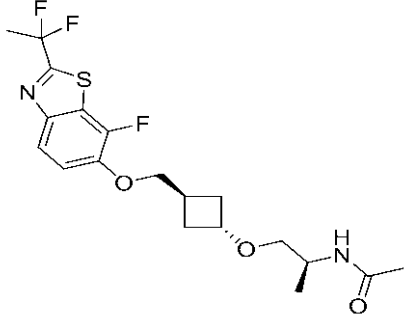
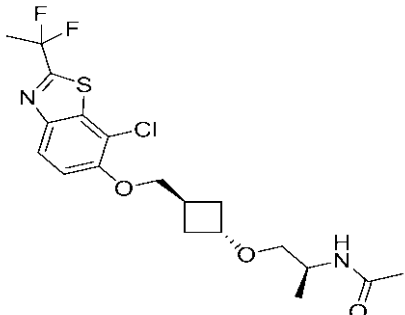
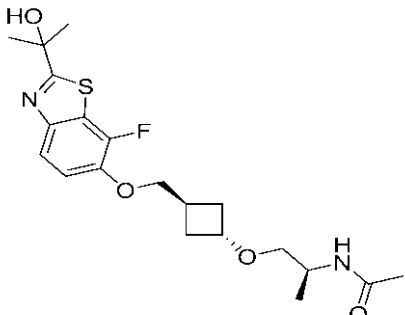
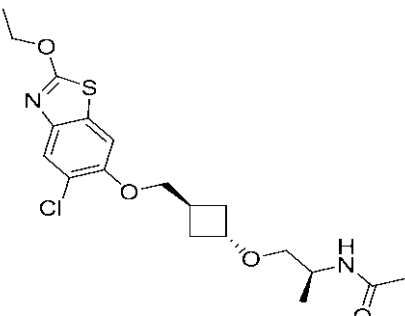
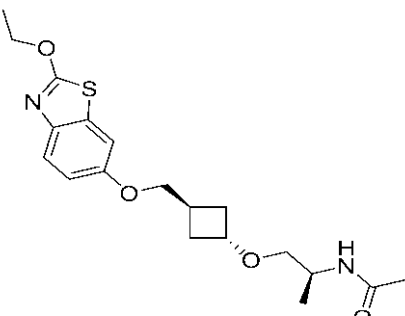
【表 1 5】

<b>I-106</b>		<b>4</b>	<b>2.58</b>	<b>446</b>
--------------	-------------------------------------------------------------------------------------	----------	-------------	------------

40

【 0 2 7 6 】

【表 16】

I-107		4	223	417.0
I-108		4	236	433.3
I-109		4	1.61	411.3
I-110		4	227	413.0
I-111		4	202	379.1

【 0 2 7 7 】

10

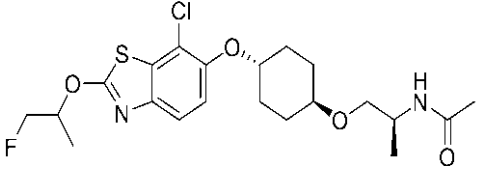
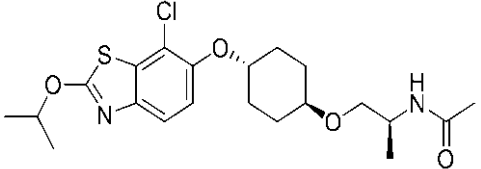
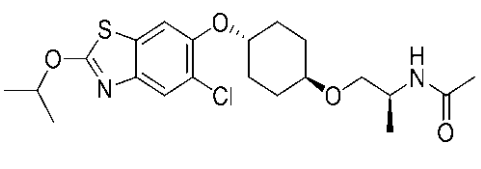
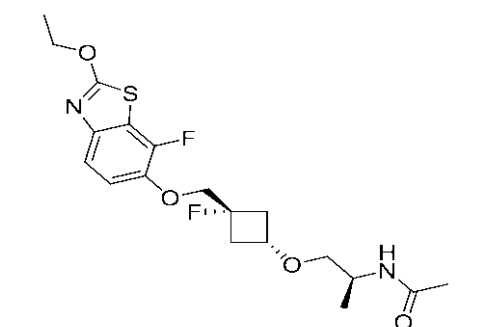
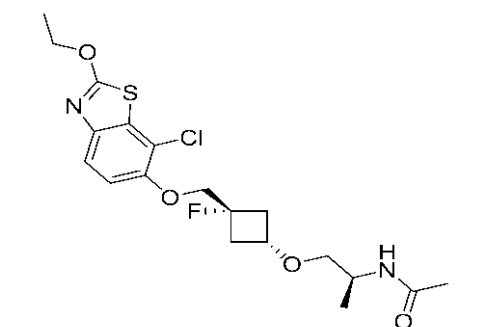
20

30

40



【表 17】

I-112		2	2.37	459.1
I-113		2	2.60	441.1
I-114		2	2.50	441.1
I-115		4	2.13	415.0
I-116		4	2.25	430.9

【 0 2 7 8 】

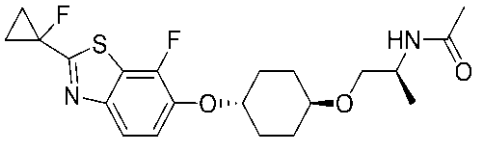
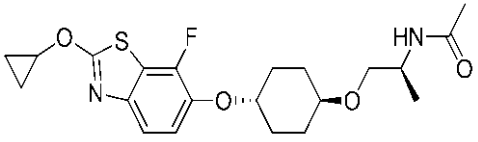
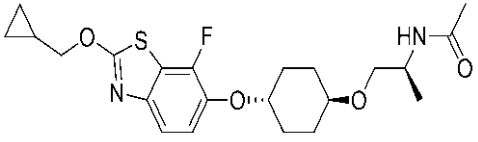
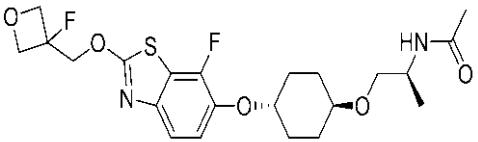
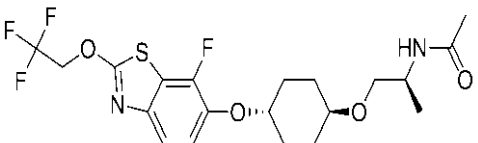
10

20

30

40

【表 18】

I-117		2	231	425.2
I-118		2	221	423.0
I-119		2	246	437.1
I-120		2	203	471.3
I-121		2	239	465.1

10

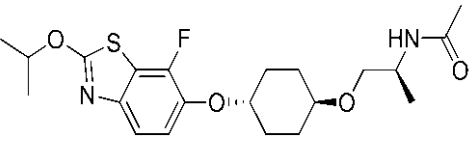
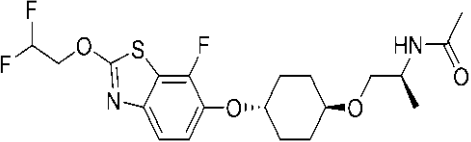
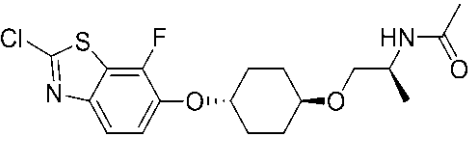
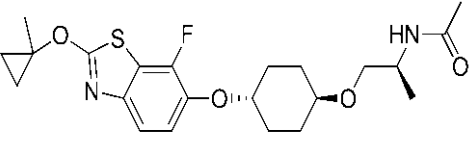
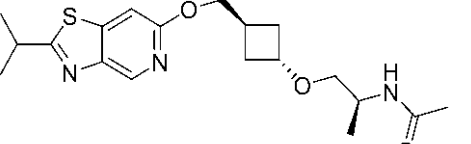
20

30

40

【0279】

【表 19】

I-122		2	245	425.0
I-123		2	218	447.0
I-124		2	227	401.0
I-125		2	235	437.1
I-126		4	1.88	378.0

【 0 2 8 0 】

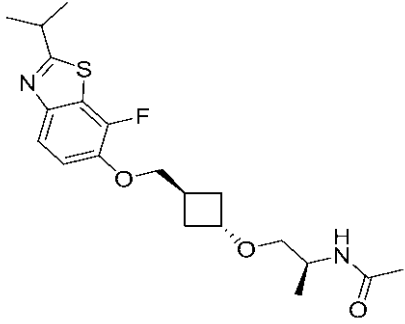
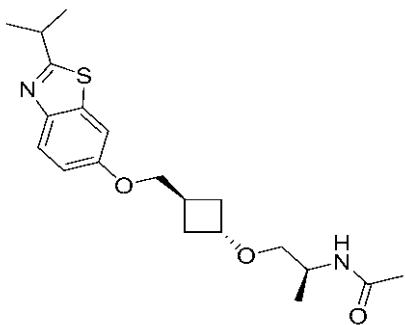
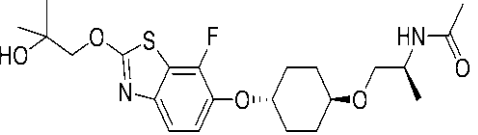
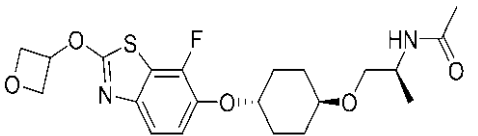
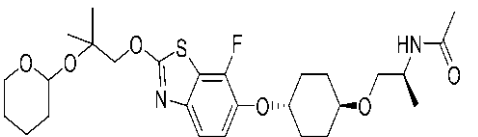
10

20

30

40

【表 20】

I-127		4	2.18	395.0
I-128		4	2.02	377.0
I-129		2	1.87	477.3
I-130		2	1.97	439.3
I-131		2	2.62	561.2

【 0 2 8 1 】

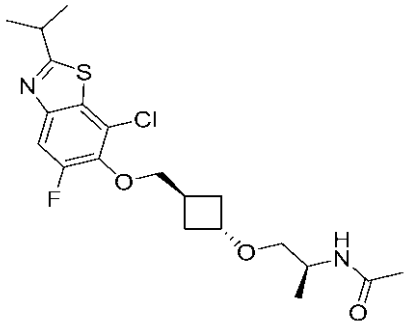
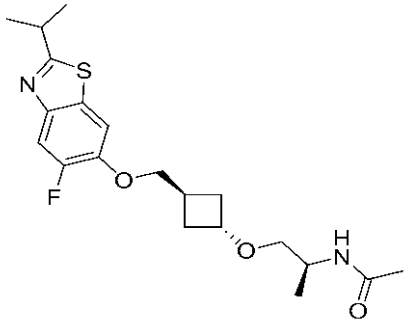
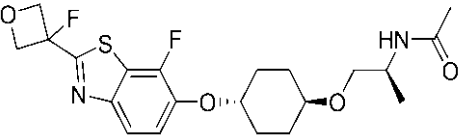
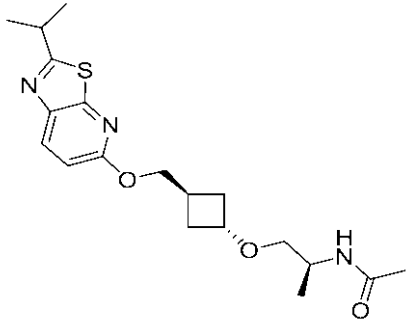
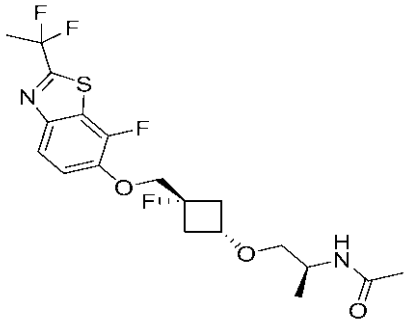
10

20

30

40

【表 2 1】

I-132		4	258	429.6
I-133		4	222	394.9
I-134		2	201	441.1
I-135		4	201	378.4
I-136		4	218	434.9

【 0 2 8 2 】

10

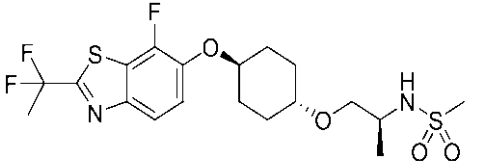
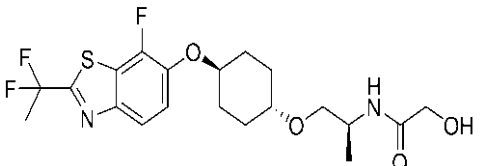
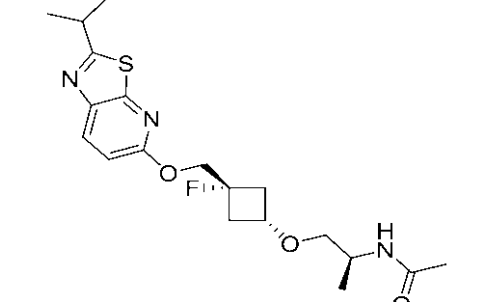
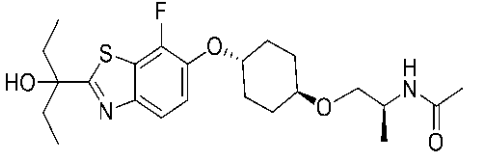
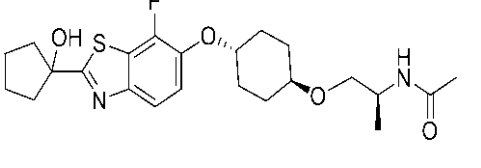
20

30

40



【表 2 3】

I-142		2	2.47	467.1
I-143		2	2.19	447.3
I-144		4	1.98	395.9
I-145		4	2.00	453.6
I-146		4	20.10	452.2

【 0 2 8 4 】

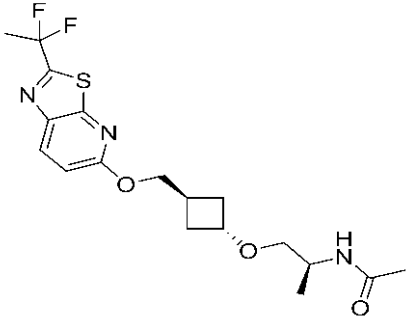
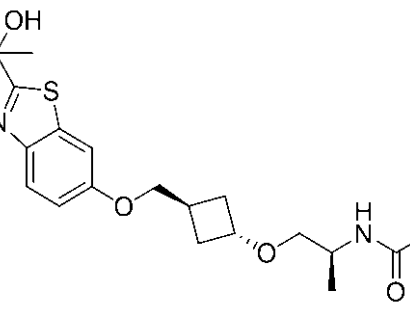
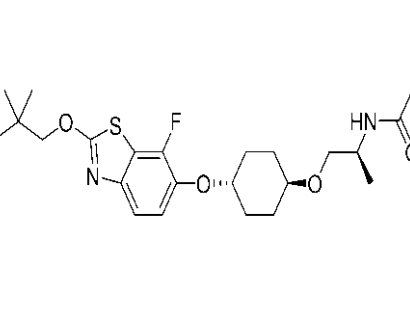
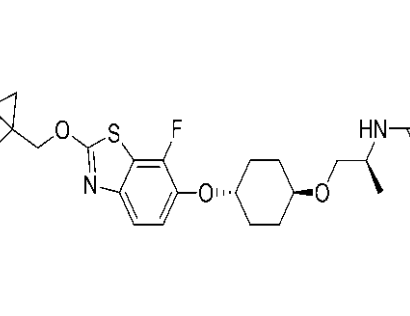
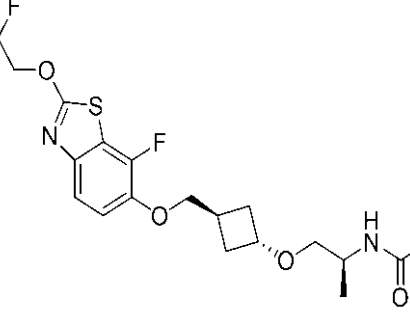
10

20

30

40

【表 2 4】

I-147		4	2.16	400.0
I-148		2	1.54	393.1
I-149		2	2.14	464.1
I-150		2	2.05	462.1
I-151		4	2.17	433.0

【 0 2 8 5 】

10

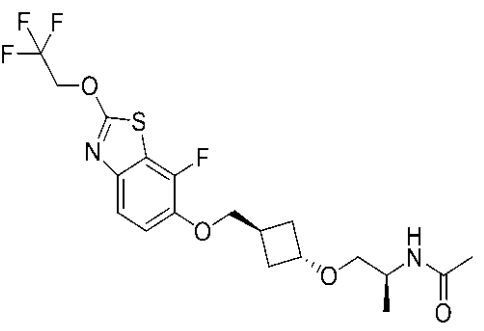
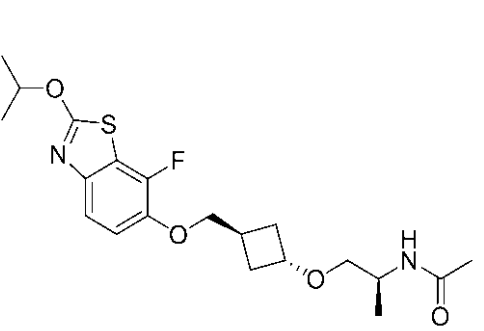
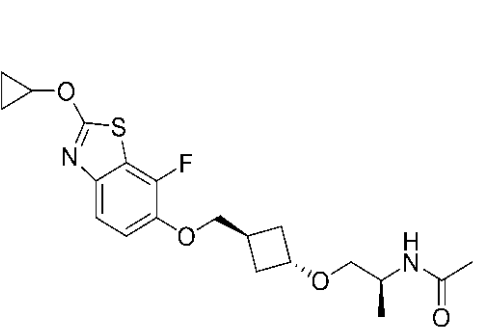
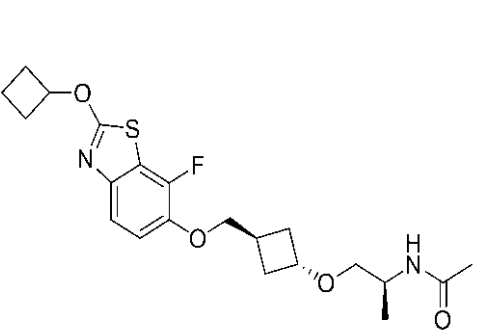
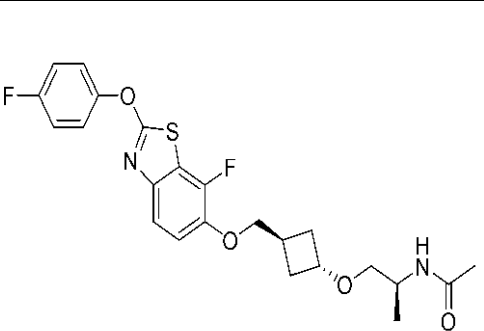
20

30

40



【表 2 5】

I-152		4	238	451.0
I-153		4	243	411.0
I-154		4	217	409.0
I-155		4	254	423.0
I-156		4	246	423.0

【 0 2 8 6 】

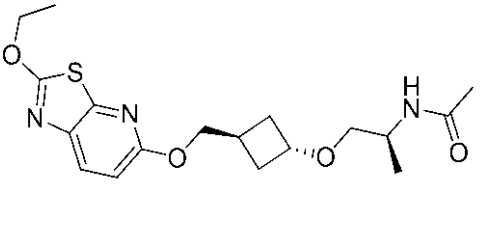
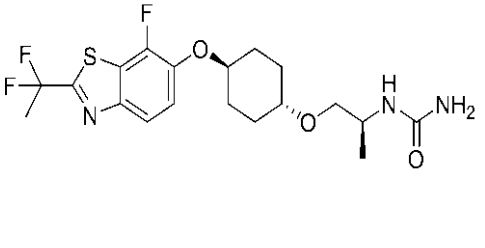
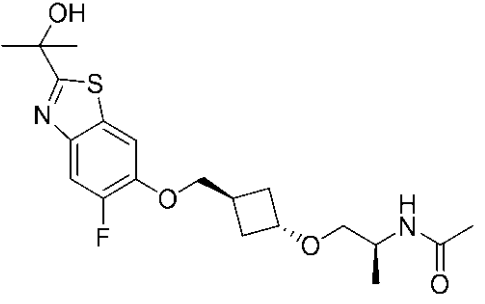
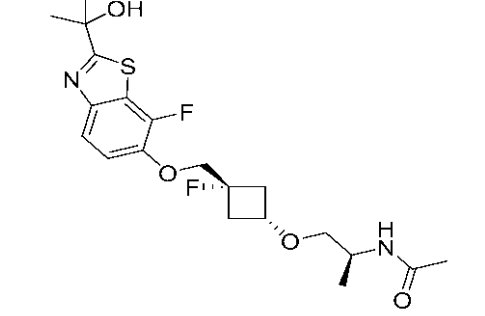
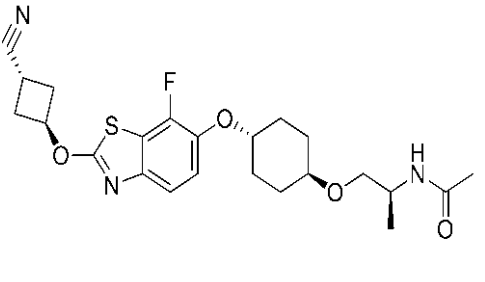
10

20

30

40

【表 2 6】

I-157		4	2.02	380.0
I-158		2	2.15	432.1
I-159		2	1.62	411.0
I-160		4	1.64	429.0
I-161		2	2.07	462.1

【 0 2 8 7 】

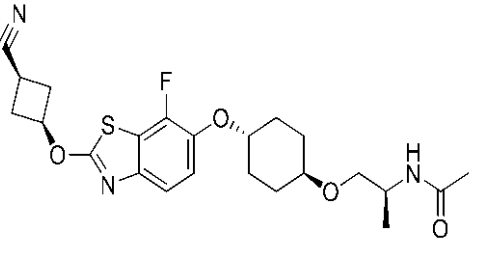
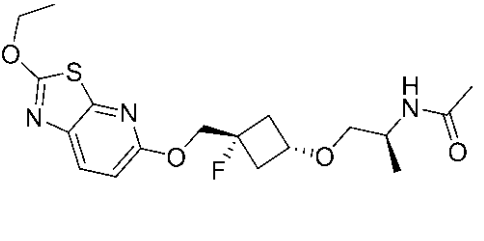
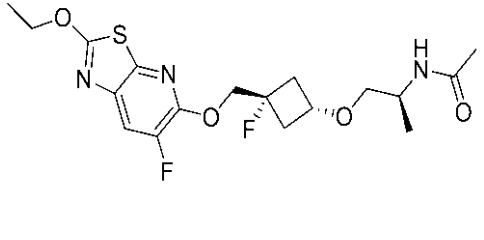
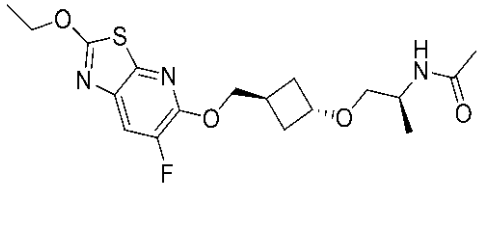
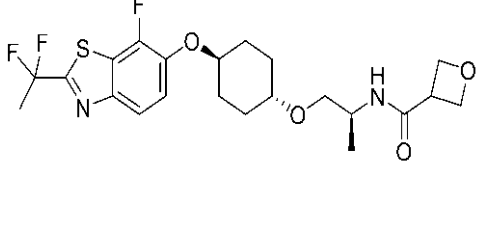
10

20

30

40

【表 2 7】

I-162		2	2.07	462.1
I-163		4	1.99	397.9
I-164		4	2.11	416.0
I-165		4	2.16	397.9
I-166		5	2.32	473.1

10

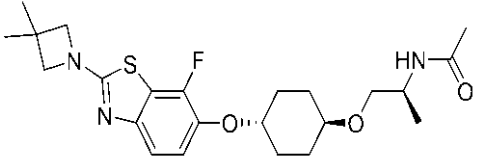
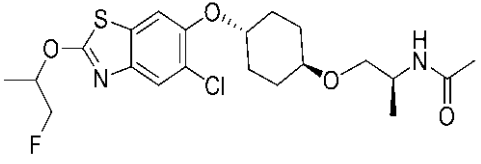
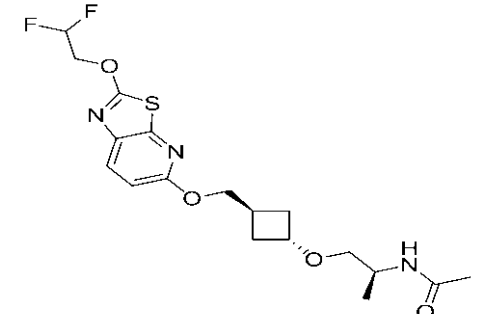
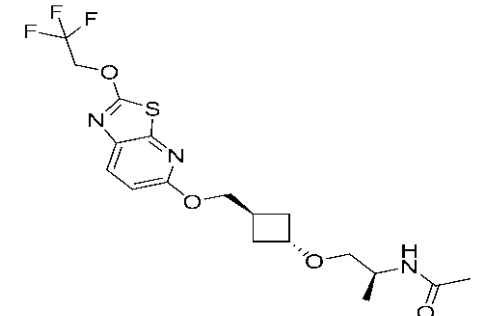
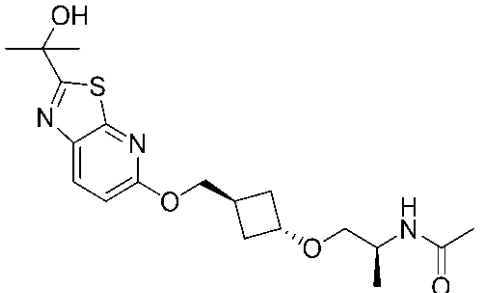
20

30

40

【 0 2 8 8 】

【表 2 8】

I-167		4	227	450.2
I-168		4	238	459.0
I-169		4	1.99	415.8
I-170		4	2.21	433.9
I-171		2	1.52	394.1

【 0 2 8 9 】

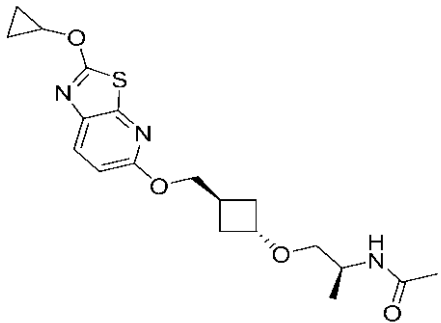
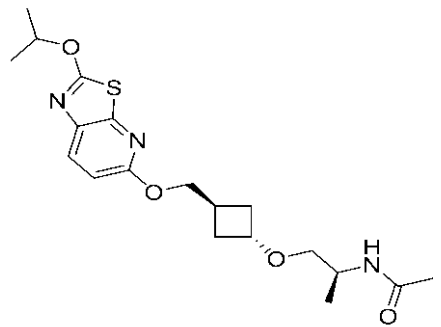
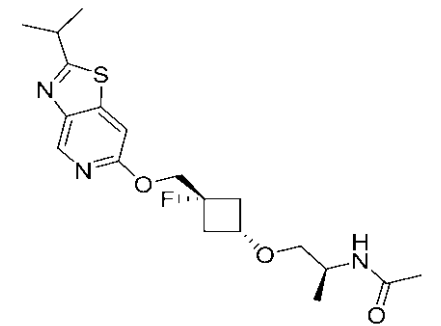
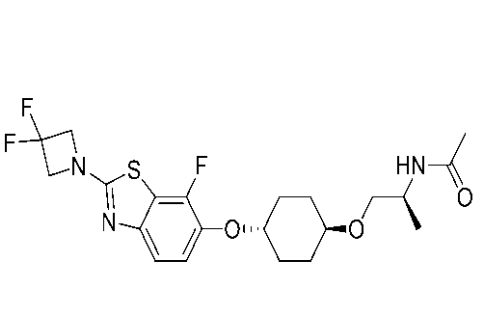
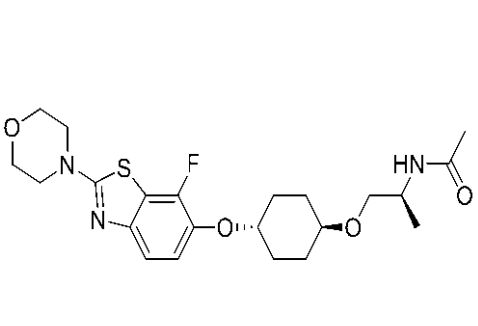
10

20

30

40

【表 29】

I-172		4	1.95	391.9
I-173		4	2.21	393.9
I-174		4	1.89	396.3
I-175		2	2.02	458.1
I-176		2	1.85	452.1

10

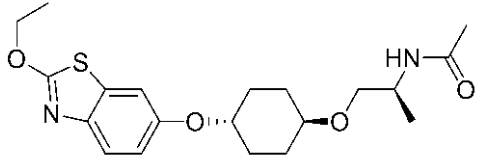
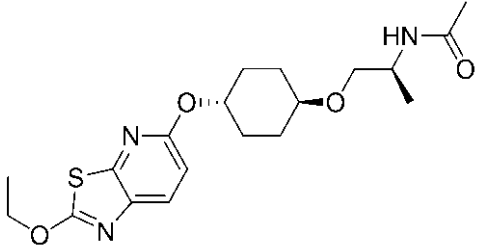
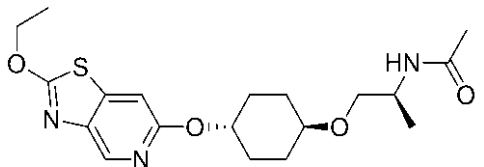
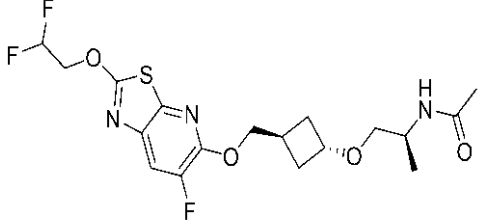
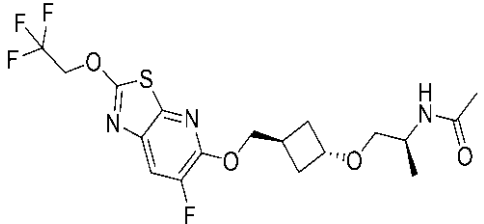
20

30

40

【0290】

【表 30】

I-177		2	2.20	393.2
I-178		2	2.11	394.2
I-179		2	2.00	394.4
I-180		4	2.09	433.9
I-181		4	2.30	451.9

【 0 2 9 1 】

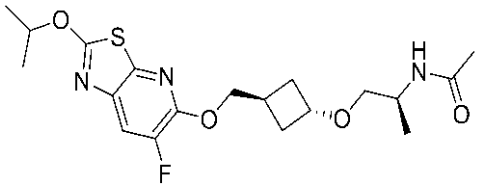
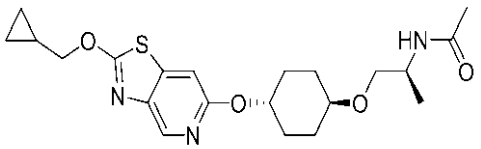
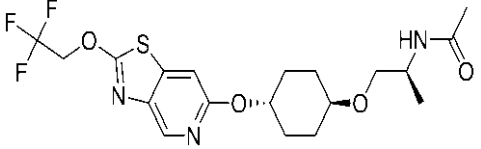
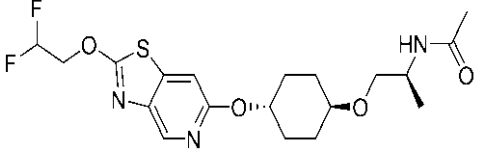
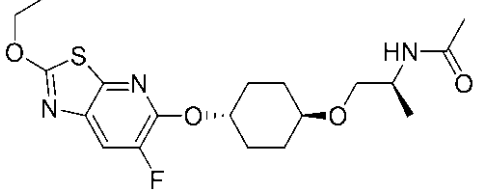
10

20

30

40

【表 3 1】

I-182		4	2.35	412.0
I-183		2	2.27	420.5
I-184		2	2.14	448.5
I-185		2	1.95	430.4
I-186		2	2.22	412.3

【 0 2 9 2 】

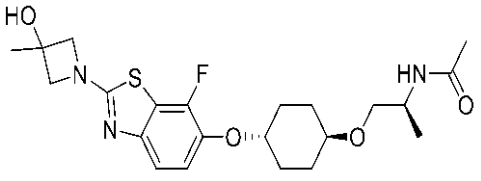
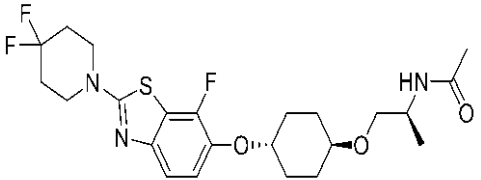
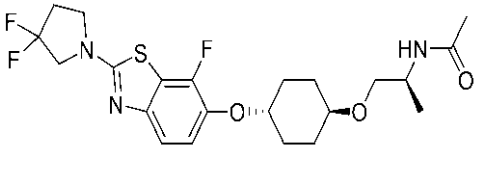
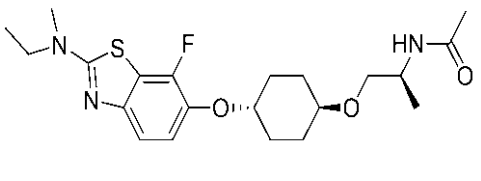
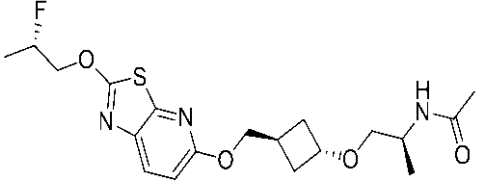
10

20

30

40

【表 3 2】

I-187		4	1.62	452.1
I-188		4	2.23	486.1
I-189		4	2.08	472.1
I-190		4	2.05	424.2
I-191		4	2.00	412.0

【 0 2 9 3 】

10

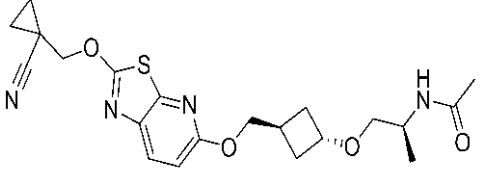
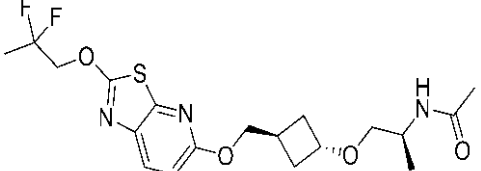
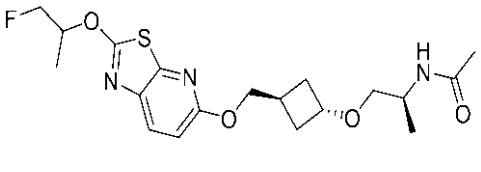
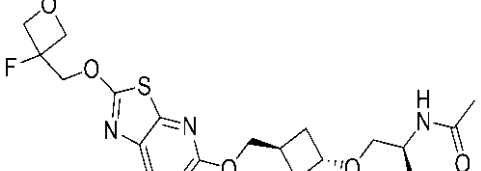
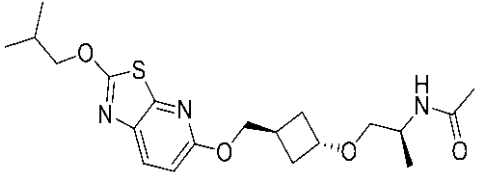
20

30

40



【表 3 3】

I-192		4	1.87	431.0
I-193		4	2.13	429.9
I-194		4	2.02	412.0
I-195		4	1.80	439.9
I-196		4	2.39	408.0

【 0 2 9 4 】

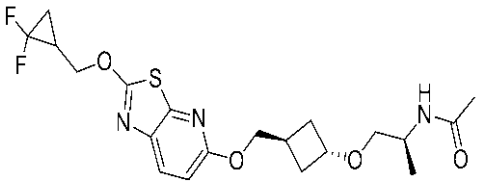
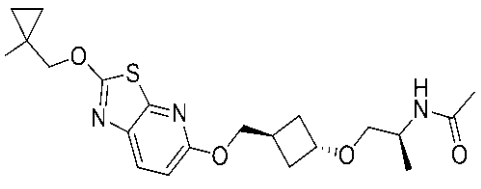
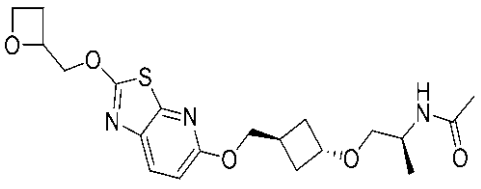
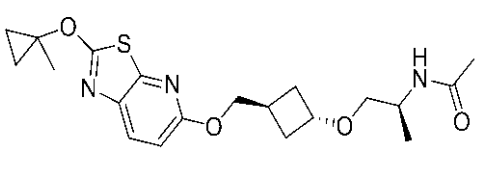
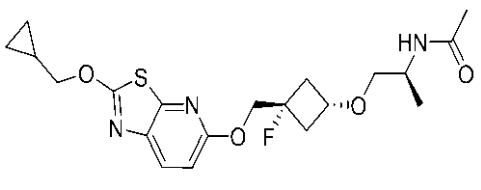
10

20

30

40

【表 3 4】

I-197		4	2.10	442.0
I-198		4	2.38	420.0
I-199		4	1.61	422.0
I-200		4	2.05	406.0
I-201		4	2.14	424.0

【 0 2 9 5 】

10

20

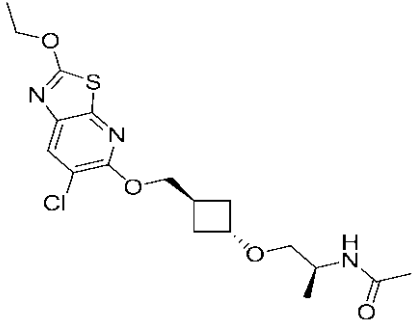
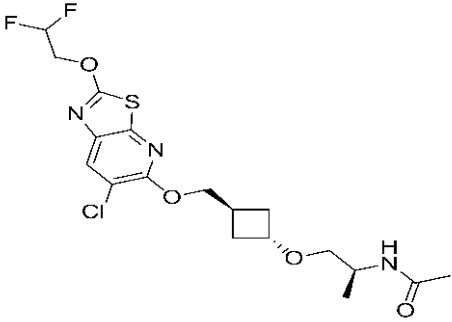
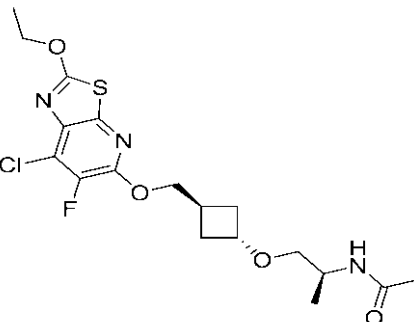
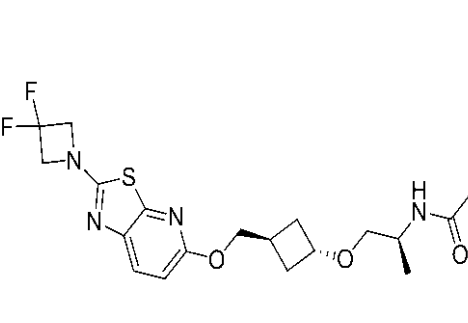
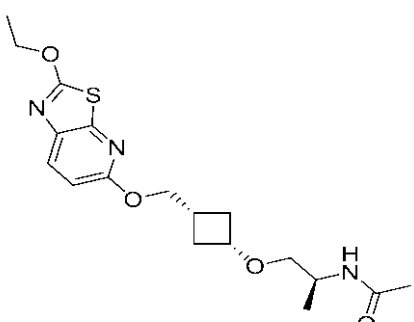
30

40





【表 3 7】

I-212		4	236	414.0
I-213		4	223	449.9
I-214		4	238	432.0
I-215		4	1.80	427.6
I-216		4	2.00	380.0

10

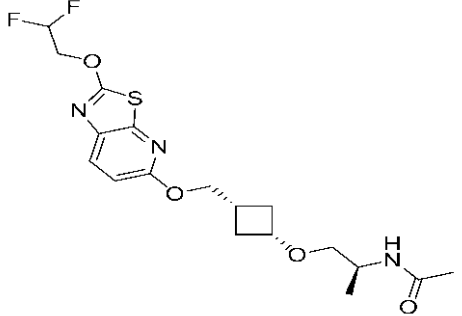
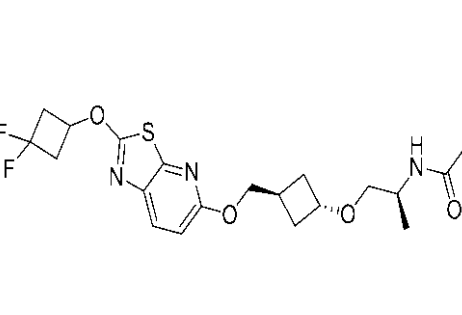
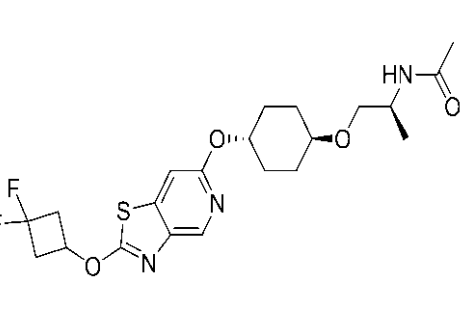
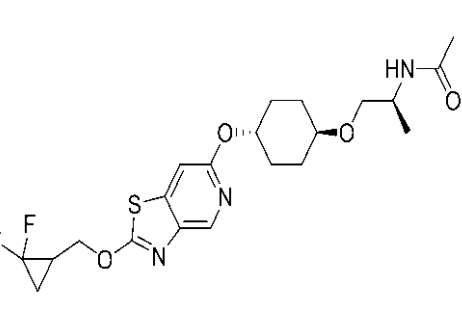
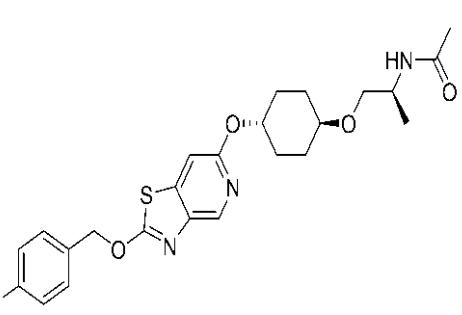
20

30

40

【 0 2 9 8 】

【表 3 8】

I-217		4	1.98	416.0
I-218		4	2.20	442.0
I-219		4	2.09	456.0
I-220		4	2.06	456.0
I-221		4	2.32	474.0

10

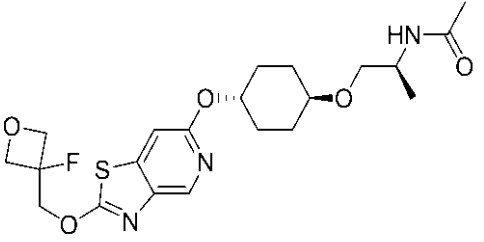
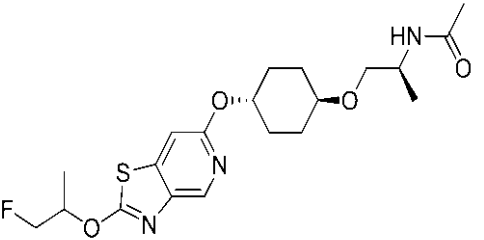
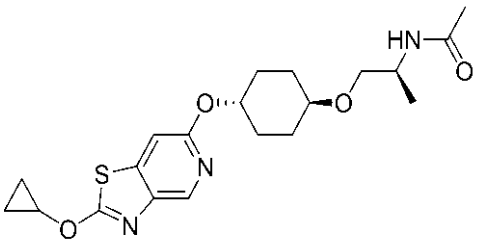
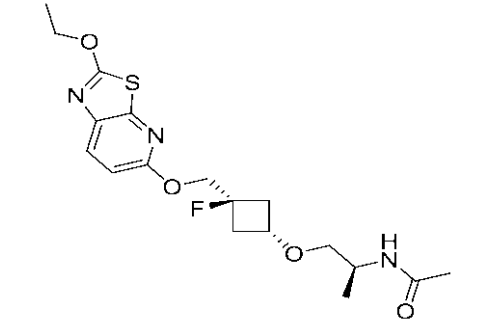
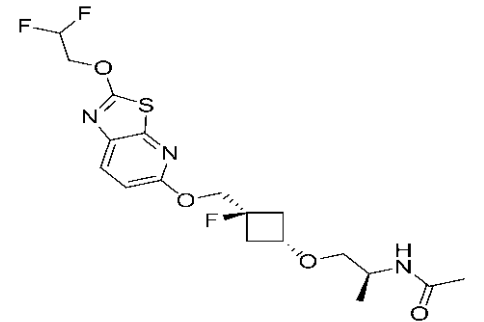
20

30

40

【 0 2 9 9 】

【表 3 9】

I-222		4	1.71	454.0
I-223		4	1.92	426.0
I-224		4	1.86	406.0
I-225		4	1.97	398.0
I-226		4	1.97	433.9

10

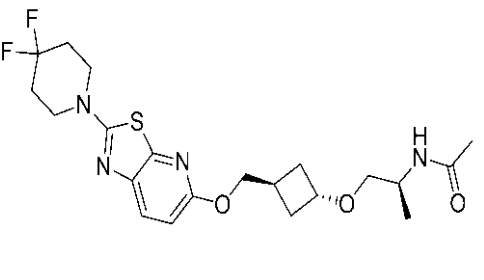
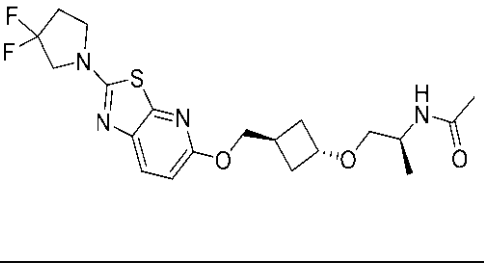
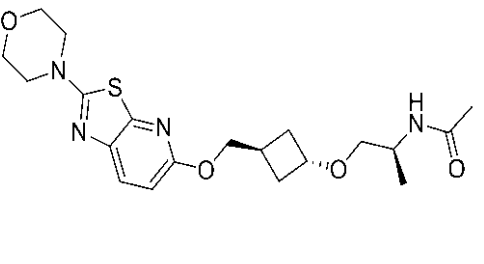
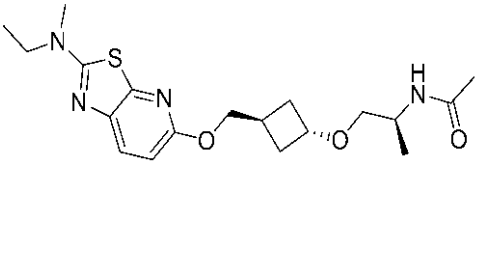
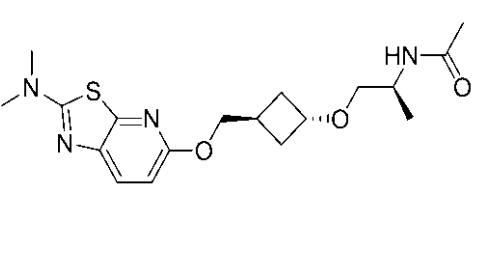
20

30

40

【 0 3 0 0 】

【表 4 0】

I-227		4	1.95	455.0
I-228		4	1.78	441.0
I-229		4	1.52	421.0
I-230		4	1.62	393.0
I-231		4	1.45	379.0

【 0 3 0 1 】

10

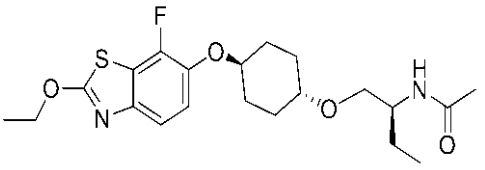
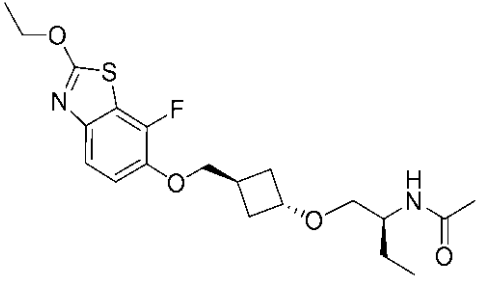
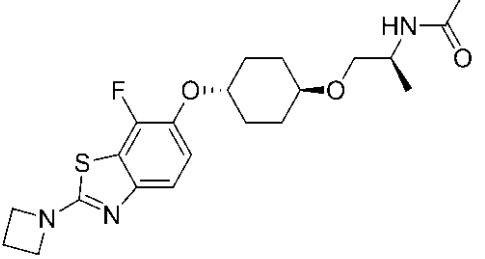
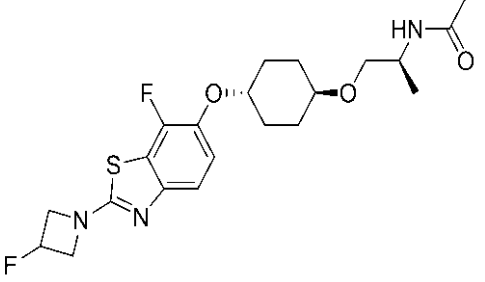
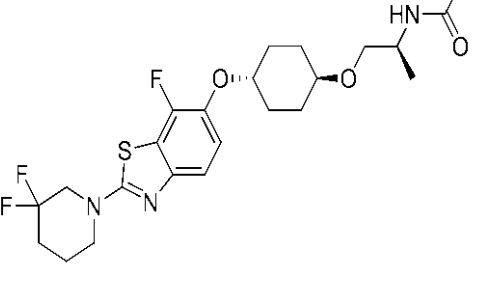
20

30

40



【表 4 1】

I-232		4	235	425.3
I-233		4	231	412.2
I-234		4	1.86	422.6
I-235		4	1.87	440.2
I-236		4	2.15	486.2

【 0 3 0 2 】

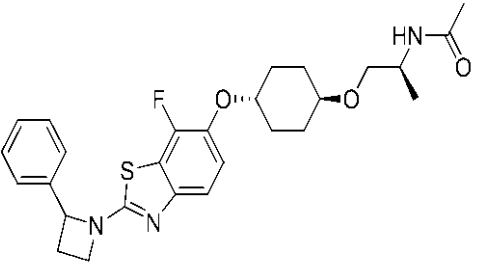
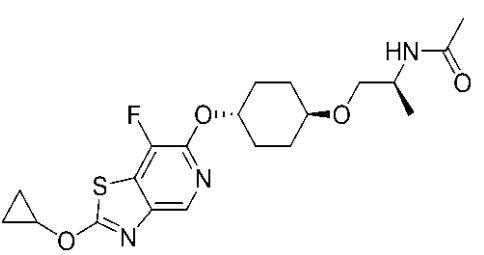
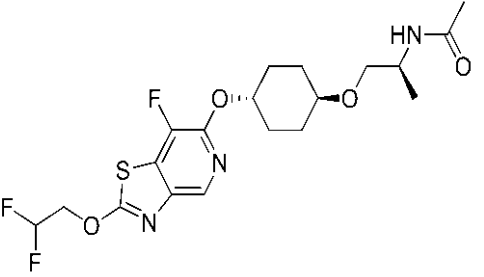
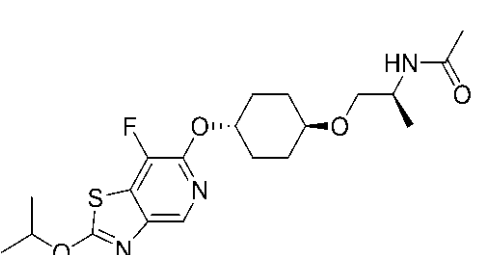
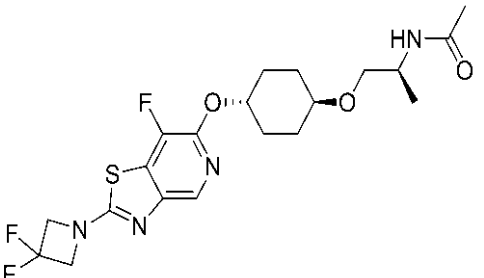
10

20

30

40

【表 4 2】

I-237		4	2.31	498.3
I-238		2	2.20	424.2
I-239		4	2.13	448.1
I-240		4	2.44	426.2
I-241		4	1.99	459.4

【 0 3 0 3 】

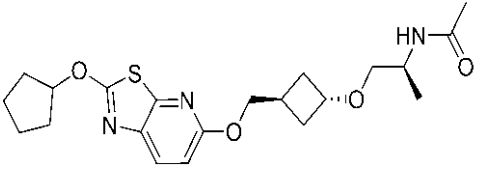
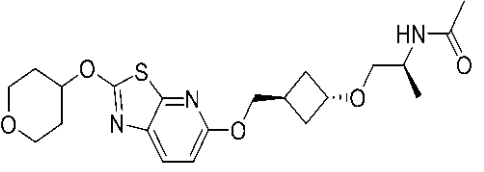
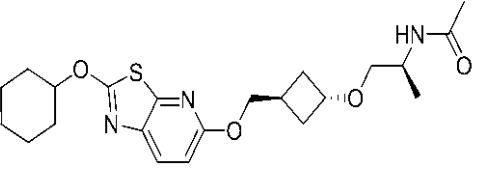
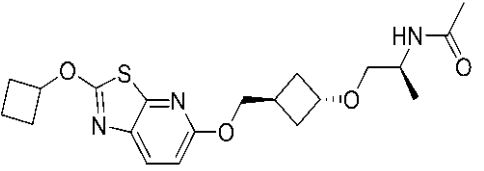
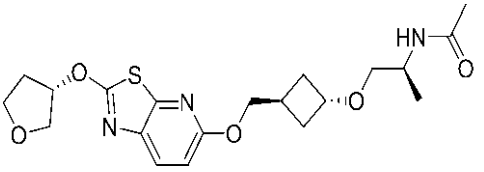
10

20

30

40

【表 4 3】

I-242		4	2.56	420.0
I-243		4	1.95	436.0
I-244		4	2.77	434.0
I-245		4	2.40	406.0
I-246		4	1.83	422.0

【 0 3 0 4 】

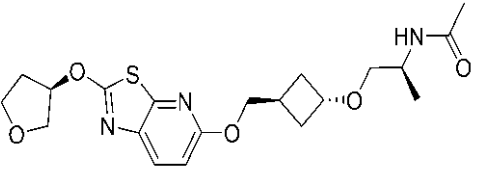
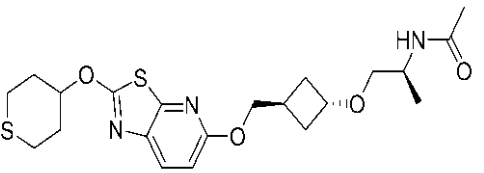
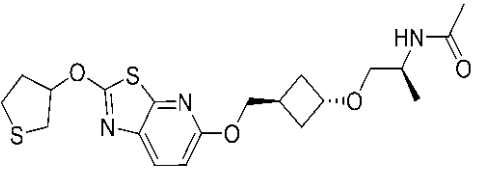
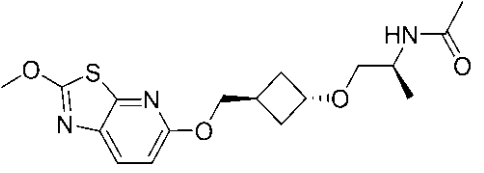
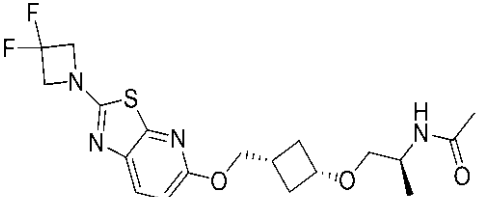
10

20

30

40

【表 4 4】

I-247		4	1.83	422.0
I-248		4	2.40	452.0
I-249		4	2.24	438.0
I-250		4	1.87	366.0
I-251		4	1.77	426.9

【 0 3 0 5 】

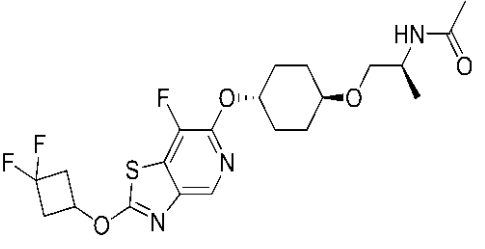
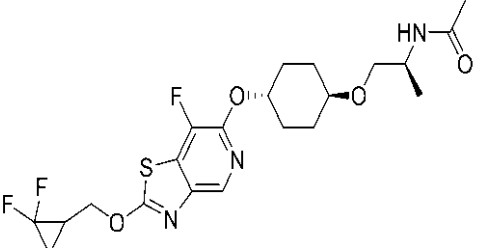
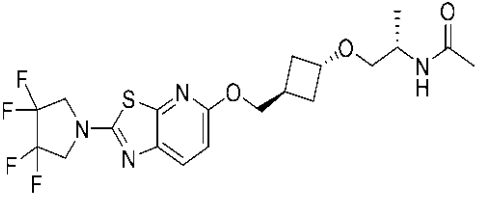
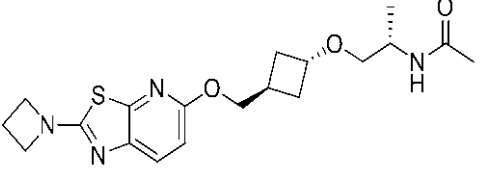
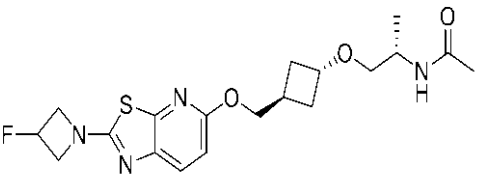
10

20

30

40

【表 4 5】

I-252		2	2.34	474.2
I-253		2	2.31	474.2
I-254		4	2.16	477.1
I-255		4	1.60	391.4
I-256		4	1.68	410.1

10

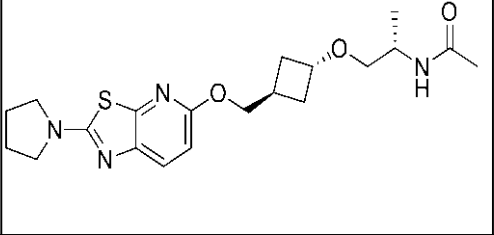
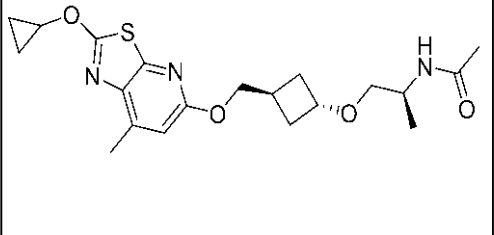
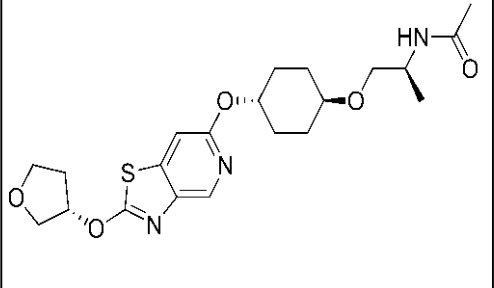
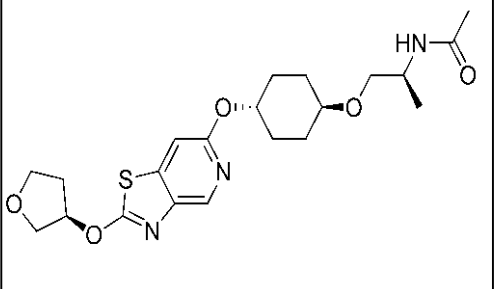
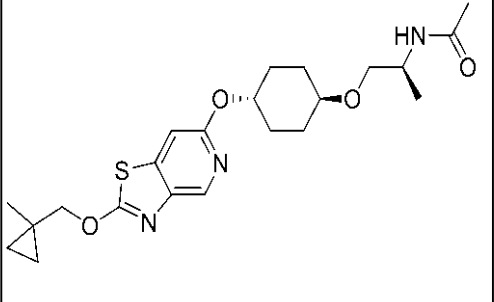
20

30

40

【 0 3 0 6 】

【表 4 6】

I-257		4	1.63	405.2
I-258		4	2.24	406.2
I-259		2	2.07	436.4
I-260		2	2.05	436.4
I-261		2	2.61	434.3

【 0 3 0 7 】

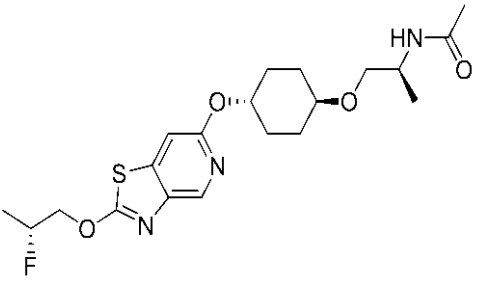
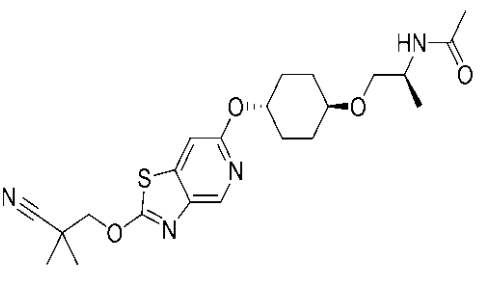
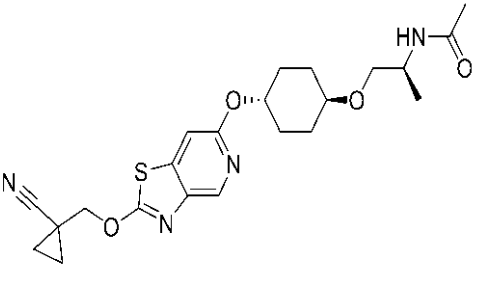
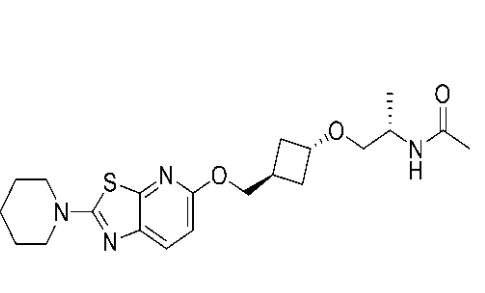
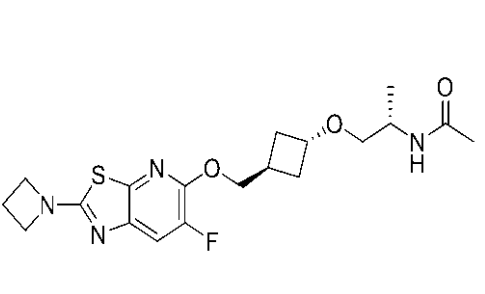
10

20

30

40

【表 4 7】

I-262		2	2.24	426.2
I-263		2	2.19	447.2
I-264		2	2.11	445.2
I-265		4	2.01	419.6
I-266		4	1.74	409.6

10

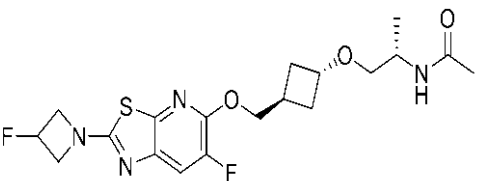
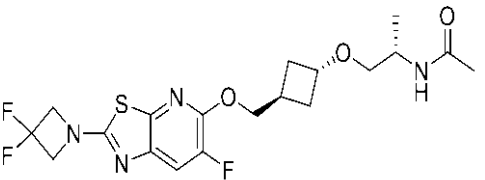
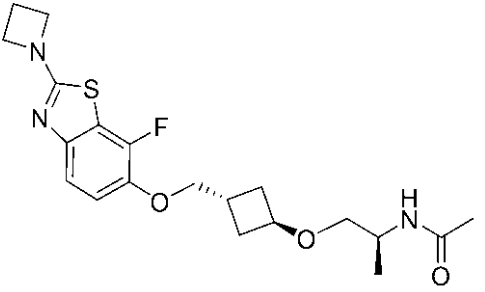
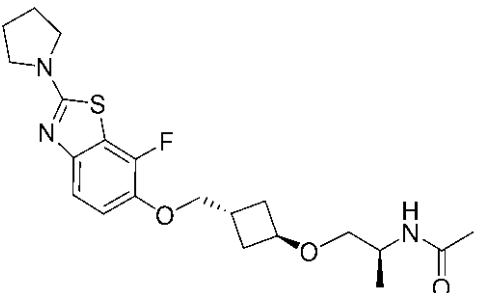
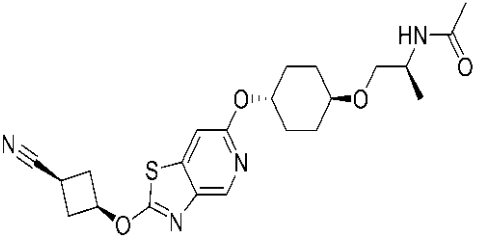
20

30

40

【 0 3 0 8 】

【表 4 8】

I-267		4	1.76	427.2
I-268		4	1.93	445.6
I-269		4	1.76	408.3
I-270		4	1.81	422.3
I-271		2	1.85	445.2

10

20

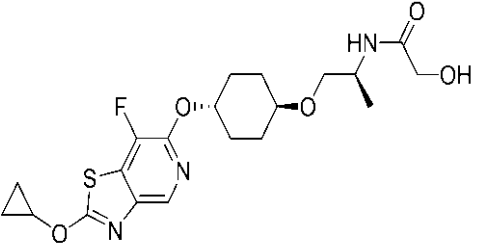
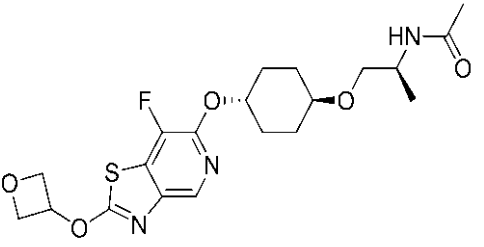
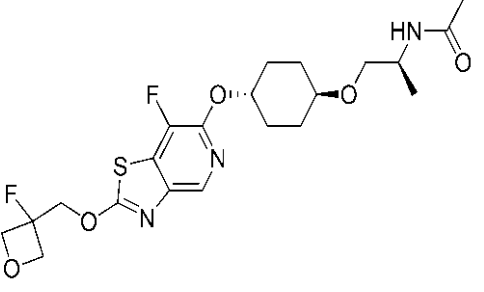
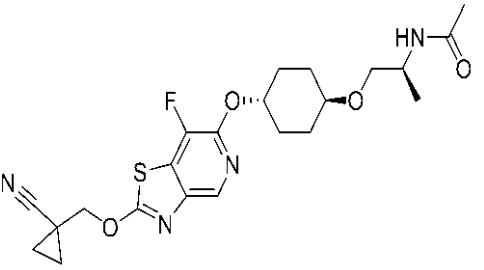
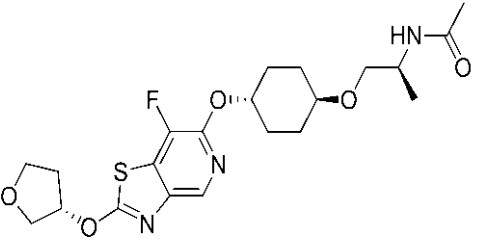
30

40

【 0 3 0 9 】



【表 4 9】

I-272		2	2.15	400.0
I-273		2	1.98	440.1
I-274		2	2.07	472.2
I-275		2	2.08	463.1
I-276		2	2.06	454.1

10

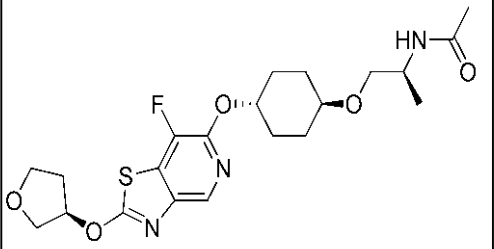
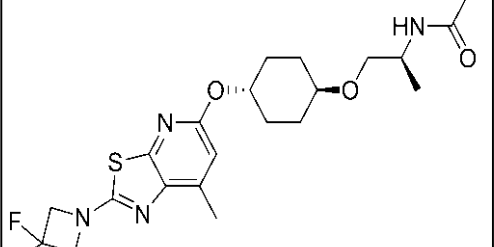
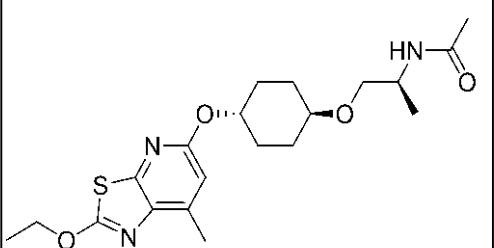
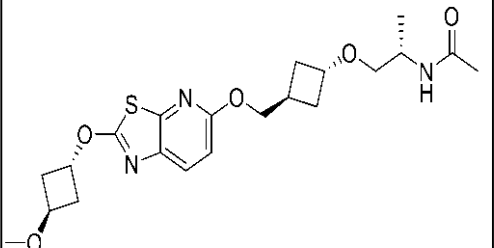
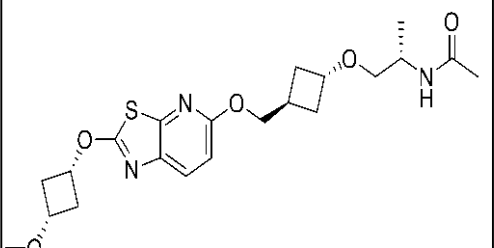
20

30

40

【 0 3 1 0 】

【表 5 0】

I-277		2	207	454.1
I-278		2	219	455.1
I-279		2	241	408.2
I-280		4	208	436.1
I-281		4	206	436.1

10

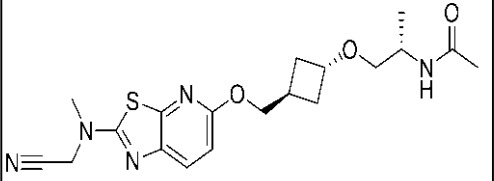
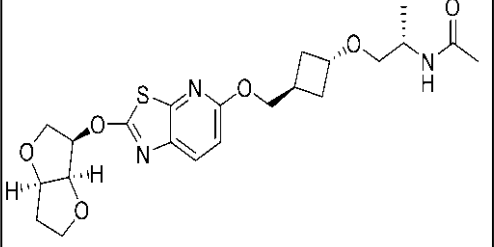
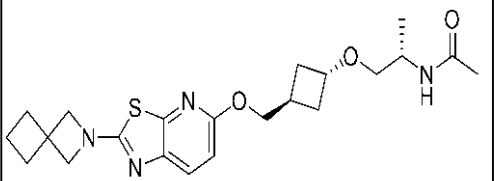
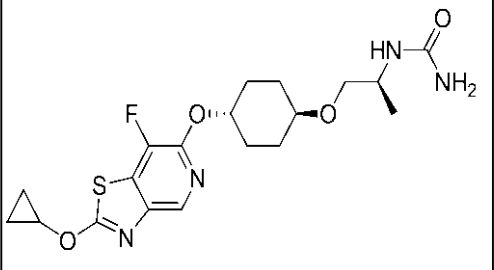
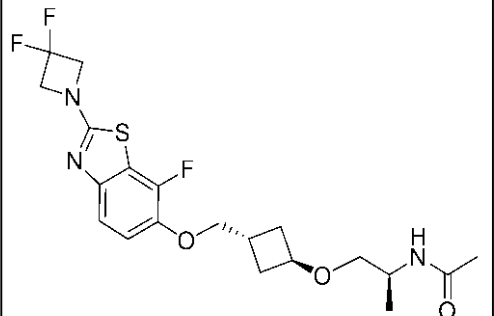
20

30

40

【 0 3 1 1 】

【表 5 1】

I-282		4	1.67	404.1
I-283		4	1.69	464.2
I-284		4	2.06	431.4
I-285		2	2.05	425.4
I-286		4	1.99	444.3

10

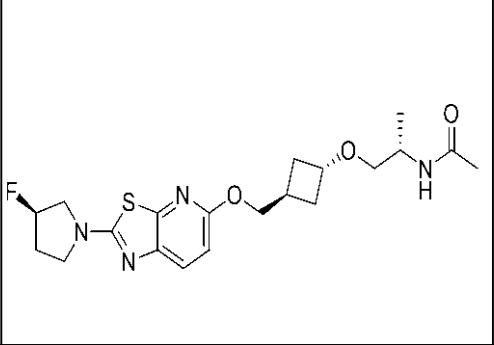
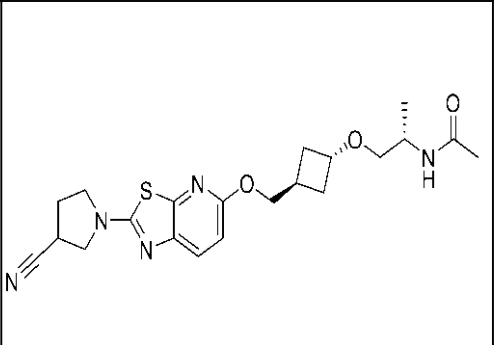
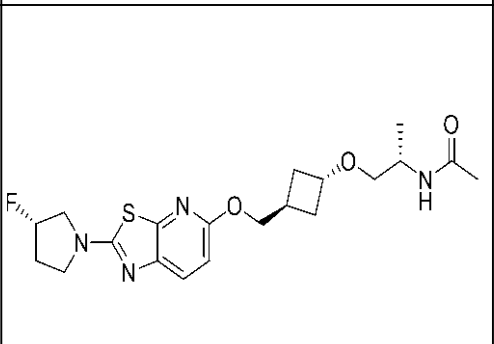
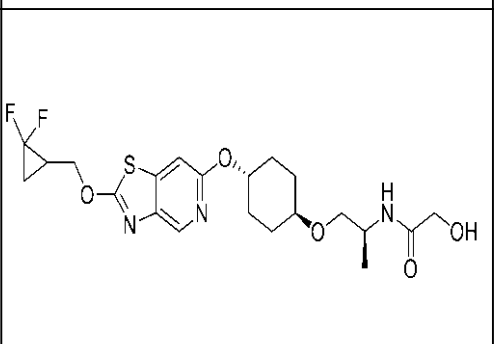
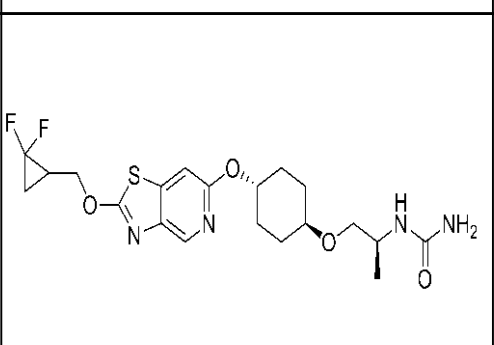
20

30

40

【 0 3 1 2 】

【表 5 2】

I-287		4	1.68	423.1
I-288		4	1.60	430.1
I-289		4	1.68	423.1
I-290		2	2.02	472.6
I-291		2	2.10	457.2

10

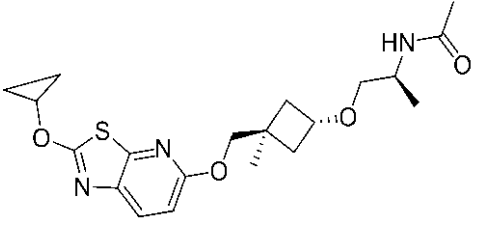
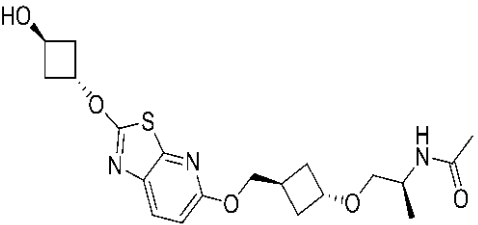
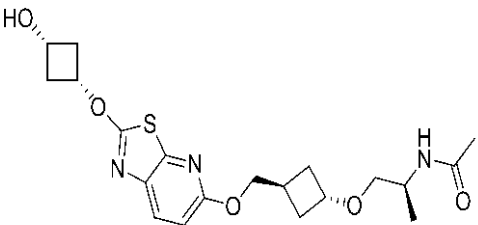
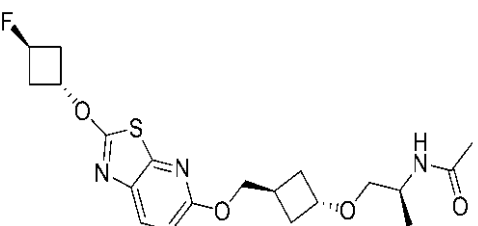
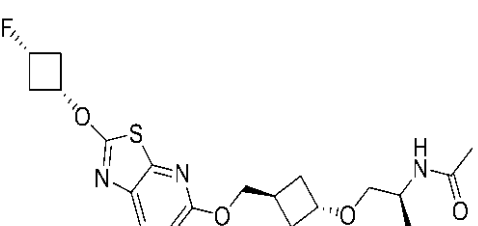
20

30

40

【 0 3 1 3 】

【表 5 3】

I-292		5	2.20	406.1
I-293		4	1.53	421.9
I-294		4	1.52	422.0
I-295		4	2.10	423.9
I-296		4	2.10	423.9

【 0 3 1 4 】

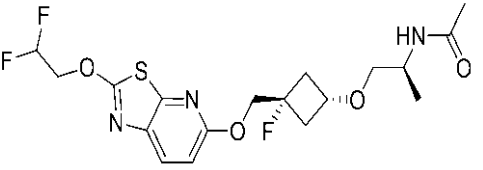
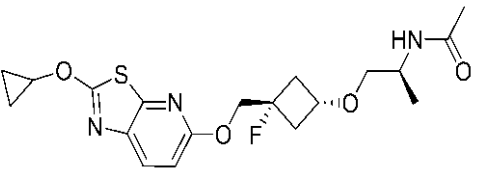
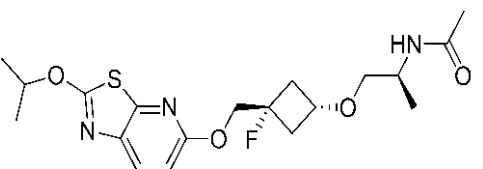
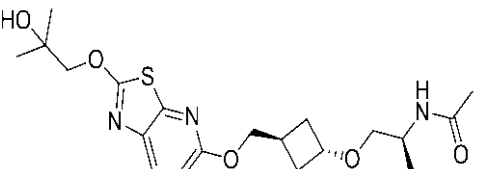
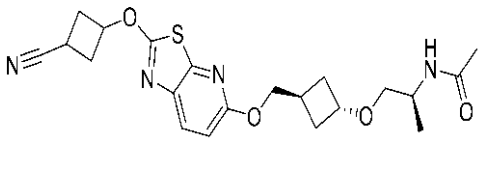
10

20

30

40

【表 5 4】

I-297		4	1.97	434.2
I-298		4	1.86	410.0
I-299		4	2.11	412.0
I-300		4	1.61	424.2
I-301		4	1.87	431.2

【 0 3 1 5 】

10

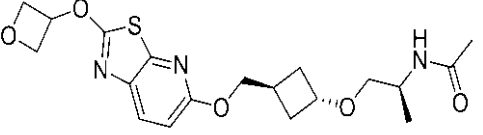
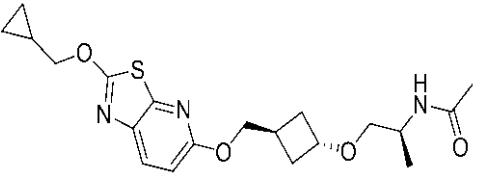
20

30

40



【表 5 6】

I-307		4	1.69	408.0
I-308		4	2.24	406.0

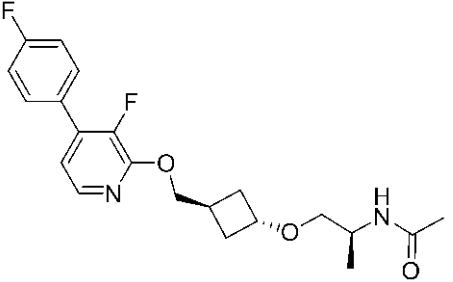
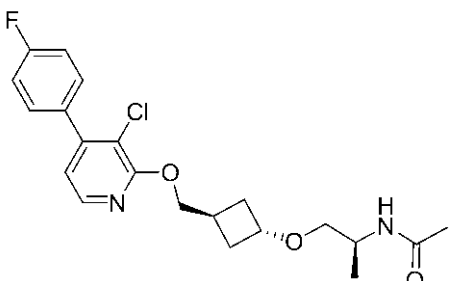
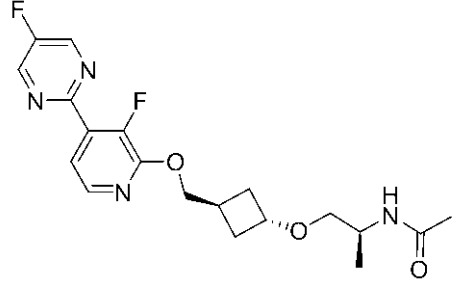
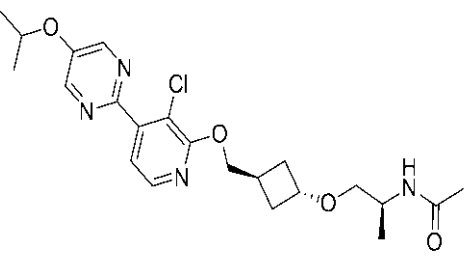
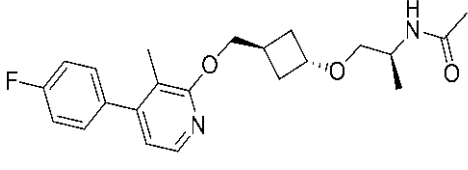
【 0 3 1 7 】

10

20



【表 5 7】

I-309		2	2.10	391.1
I-310		4	2.32	407.3
I-311		2	1.70	393.2
I-312		2	1.96	449.0
I-313		2	2.19	387.0

10

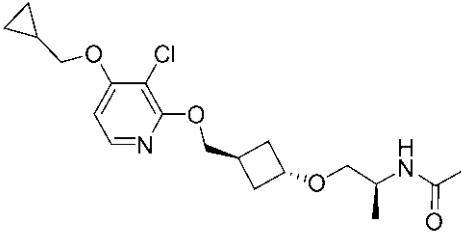
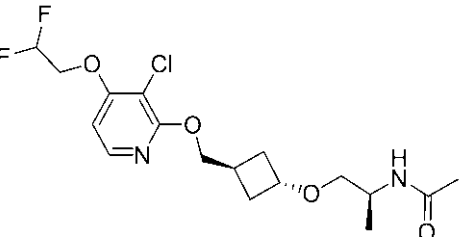
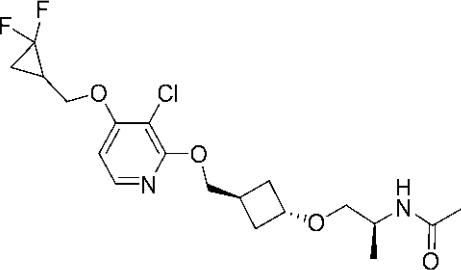
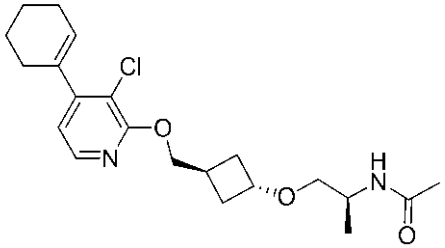
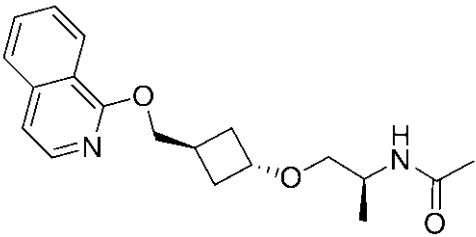
20

30

40

【 0 3 1 8 】

【表 5 8】

I-314		2	2.00	383.2
I-315		2	1.77	393.2
I-316		2	1.90	419.0
I-317		2	2.49	393.1
I-318		2	1.87	392.5

10

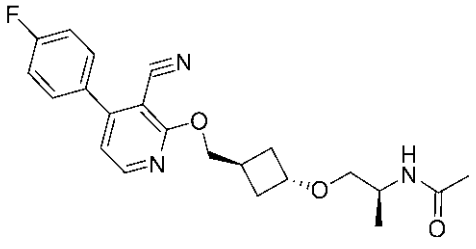
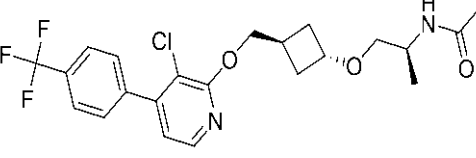
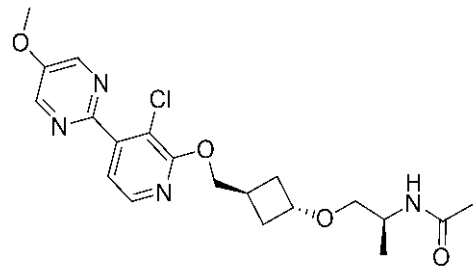
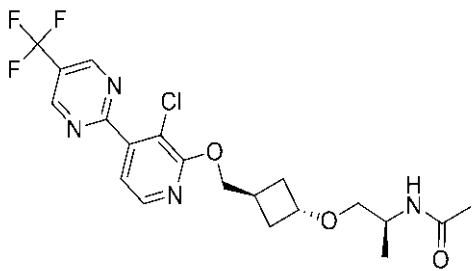
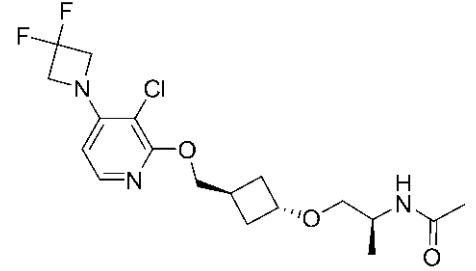
20

30

40

【 0 3 1 9 】

【表 5 9】

I-319		2	1.95	398.1
I-320		4	2.63	457.0
I-321		2	1.64	421.1
I-322		2	2.03	459.2
I-323		2	1.83	404.1

【 0 3 2 0 】

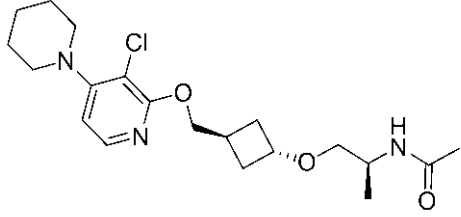
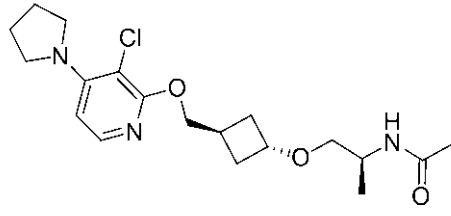
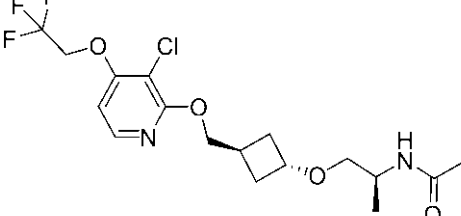
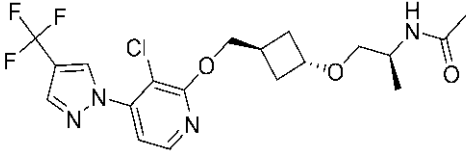
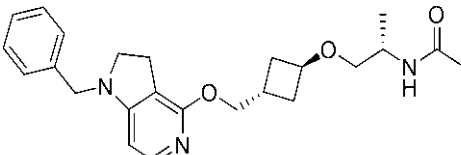
10

20

30

40

【表 6 0】

I-324		2	2.25	396.3
I-325		2	1.74	382.5
I-326		2	1.89	411.1
I-327		2	2.09	447.0
I-328		2	1.24	410.2

【 0 3 2 1 】

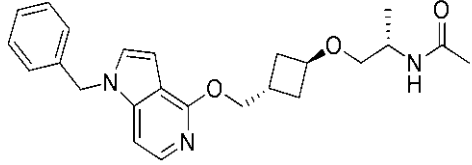
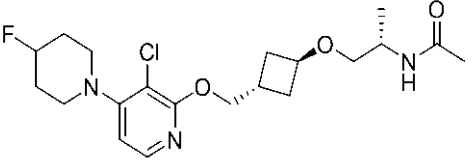
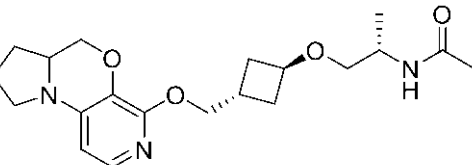
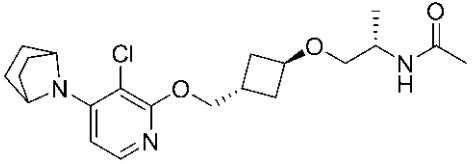
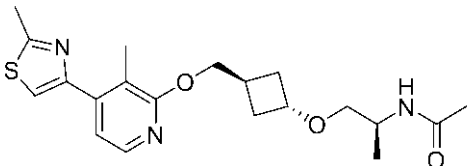
10

20

30

40

【表 6 1】

I-329		2	1.37	408.3
I-330		2	2.00	414.2
I-331		2	0.94	376.4
I-332		2	2.13	408.4
I-333		2	1.80	390.0

【 0 3 2 2 】

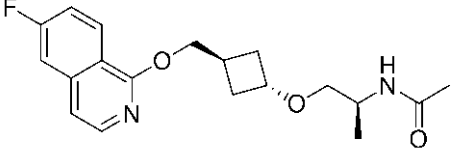
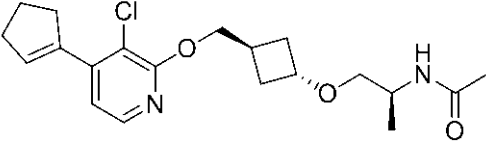
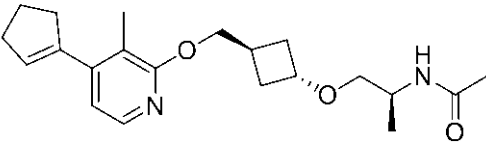
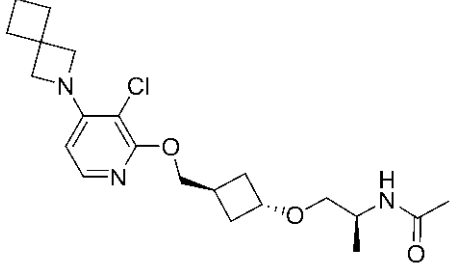
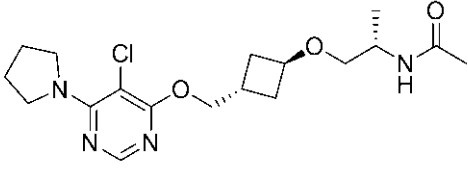
10

20

30

40

【表 6 2】

I-334		4	2.01	347.0
I-335		2	2.36	379.0
I-336		2	2.30	359.0
I-337		2	2.08	408.0
I-338		2	2.21	383.2

【 0 3 2 3 】

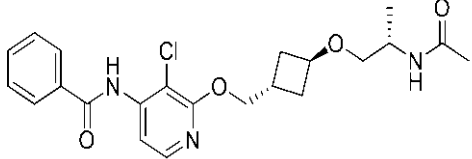
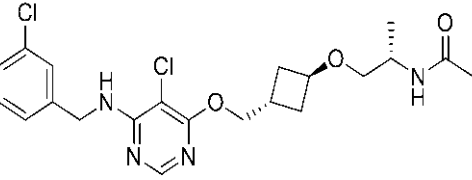
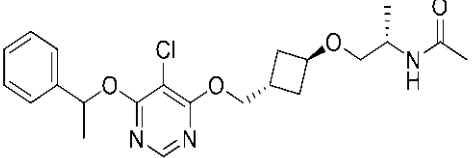
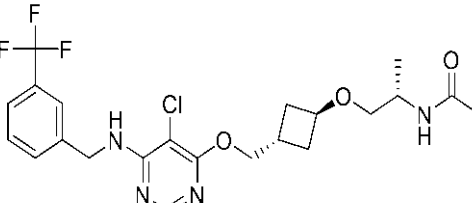
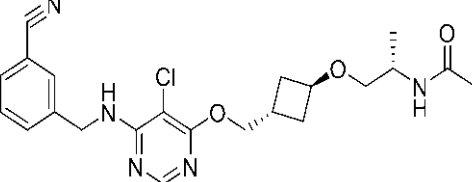
10

20

30

40

【表 6 3】

I-339		2	2.00	432.2
I-340		2	2.18	453.2
I-341		2	2.36	434.1
I-342		2	2.23	487.2
I-343		2	1.86	444.3

【 0 3 2 4 】

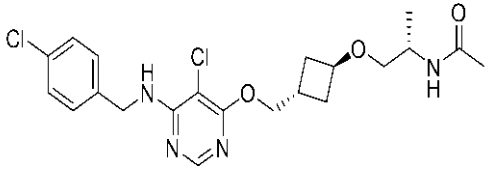
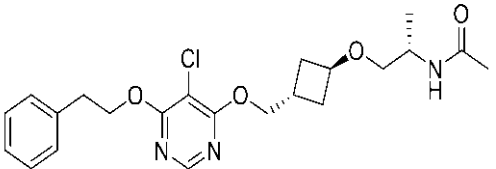
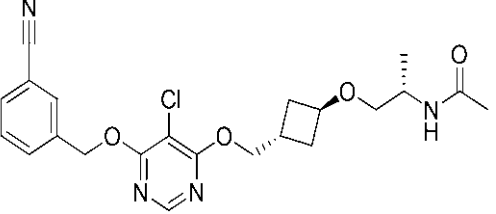
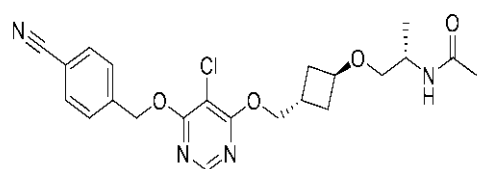
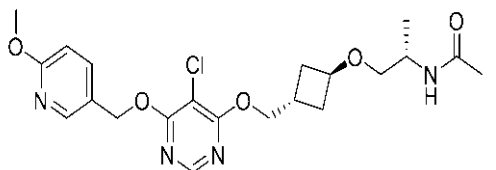
10

20

30

40

【表 6 4】

I-344		2	2.20	453.2
I-345		2	2.33	434.4
I-346		2	2.06	445.2
I-347		2	2.04	445.2
I-348		2	2.00	451.2

【 0 3 2 5 】

10

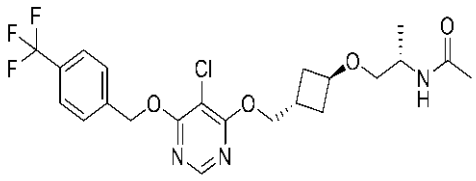
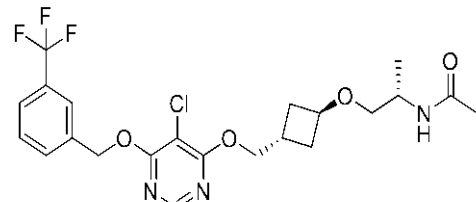
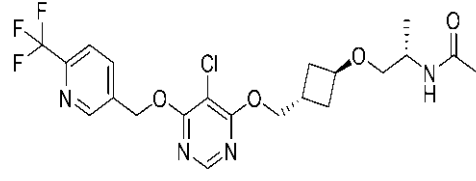
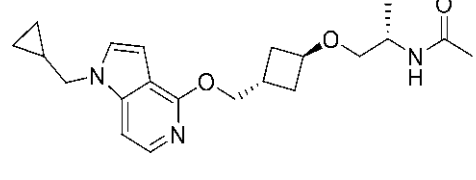
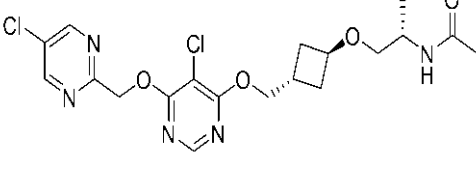
20

30

40



【表 6 5】

I-349		2	2.44	488.2
I-350		2	2.43	488.2
I-351		2	2.12	489.2
I-352		2	1.18	372.2
I-353		2	1.89	456.2

10

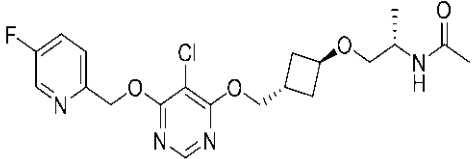
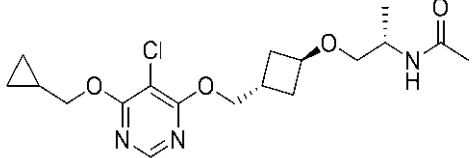
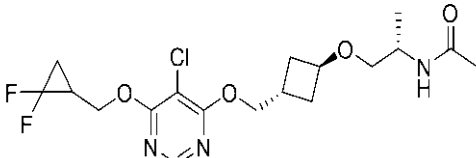
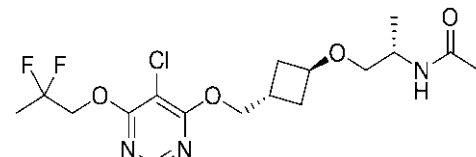
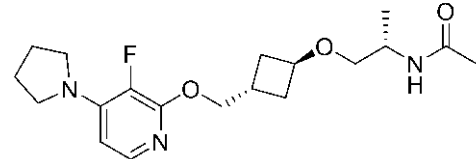
20

30

40

【 0 3 2 6 】

【表 6 6】

I-354		2	1.92	439.2
I-355		2	2.38	384.2
I-356		3	2.09	420.1
I-357		3	2.05	408.1
I-358		2	1.47	366.2

【 0 3 2 7 】

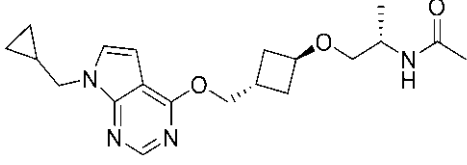
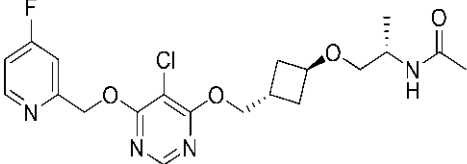
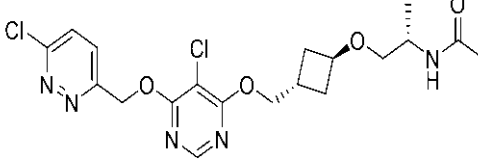
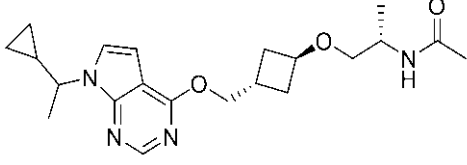
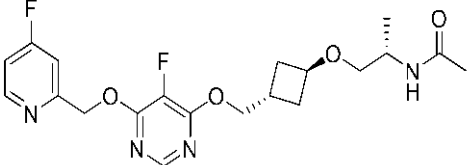
10

20

30

40

【表 6 7】

I-359		2	1.77	373.2
I-360		2	1.87	439.2
I-361		2	1.75	456.3
I-362		2	1.90	387.2
I-363		2	1.76	423.4

【 0 3 2 8 】

10

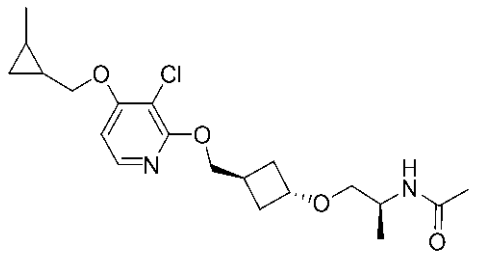
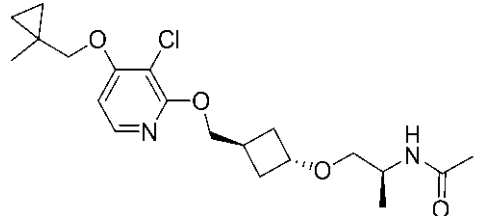
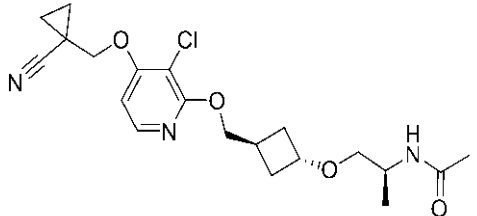
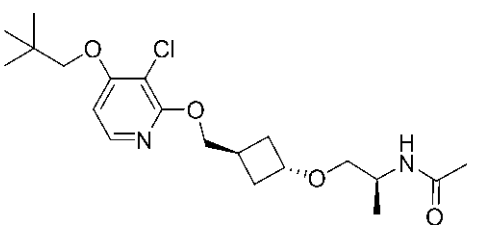
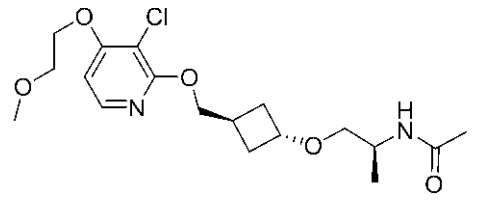
20

30

40



【表 6 9】

I-369		2	2.15	397.0
I-370		2	2.16	397.0
I-371		2	1.69	408.2
I-372		2	2.37	399.2
I-373		2	1.66	387.5

【 0 3 3 0 】

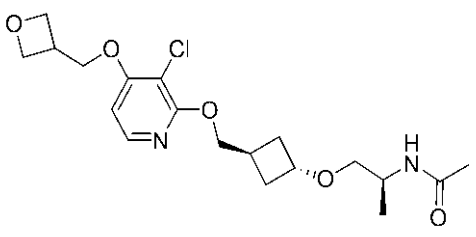
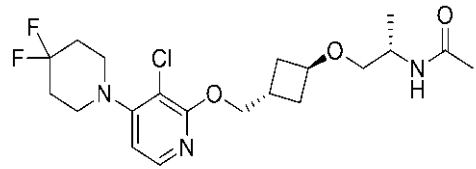
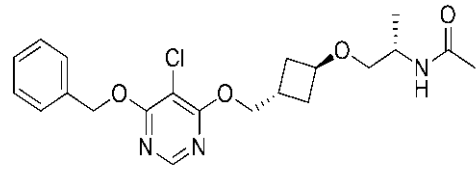
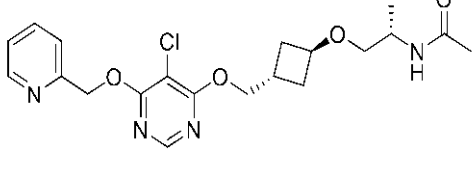
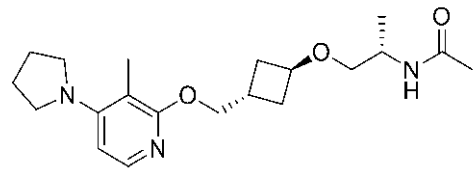
10

20

30

40

【表 7 0】

I-374		2	1.55	399.2
I-375		2	2.14	432.1
I-376		2	2.29	420.1
I-377		2	1.75	421.1
I-378		2	1.09	362.2

【 0 3 3 1 】

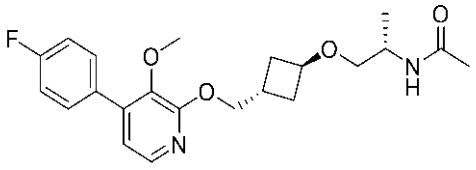
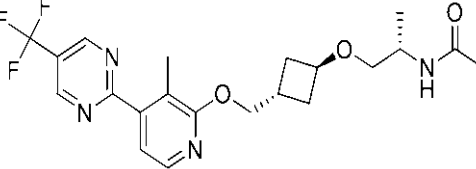
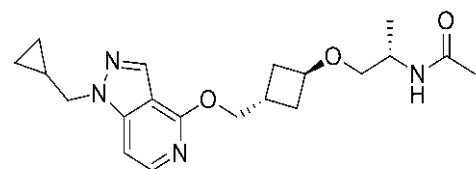
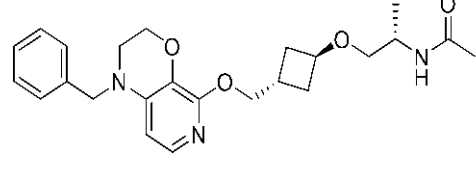
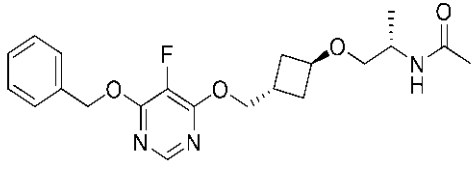
10

20

30

40

【表 7 1】

I-379		2	2.15	403.2
I-380		3	2.12	439.1
I-381		3	1.73	373.1
I-382		2	1.26	426.3
I-383		3	2.18	404.1

10

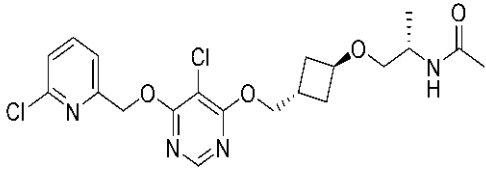
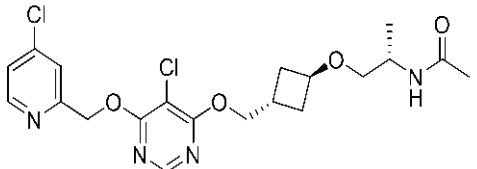
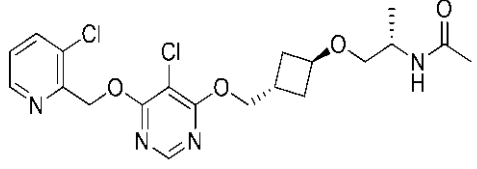
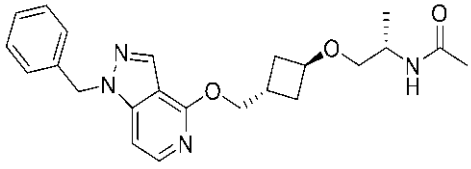
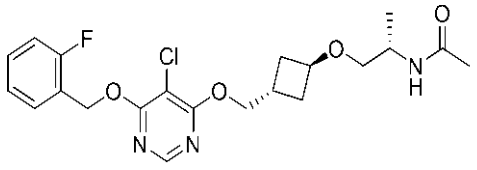
20

30

40

【 0 3 3 2 】

【表 7 2】

I-384		3	2.13	455.0
I-385		3	2.09	455.0
I-386		2	1.99	455.4
I-387		3	1.90	409.1
I-388		3	2.29	438.0

10

20

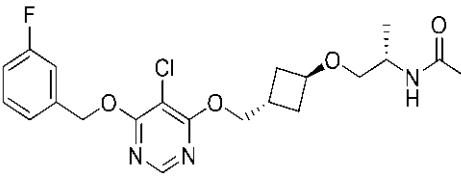
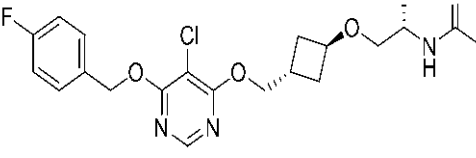
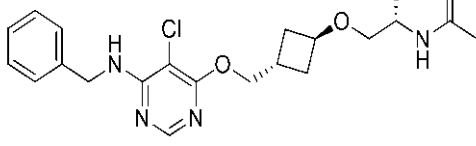
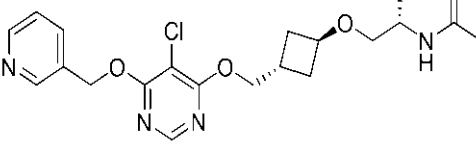
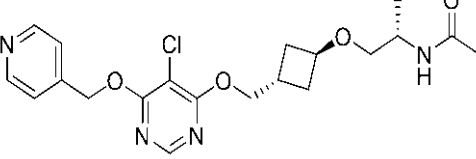
30

40

【 0 3 3 3 】



【表 7 3】

I-389		3	2.29	438.0
I-390		3	2.28	438.0
I-391		2	2.02	419.2
I-392		3	1.49	421.0
I-393		3	1.39	421.0

【 0 3 3 4 】

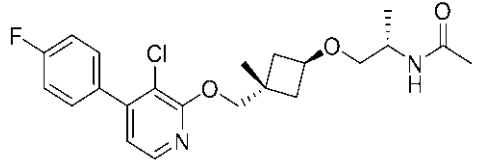
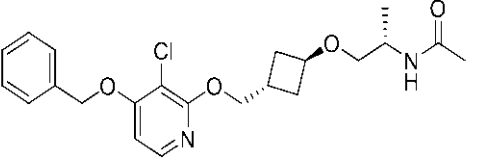
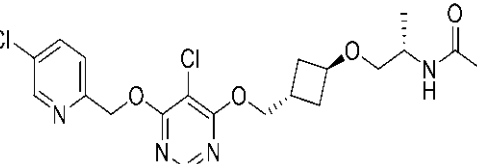
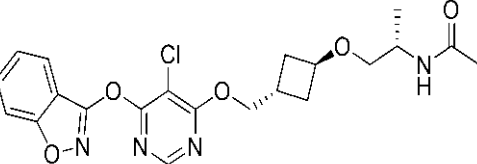
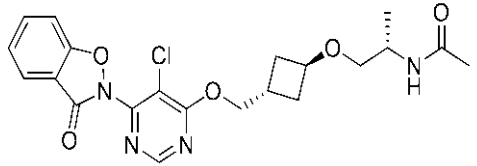
10

20

30

40

【表 7 4】

I-394		3	2.40	421.1
I-395		3	2.21	419.1
I-396		3	2.14	455.0
I-397		2	2.10	447.2
I-398		2	1.78	447.1

【 0 3 3 5 】

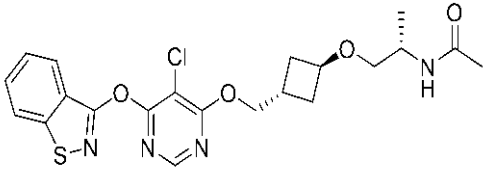
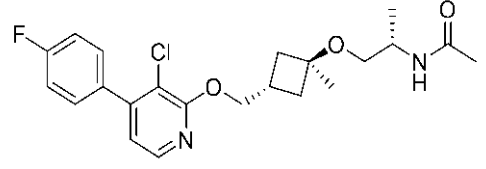
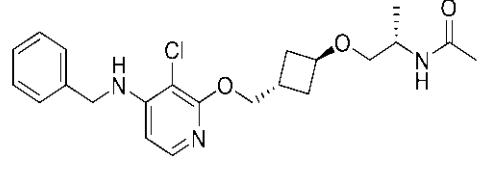
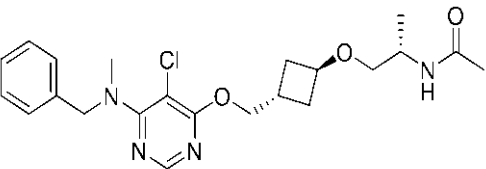
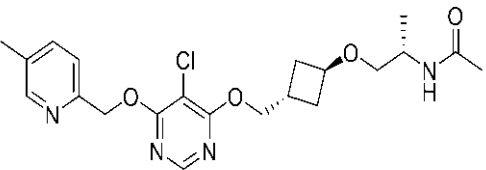
10

20

30

40

【表 7 5】

I-399		2	2.16	463.2
I-400		2	2.34	421.3
I-401		2	1.94	418.4
I-402		2	2.27	433.3
I-403		2	1.69	435.2

【 0 3 3 6 】

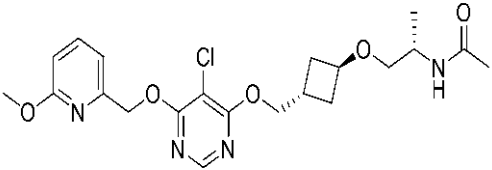
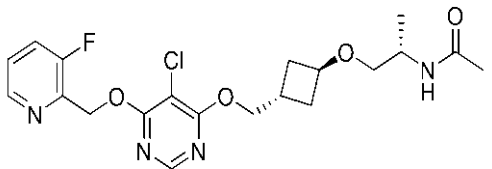
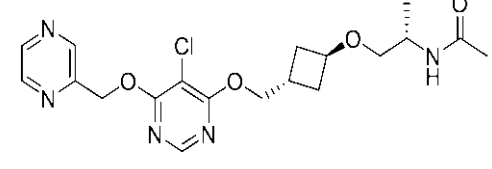
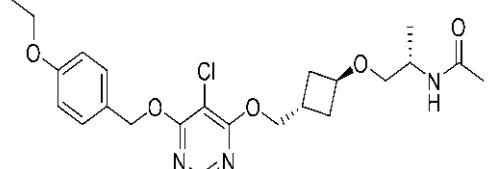
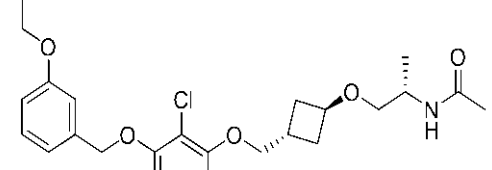
10

20

30

40

【表 7 6】

I-404		2	2.16	451.3
I-405		2	1.83	439.1
I-406		2	1.61	422.4
I-407		2	2.34	464.2
I-408		2	2.35	464.2

10

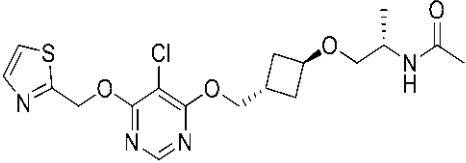
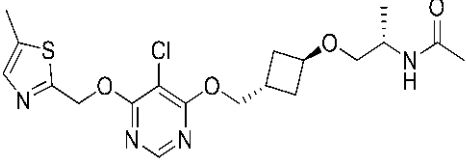
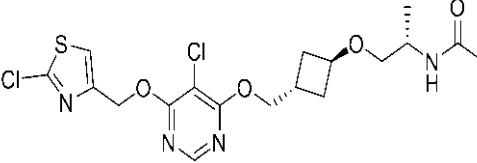
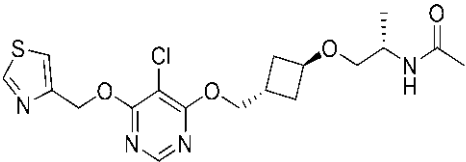
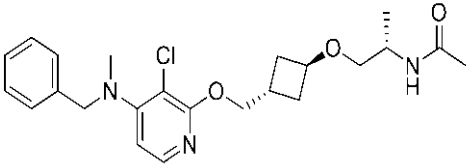
20

30

40

【 0 3 3 7 】

【表 77】

I-409		2	1.79	427.3
I-410		2	1.92	441.3
I-411		2	2.09	463.0
I-412		2	1.74	427.3
I-413		2	2.27	432.4

10

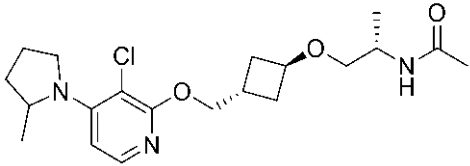
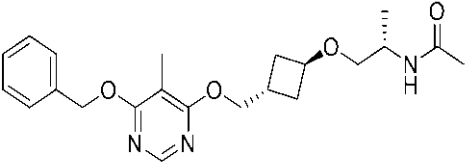
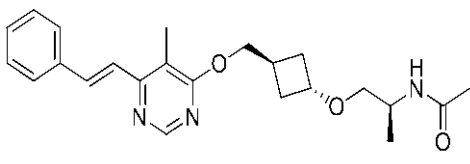
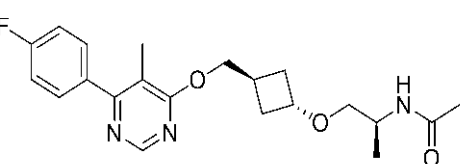
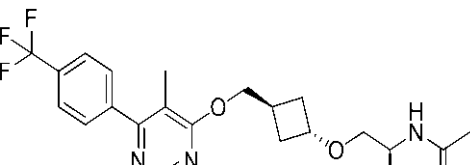
20

30

40

【 0 3 3 8 】

【表 7 8】

I-414		2	1.97	396.2
I-415		3	2.28	400.1
I-416		2	2.07	396.0
I-417		2	1.84	388.0
I-418		3	2.28	438.0

10

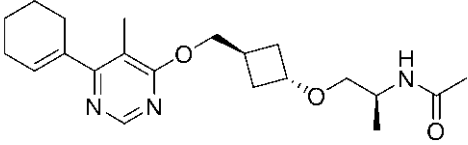
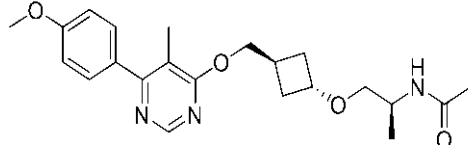
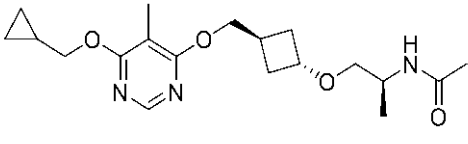
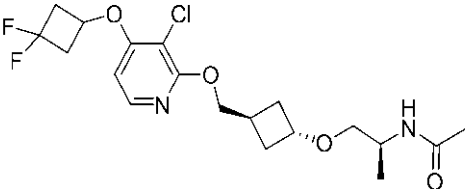
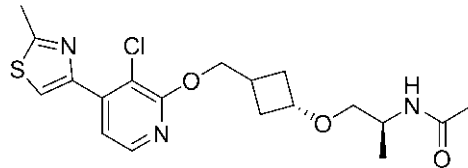
20

30

40

【 0 3 3 9 】

【表 7 9】

I-419		3	1.90	374.0
I-420		3	1.81	400.0
I-421		4	2.18	364.0
I-422		4	2.03	419.3
I-423		2	1.94	410.0

【 0 3 4 0 】

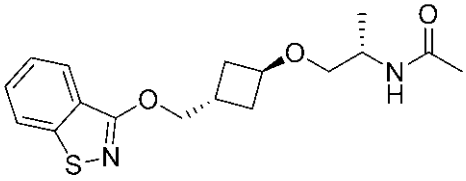
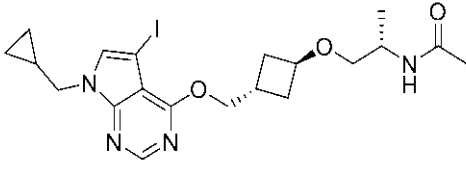
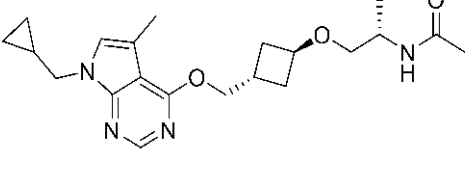
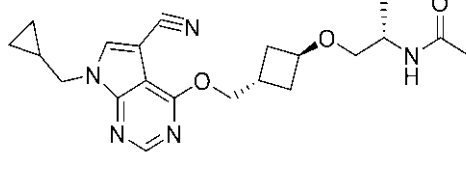
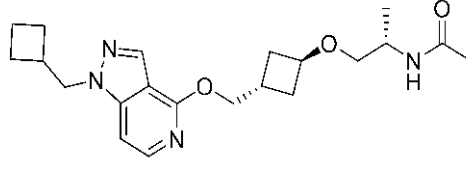
10

20

30

40

【表 80】

I-424		2	1.96	335.1
I-425		2	2.07	499.2
I-426		2	1.92	387.2
I-427		2	1.78	398.2
I-428		2	1.82	387.2

10

20

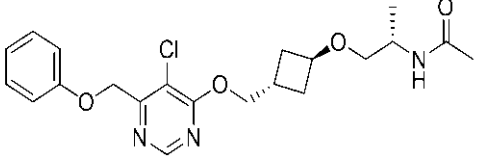
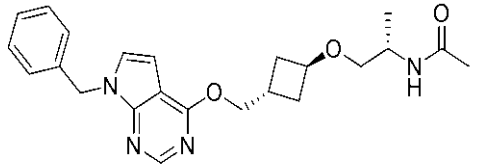
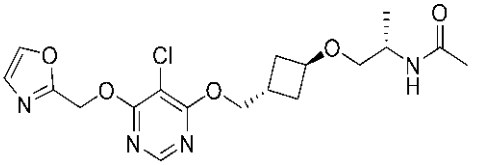
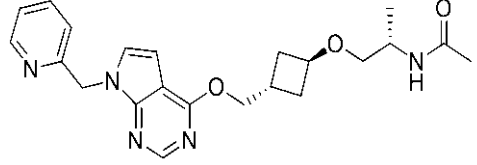
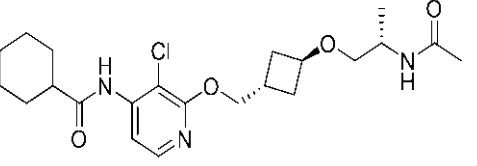
30

40

【 0 3 4 1 】



【表 8 1】

I-429		2	1.98	420.2
I-430		2	1.92	409.2
I-431		2	1.68	411.1
I-432		2	1.38	410.2
I-433		2	2.20	438.3

10

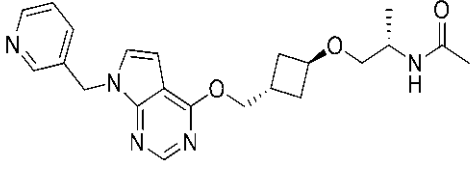
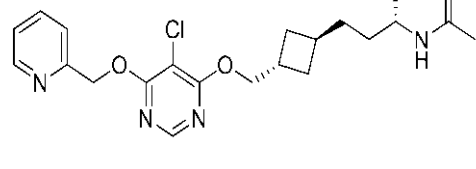
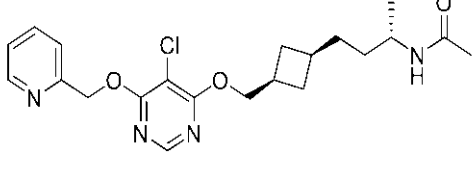
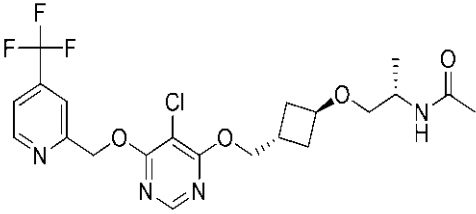
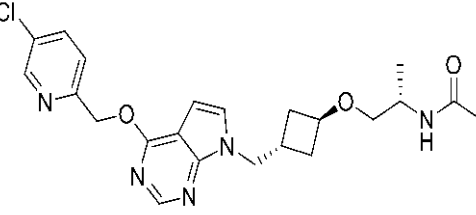
20

30

40

【 0 3 4 2 】

【表 8 2】

I-434		2	1.08	410.3
I-435		2	1.95	419.2
I-436		2	1.95	419.2
I-437		2	2.15	489.4
I-438		2	1.83	444.2

【 0 3 4 3 】

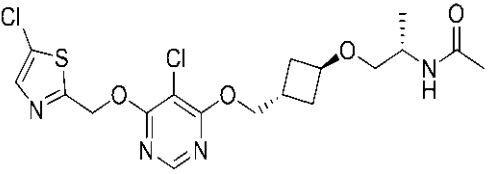
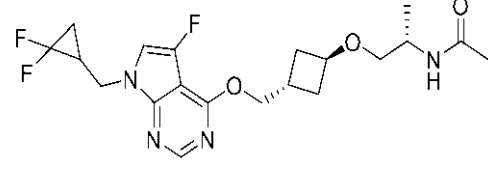
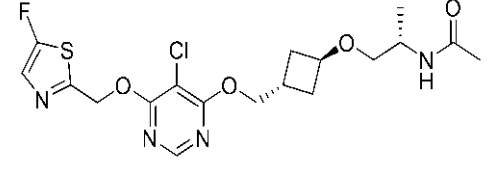
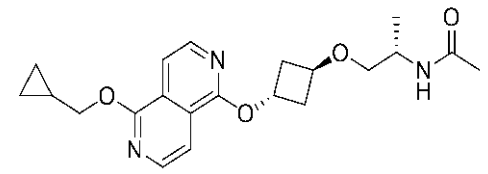
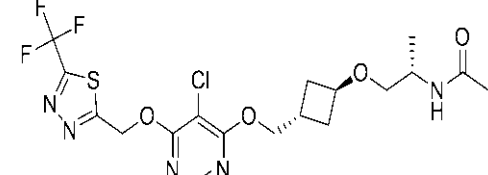
10

20

30

40

【表 8 3】

I-439		2	2.20	461.0
I-440		2	1.87	427.2
I-441		2	2.02	445.1
I-442		2	2.23	386.2
I-443		2	2.10	496.3

【 0 3 4 4 】

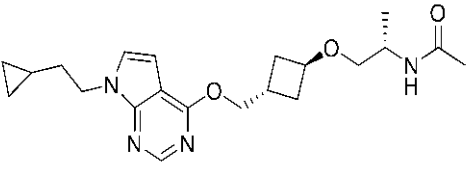
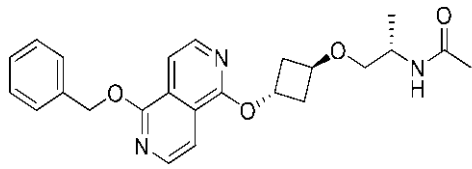
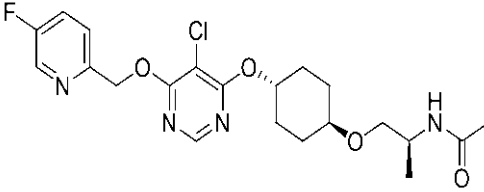
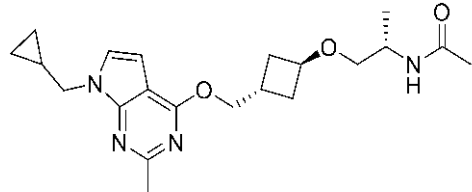
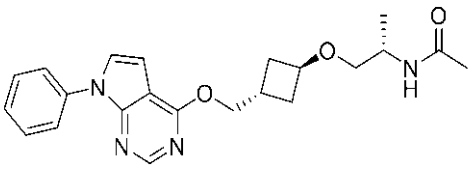
10

20

30

40

【表 8 4】

I-444		2	1.86	387.0
I-445		2	2.36	422.2
I-446		2	2.04	453.2
I-447		2	1.88	387.2
I-448		2	1.93	395.2

【 0 3 4 5 】

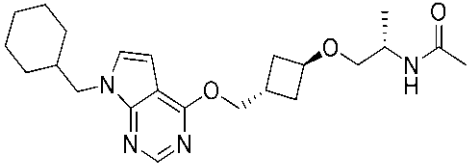
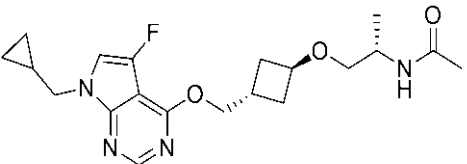
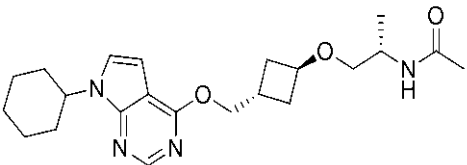
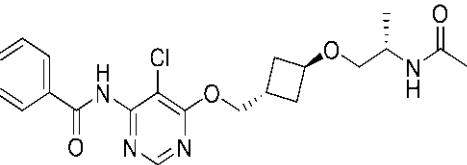
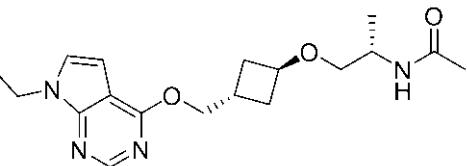
10

20

30

40

【表 8 5】

I-449		2	2.25	415.3
I-450		2	1.88	391.2
I-451		2	2.10	401.2
I-452		2	1.61	433.2
I-453		2	1.54	347.4

【 0 3 4 6 】

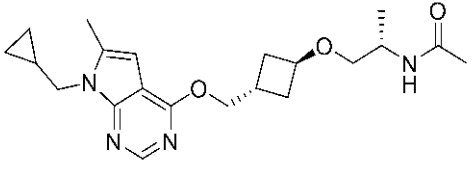
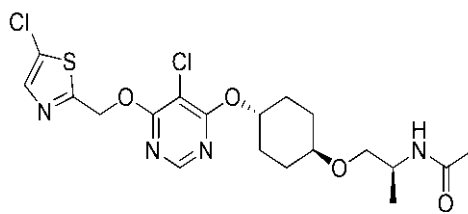
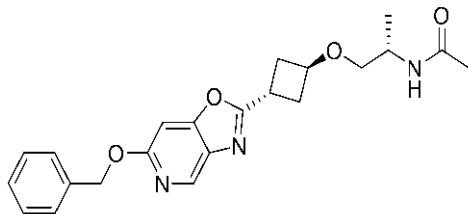
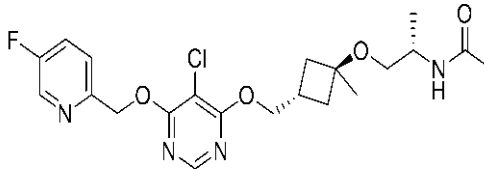
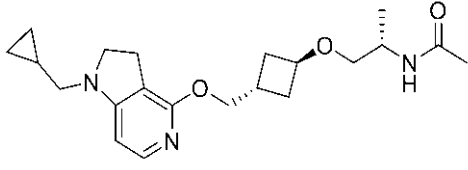
10

20

30

40

【表 8 6】

I-454		2	1.88	387.4
I-455		2	2.32	475.2
I-456		2	1.98	396.2
I-457		2	2.04	453.2
I-458		2	1.10	374.3

【 0 3 4 7 】

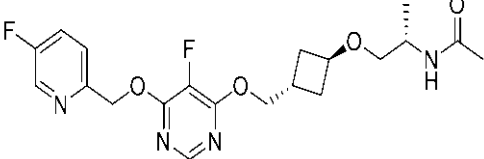
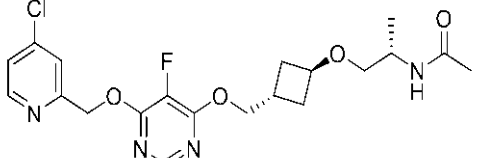
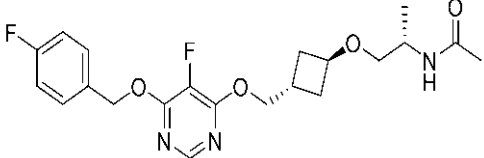
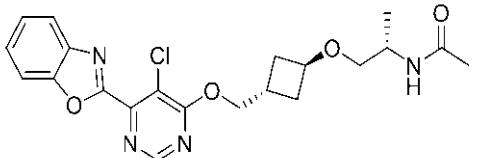
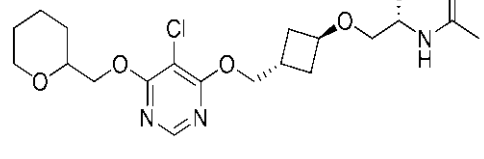
10

20

30

40

【表 8 7】

I-459		2	1.81	423.2
I-460		2	1.92	439.3
I-461		2	2.14	422.2
I-462		2	1.90	431.3
I-463		2	2.04	428.2

【 0 3 4 8 】

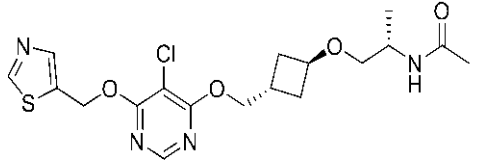
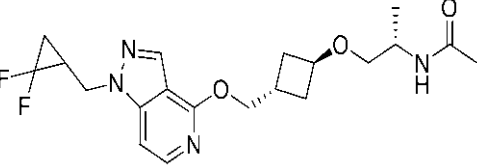
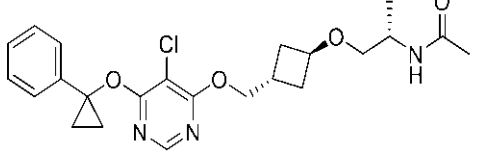
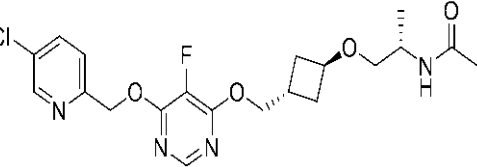
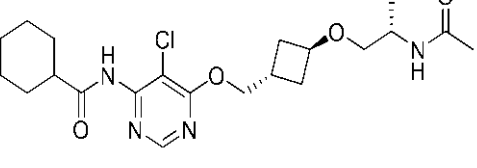
10

20

30

40

【表 8 8】

I-464		2	1.73	427.1
I-465		2	1.64	409.2
I-466		2	2.30	446.4
I-467		2	1.97	439.2
I-468		4	1.83	439.0

【 0 3 4 9 】

10

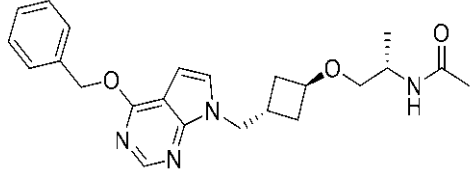
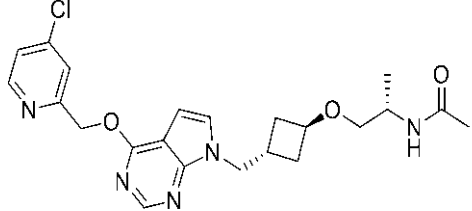
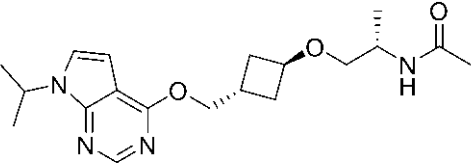
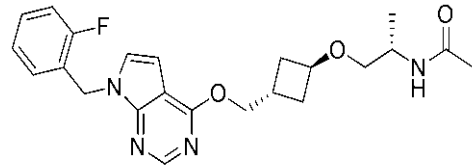
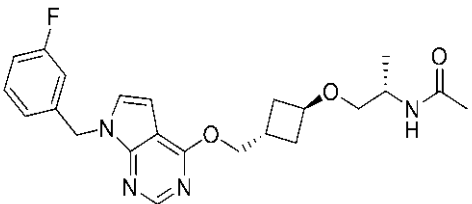
20

30

40



【表 8 9】

I-469		2	1.98	409.2
I-470		2	1.79	444.3
I-471		2	1.72	361.2
I-472		2	1.99	427.2
I-473		2	1.97	427.2

【 0 3 5 0 】

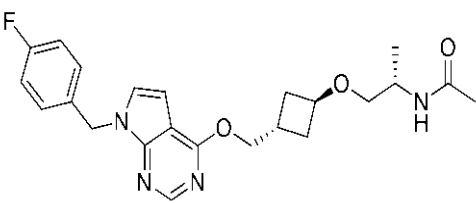
10

20

30

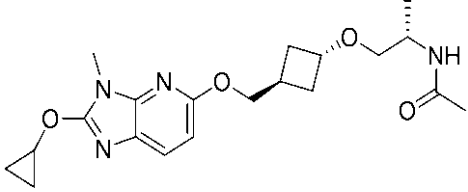
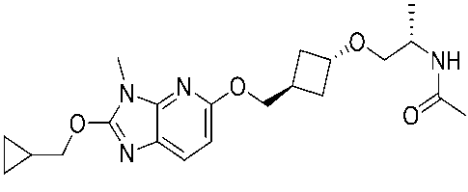
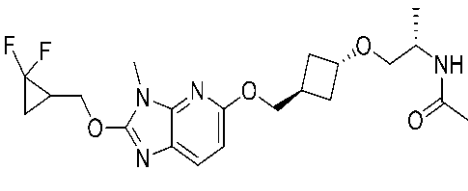
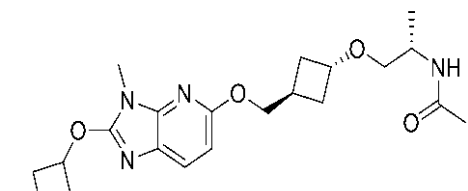
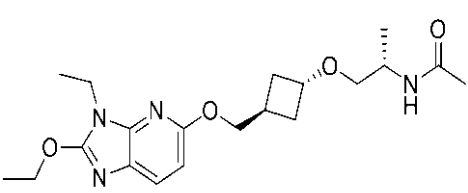
40

【表 9 0】

<b>I-474</b>		<b>2</b>	<b>1.97</b>	<b>427.2</b>
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------	-------------	--------------

【 0 3 5 1 】

【表 9 1】

I-475		4	1.60	389.2
I-476		4	1.83	403.2
I-477		4	1.90	439.4
I-478		4	1.92	439.4
I-479		4	1.72	391.1

【 0 3 5 2 】

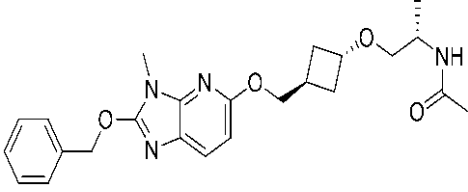
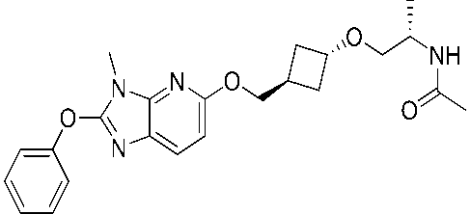
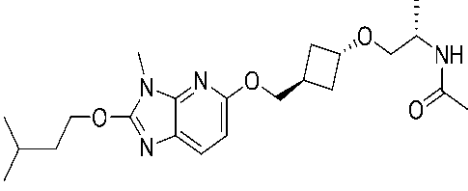
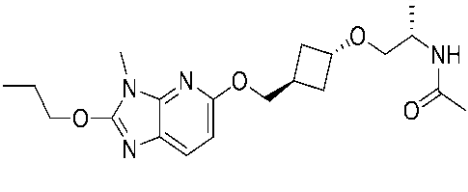
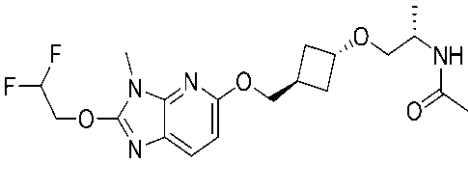
10

20

30

40

【表 9 2】

I-480		4	2.07	439.2
I-481		4	1.98	425.2
I-482		4	2.18	419.4
I-483		4	1.79	391.0
I-484		4	1.73	413.1

【 0 3 5 3 】

10

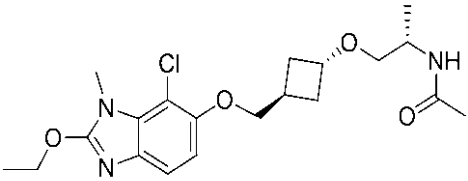
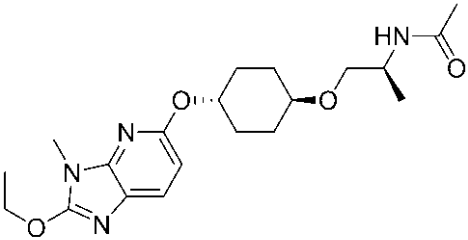
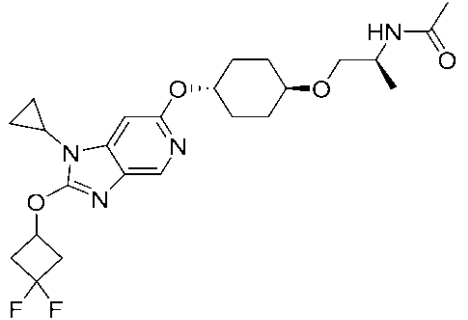
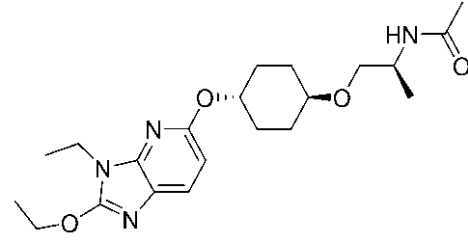
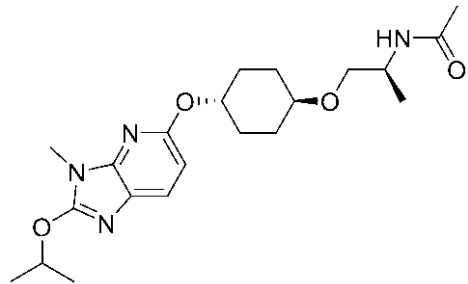
20

30

40



【表 9 4】

I-490		4	1.79	410.3
I-491		4	1.62	391.5
I-492		2	1.69	479.1
I-493		2	1.81	405.6
I-494		2	1.79	405.5

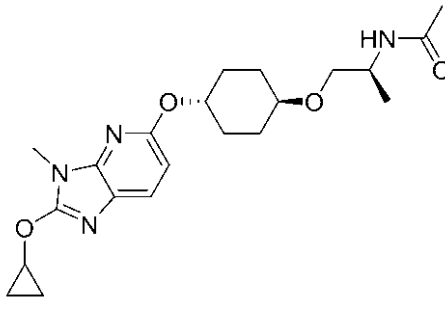
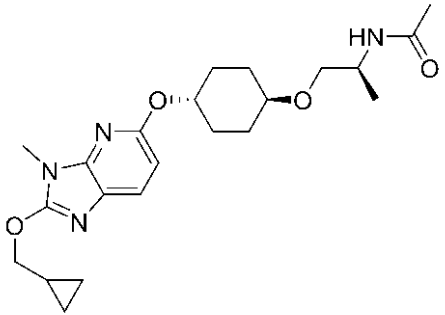
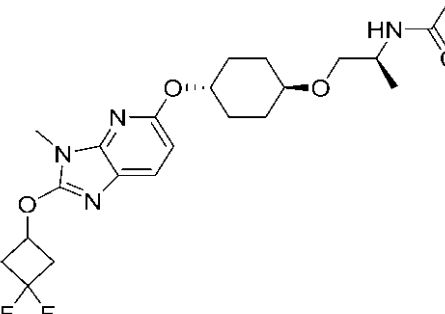
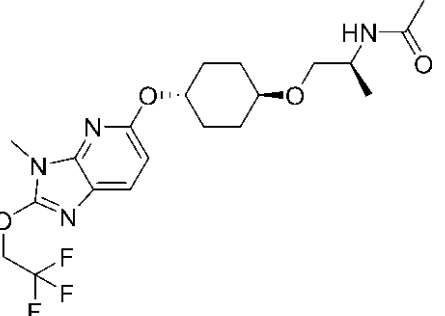
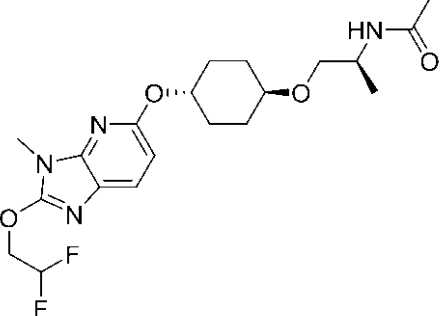
10

20

30

40

【表 9 5】

I-495		2	1.64	403.3
I-496		2	1.85	417.3
I-497		2	1.89	453.3
I-498		2	1.95	445.2
I-499		2	1.76	427.2

【 0 3 5 6 】

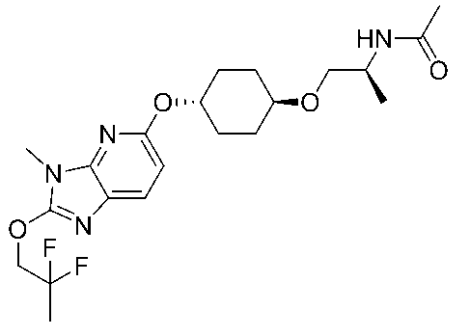
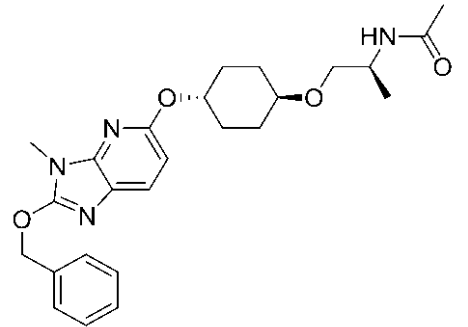
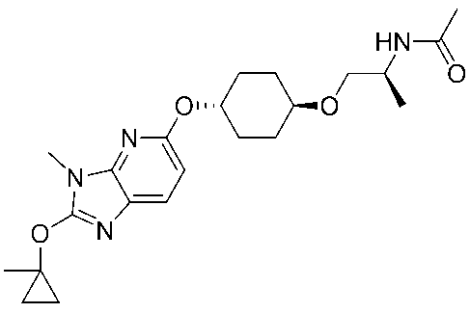
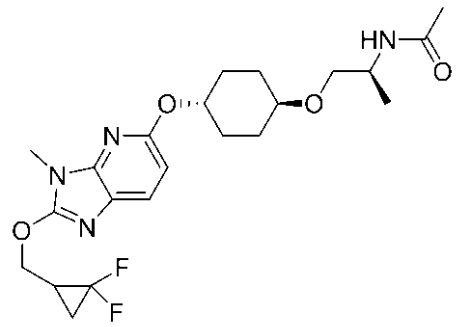
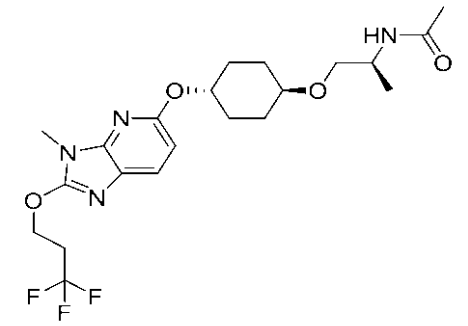
10

20

30

40

【表 9 6】

I-500		2	1.87	441.2
I-501		2	2.05	453.3
I-502		2	1.88	417.2
I-503		2	1.99	453.1
I-504		2	2.02	459.1

【 0 3 5 7 】

10

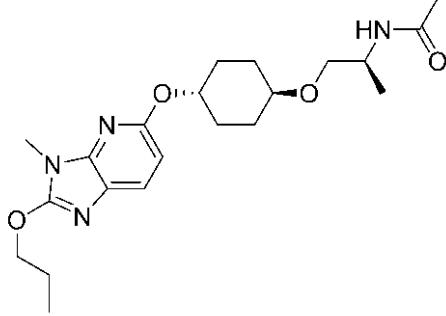
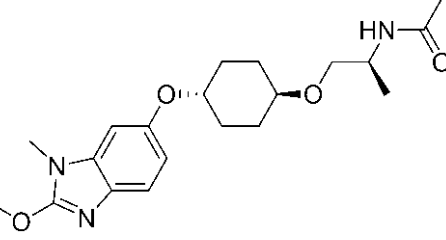
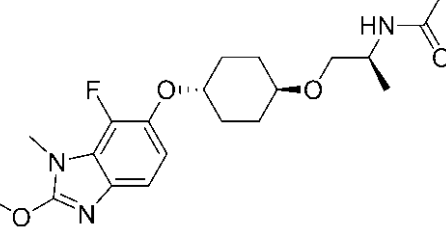
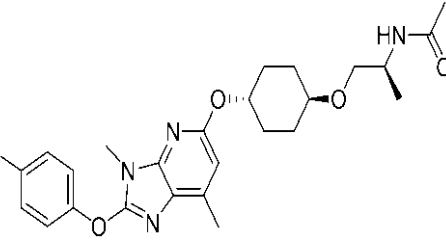
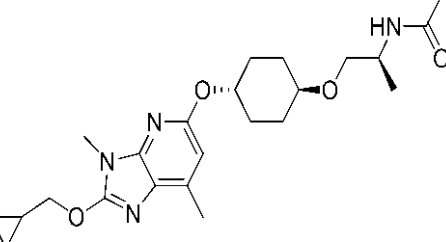
20

30

40



【表 9 7】

I-505		2	1.96	405.2
I-506		2	1.33	390.3
I-507		2	1.88	408.1
I-508		2	2.27	471.2
I-509		2	1.99	431.3

【 0 3 5 8 】

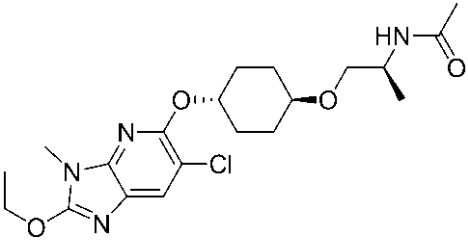
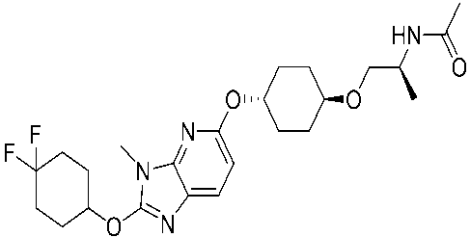
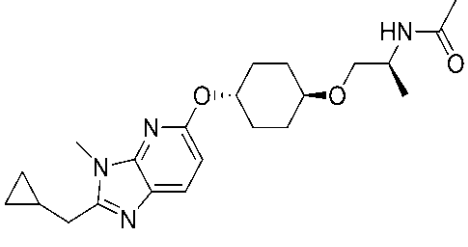
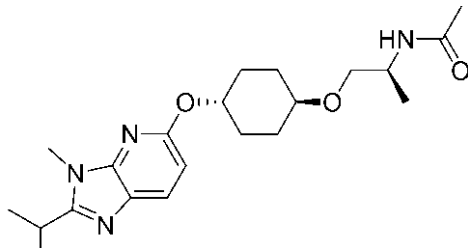
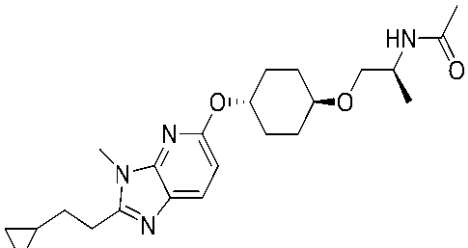
10

20

30

40

【表 9 8】

I-510		2	2.01	425.1
I-511		2	2.01	481.3
I-512		2	1.12	401.3
I-513		2	1.09	389.6
I-514		2	1.22	415.6

【 0 3 5 9 】

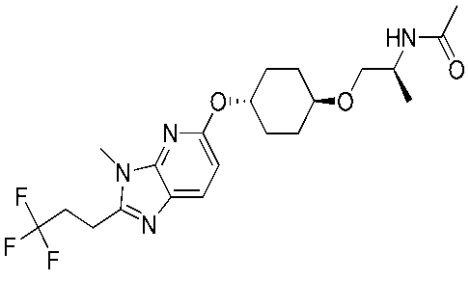
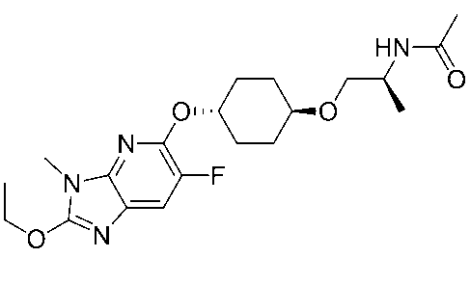
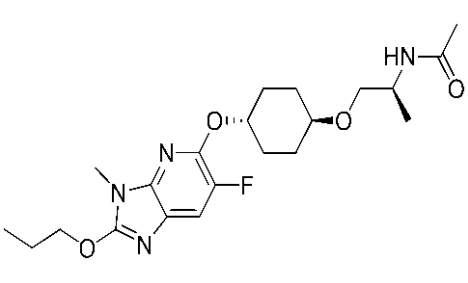
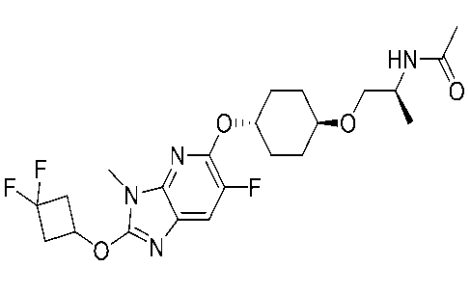
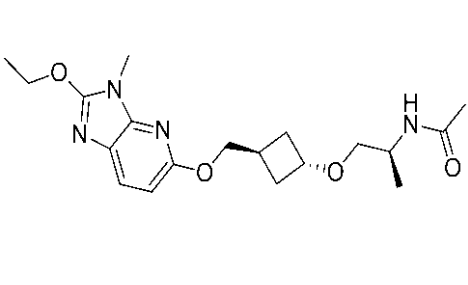
10

20

30

40

【表 99】

I-515		2	1.50	443.6
I-516		2	1.91	409.1
I-517		2	2.02	423.4
I-518		2	2.04	471.5
I-519		4	1.54	377.0

10

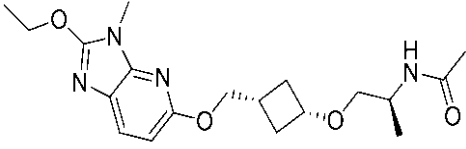
20

30

40

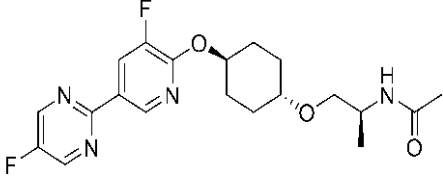
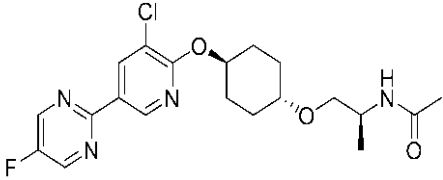
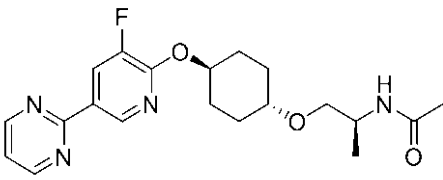
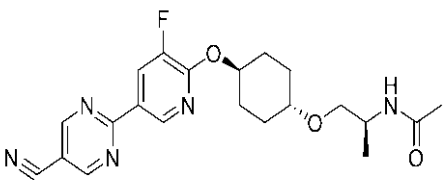
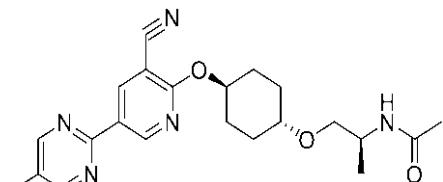
【 0 3 6 0 】

【表 100】

I-520		4	1.58	377.2
-------	-----------------------------------------------------------------------------------	---	------	-------

【0361】

【表 101】

I-521		2	2.04	407.2
I-522		3	2.32	423.2
I-523		3	1.97	389.2
I-524		3	2.03	414.2
I-525		3	2.04	414.2

【0362】

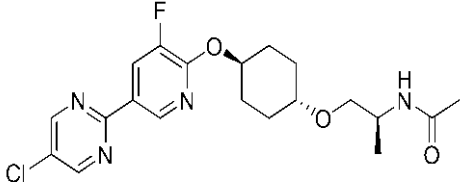
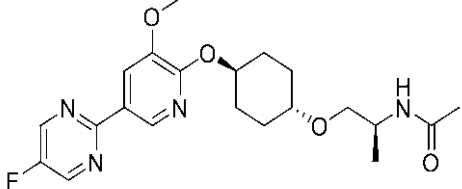
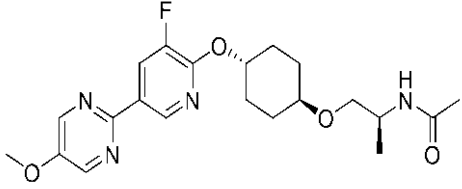
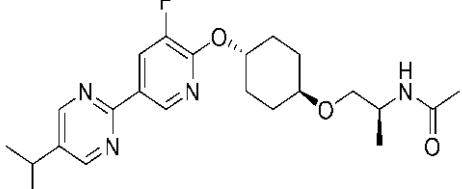
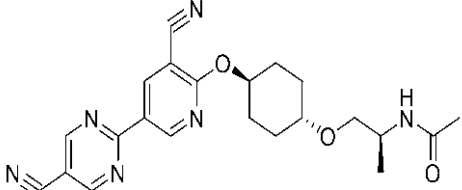
10

20

30

40

【表 1 0 2】

I-526		3	227	423.2
I-527		3	193	419.2
I-528		3	207	419.2
I-529		3	240	431.2
I-530		3	185	421.2

【 0 3 6 3 】

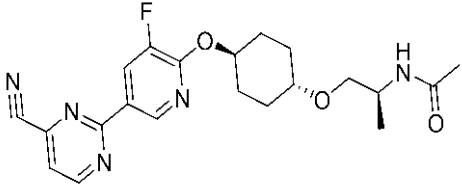
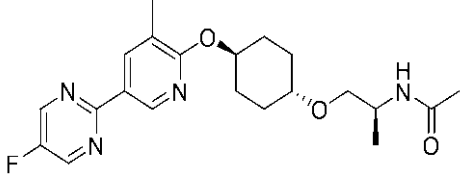
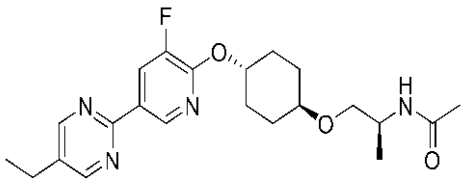
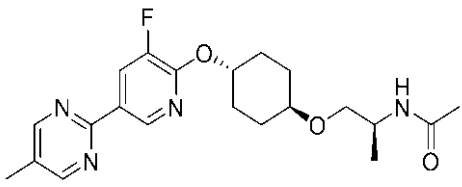
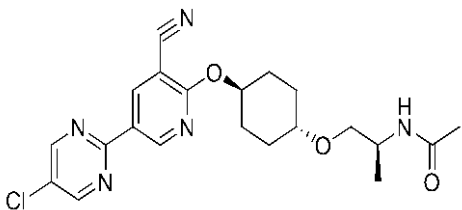
10

20

30

40

【表 103】

I-531		2	1.99	414.25
I-532		3	2.20	403.2
I-533		3	2.26	417.2
I-534		3	2.12	403.2
I-535		3	2.23	430.1

【0364】

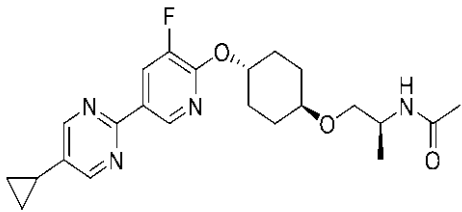
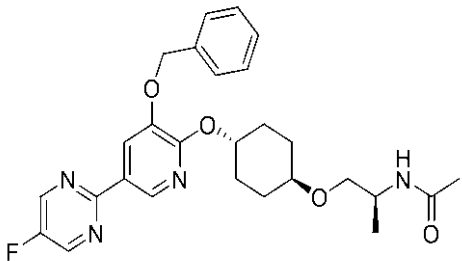
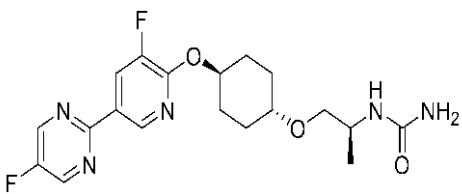
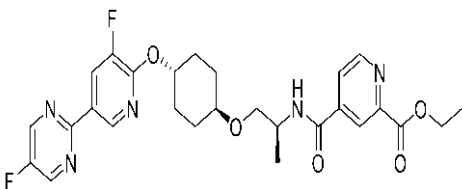
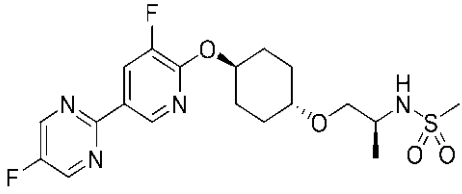
10

20

30

40

【表 104】

I-536		3	2.29	429.2
I-537		3	2.23	495.2
I-538		2	1.89	408.6
I-539		2	2.32	542.2
I-540		2	2.20	443.2

【0365】

10

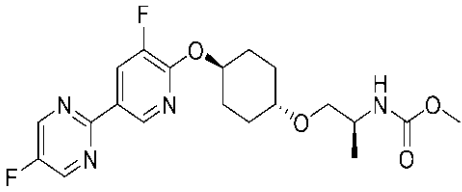
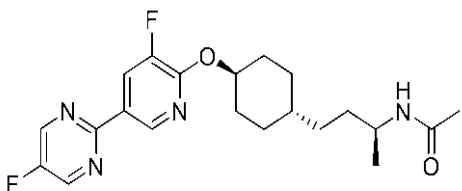
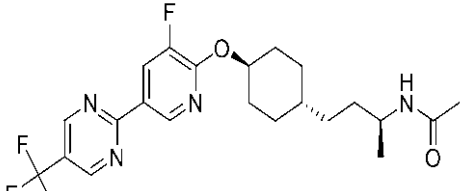
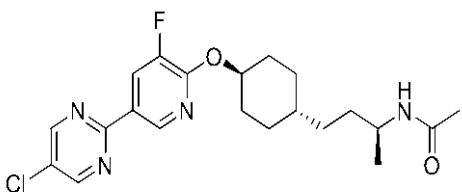
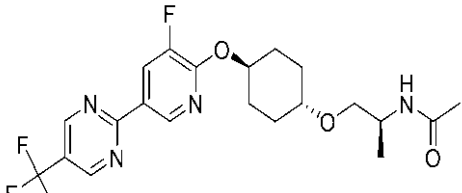
20

30

40



【表 105】

I-541		2	234	423.2
I-542		2	240	405.3
I-543		2	271	455.3
I-544		2	267	421.3
I-545		4	237	457.2

【0366】

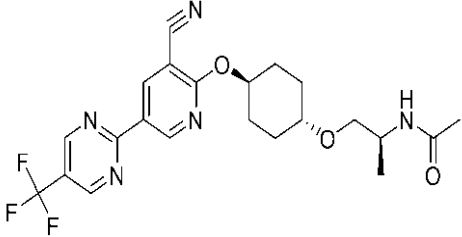
10

20

30

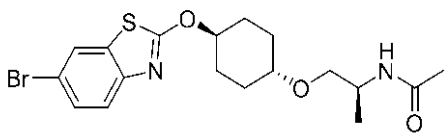
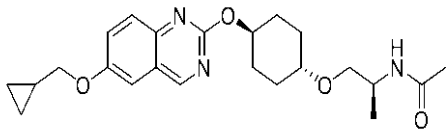
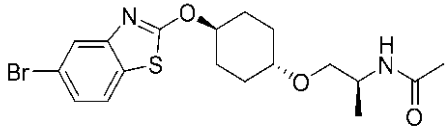
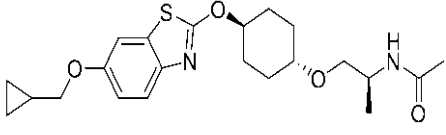
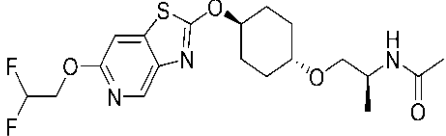
40

【表 1 0 6】

<b>I-546</b>		<b>4</b>	<b>2.25</b>	<b>464.2</b>
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------	----------	-------------	--------------

【 0 3 6 7】

【表 107】

I-547		2	2.43	427.2
I-548		3	2.08	414.3
I-549		3	2.39	427.2
I-550		3	2.36	419.3
I-551		2	2.07	430.5

【 0 3 6 8 】

10

20

30

40



【表 109】

実施例 No.	構造式	測定条件	保持時間 (分)	[M+H]
I-556		3	2.00	424.2
I-557		3	1.99	424.2
I-558		3	1.94	452.3
I-559		3	1.62	390.2
I-560		3	1.75	404.3

10

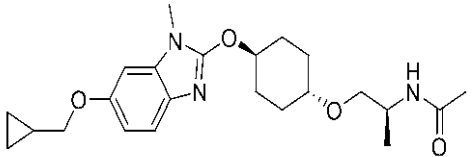
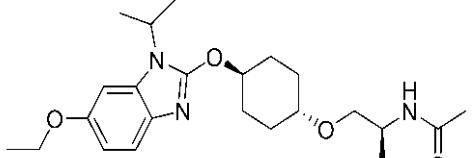
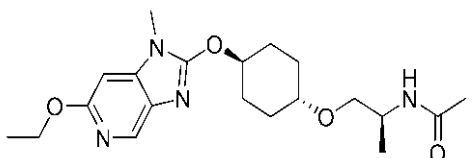
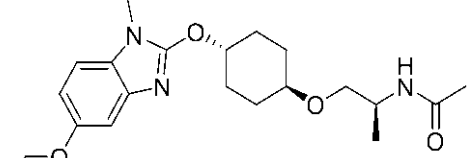
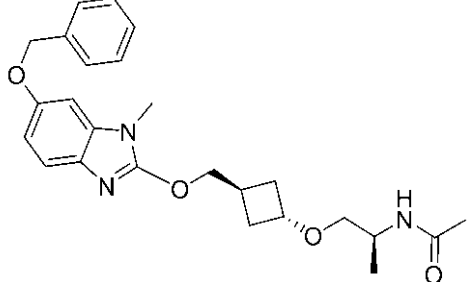
20

30

40

【0370】

【表 1 1 0】

I-561		3	1.67	416.1
I-562		3	1.88	418.3
I-563		3	1.28	391.2
I-564		2	1.45	390.2
I-565		4	1.80	438.3

10

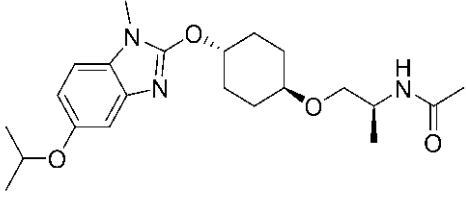
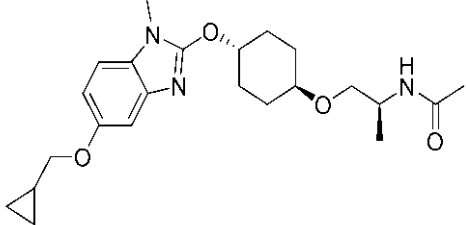
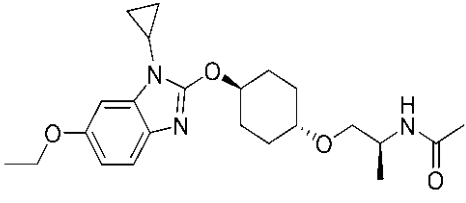
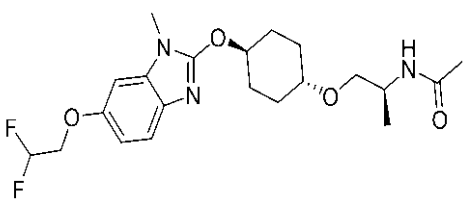
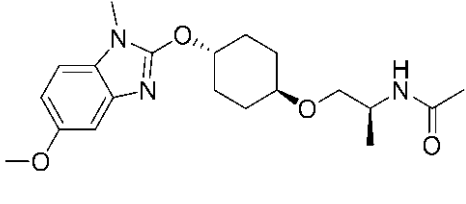
20

30

40

【 0 3 7 1 】

【表 1 1 1】

I-566		2	1.57	404.2
I-567		2	1.59	416.5
I-568		3	1.71	416.3
I-569		2	1.52	424.2
I-570		2	1.28	376.1

【 0 3 7 2 】

10

20

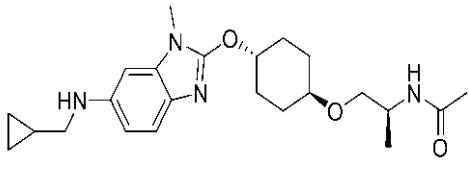
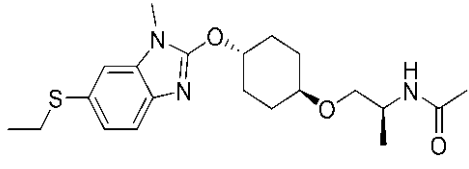
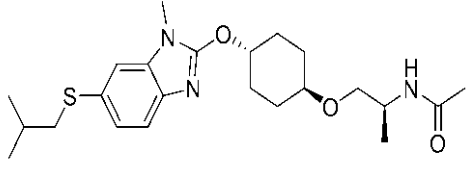
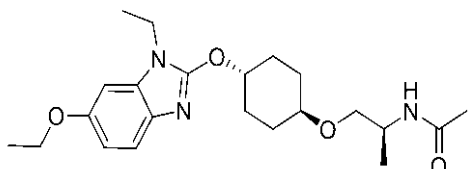
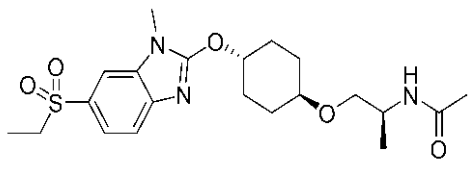
30

40





【表 1 1 3】

I-576		2	1.10	415.3
I-577		2	1.84	406.2
I-578		2	2.17	434.3
I-579		2	1.57	404.3
I-580		2	1.44	438.2

10

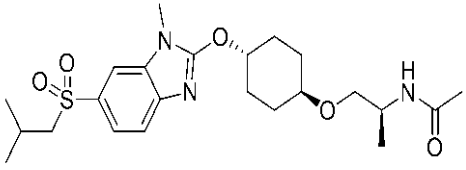
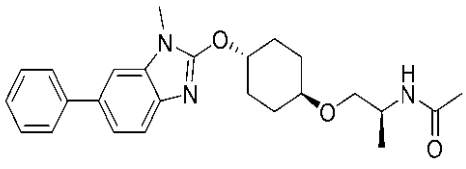
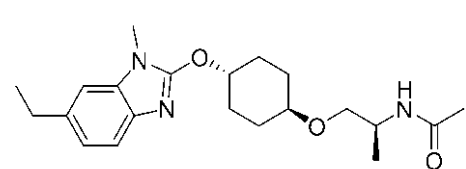
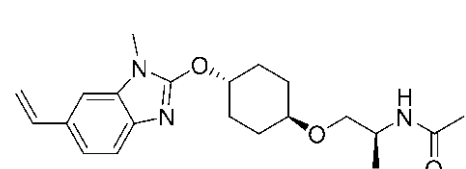
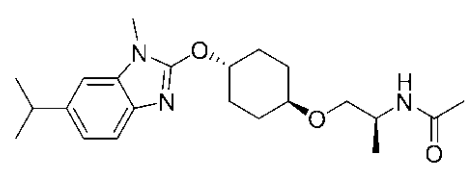
20

30

40

【 0 3 7 4 】

【表 1 1 4】

I-581		3	1.87	466.2
I-582		3	2.06	422.2
I-583		2	1.52	374.3
I-584		2	1.64	372.2
I-585		2	1.67	388.3

10

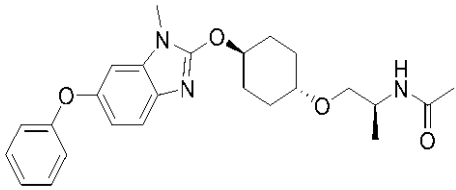
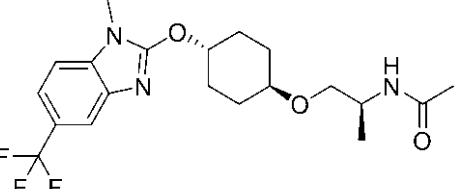
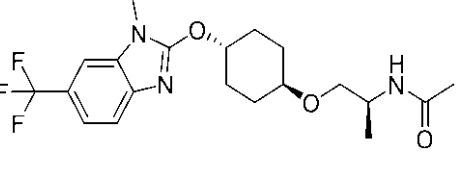
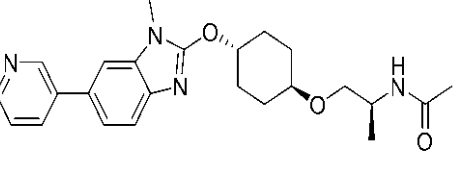
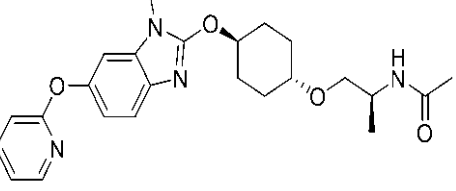
20

30

40

【 0 3 7 5 】

【表 1 1 5】

I-586		3	2.08	438.2
I-587		2	1.98	414.2
I-588		2	1.98	414.5
I-589		2	1.08	423.2
I-590		3	1.69	439.2

10

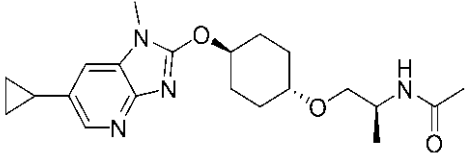
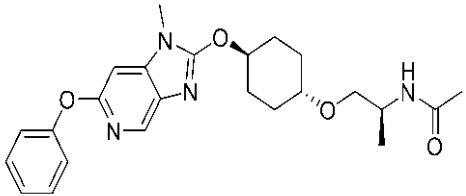
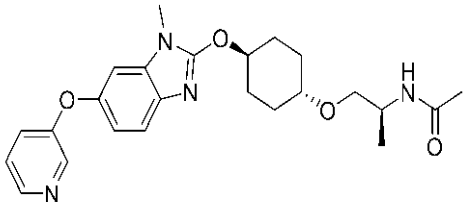
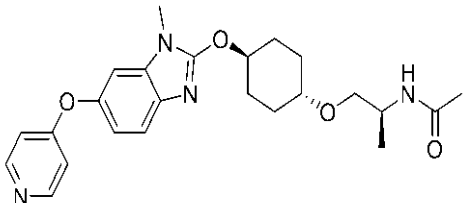
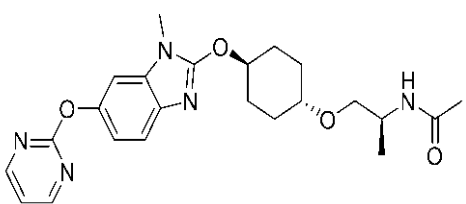
20

30

40

【 0 3 7 6 】

【表 1 1 6】

I-591		2	1.15	387.3
I-592		2	1.65	439.3
I-593		3	1.48	439.2
I-594		3	1.27	439.2
I-595		3	1.45	440.2

【 0 3 7 7 】

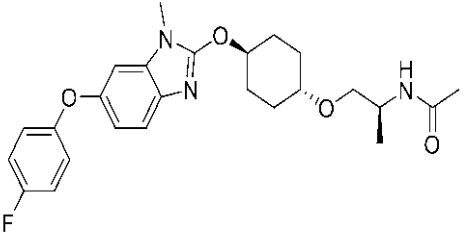
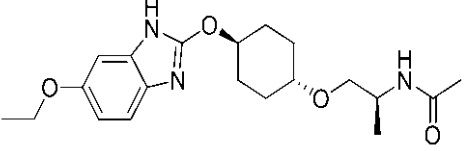
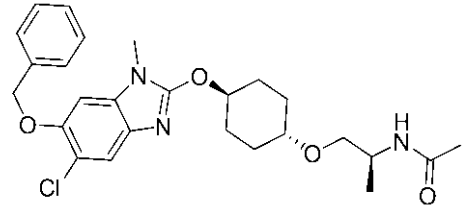
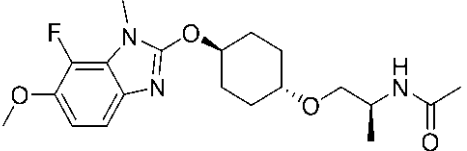
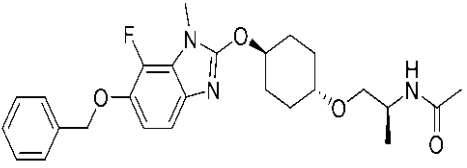
10

20

30

40

【表 1 1 7】

I-596		3	2.09	456.1
I-597		2	1.13	376.2
I-598		3	2.23	487.3
I-599		3	1.84	395.2
I-600		3	2.26	470.2

【 0 3 7 8 】

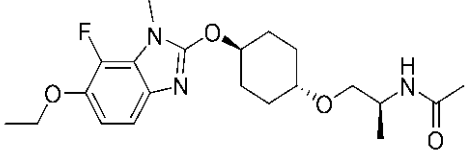
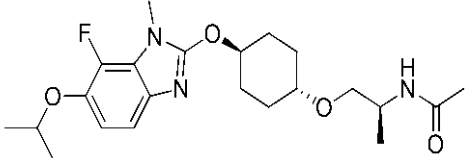
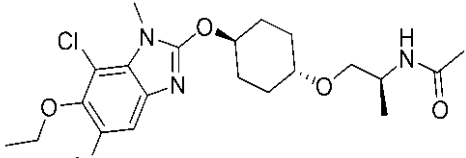
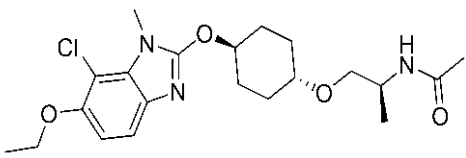
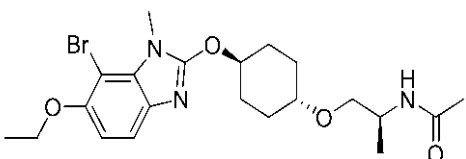
10

20

30

40

【表 1 1 8】

I-601		3	1.99	408.2
I-602		3	2.11	422.1
I-603		2	2.33	459.2
I-604		2	2.03	424.2
I-605		3	2.19	469.1

10

20

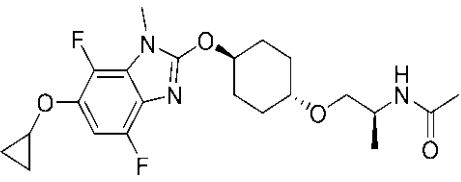
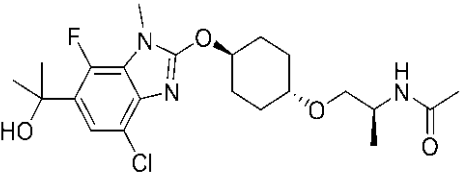
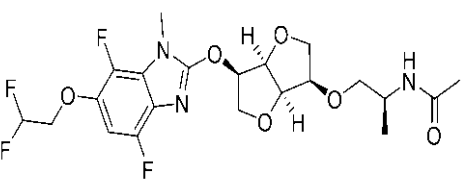
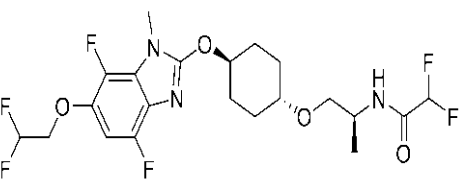
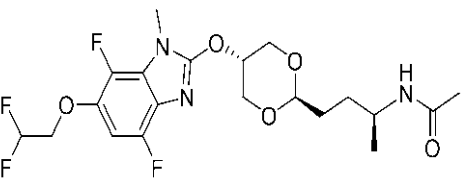
30

40

【 0 3 7 9 】



【表 1 2 0】

I-611		2	2.12	438.3
I-612		2	1.85	456.2
I-613		2	1.62	492.2
I-614		2	2.21	498.3
I-615		4	1.84	464.3

10

20

30

40

【 0 3 8 1 】



【表 1 2 1】

I-616		2	1.56	495.3
I-617		3	2.18	445.1
I-618		3	2.20	496.0
I-619		2	2.15	418.2
I-620		2	2.31	487.2

10

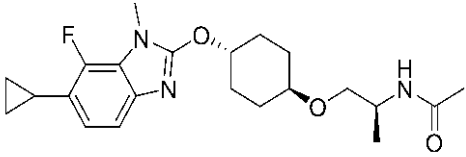
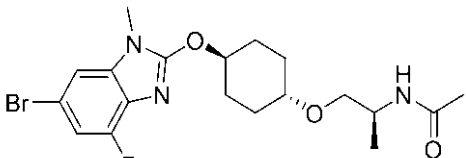
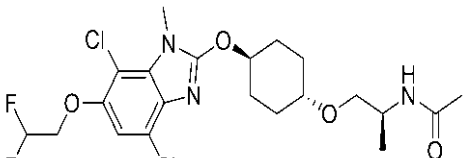
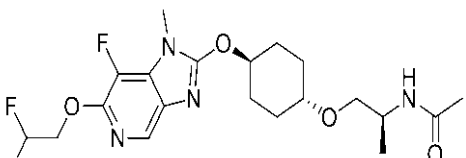
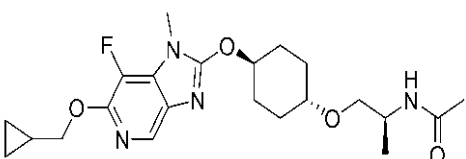
20

30

40

【 0 3 8 2 】

【表 1 2 2】

I-621		2	2.07	404.5
I-622		3	2.13	443.1
I-623		2	2.01	494.2
I-624		3	1.99	445.1
I-625		2	2.16	435.1

【 0 3 8 3 】

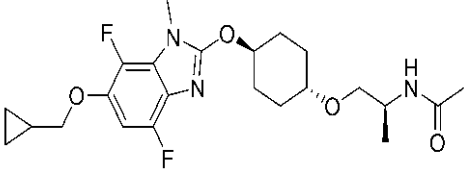
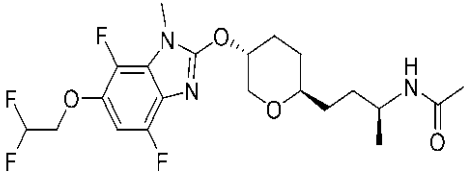
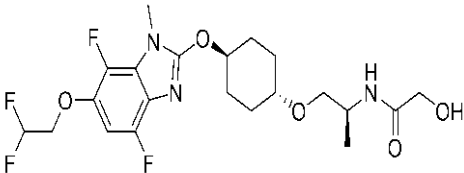
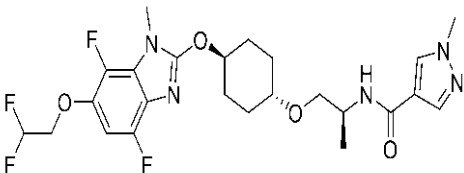
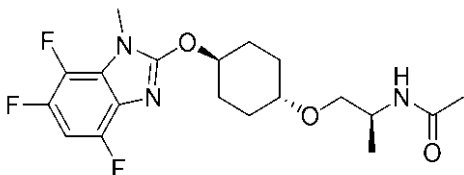
10

20

30

40

【表 1 2 3】

I-626		2	2.22	452.2
I-627		4	1.97	462.3
I-628		2	1.90	478.2
I-629		2	1.99	528.2
I-630		2	2.03	400.2

10

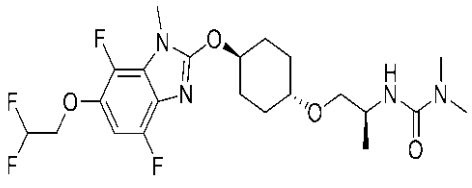
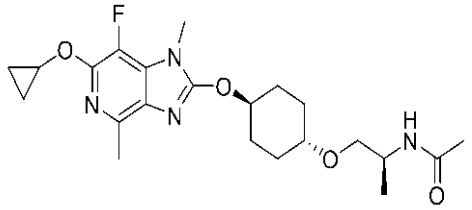
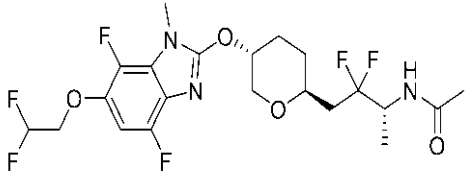
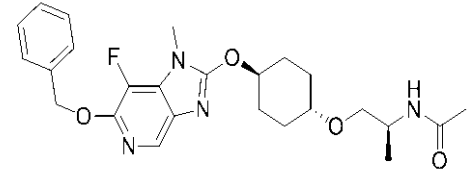
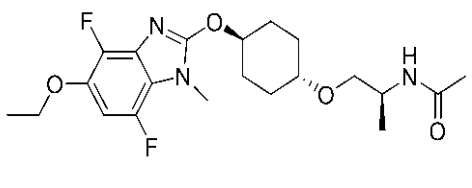
20

30

40

【 0 3 8 4】

【表 1 2 4】

I-631		2	2.09	491.5
I-632		3	2.07	435.1
I-633		2	2.03	498.2
I-634		3	2.23	471.2
I-635		2	2.05	426.3

10

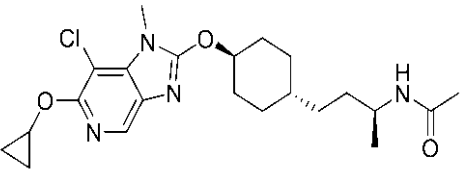
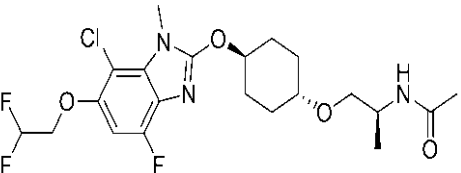
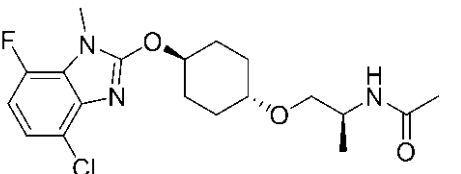
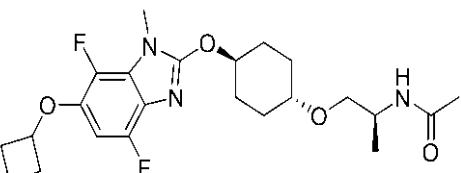
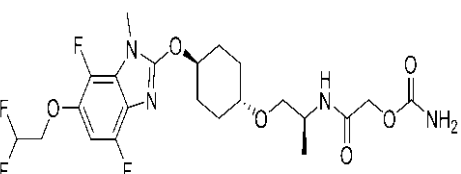
20

30

40

【 0 3 8 5 】

【表 1 2 5】

I-636		2	2.23	435.3
I-637		3	2.15	478.1
I-638		3	2.14	398.0
I-639		2	2.30	452.3
I-640		2	1.92	521.2

【 0 3 8 6 】

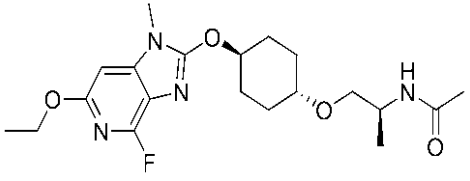
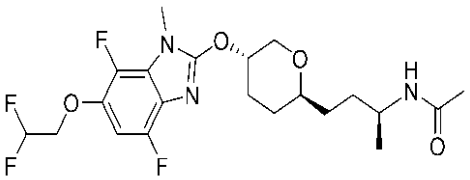
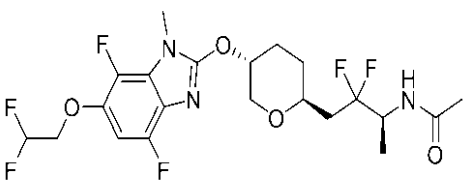
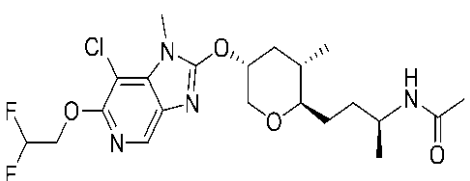
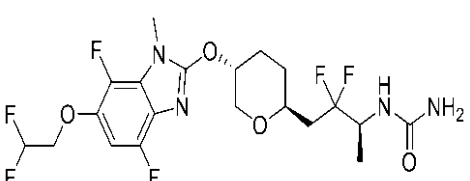
10

20

30

40

【表 1 2 6】

I-641		3	1.92	409.1
I-642		4	1.96	462.3
I-643		2	2.05	498.3
I-644			2.13	475.3
I-645		2	1.91	499.5

【 0 3 8 7 】

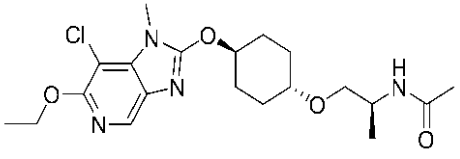
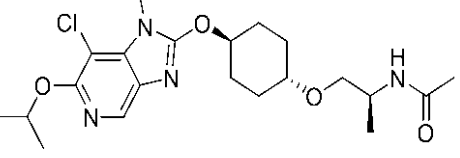
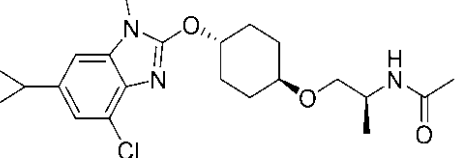
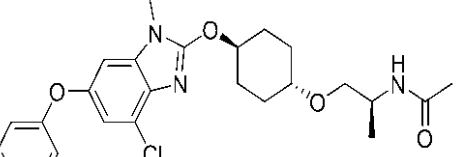
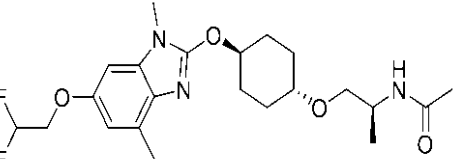
10

20

30

40

【表 1 2 7】

I-646		3	2.10	425.2
I-647		3	2.23	439.2
I-648		2	2.14	420.2
I-649		2	2.33	472.3
I-650		3	1.91	466.1

【 0 3 8 8 】

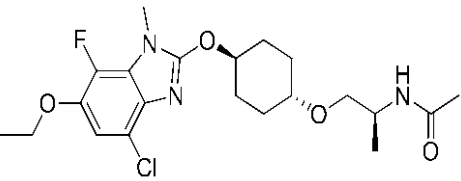
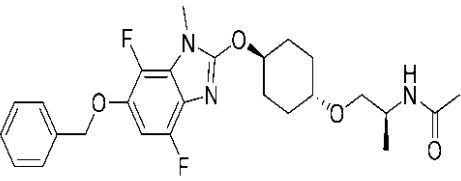
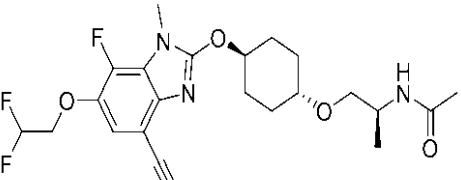
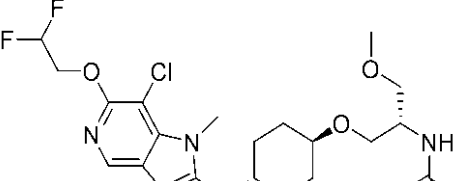
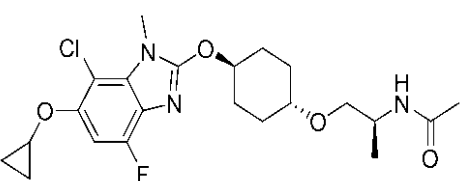
10

20

30

40

【表 1 2 8】

I-651		2	2.15	442.2
I-652		2	2.34	488.3
I-653		3	2.05	469.1
I-654		2	2.00	513.4
I-655		2	2.28	454.2

【 0 3 8 9】

10

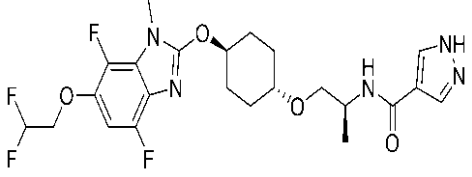
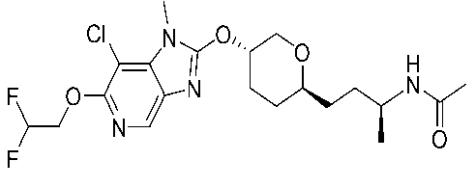
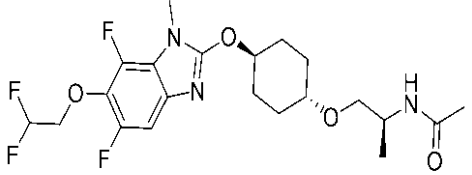
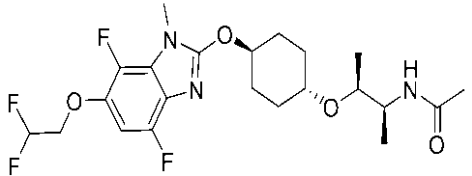
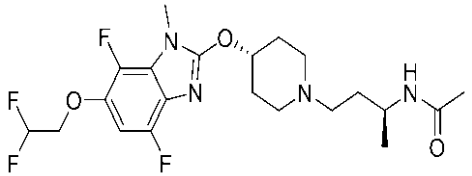
20

30

40



【表 1 2 9】

I-656		2	1.90	514.2
I-657		4	1.97	461.3
I-658		3	2.05	462.1
I-659		2	2.13	477.1
I-660		2	1.17	461.7

【 0 3 9 0 】

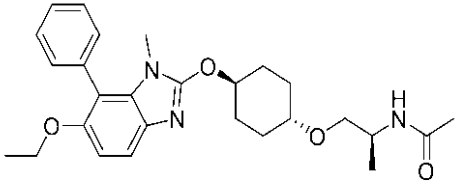
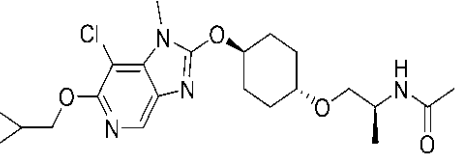
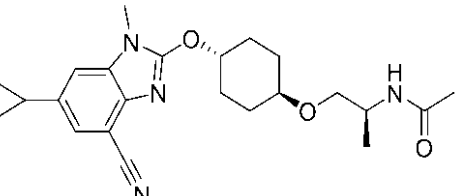
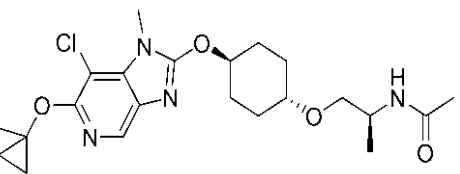
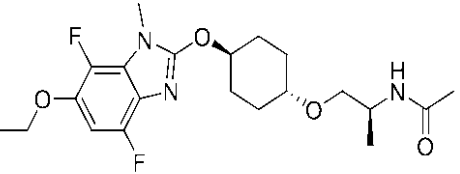
10

20

30

40

【表 130】

I-661		3	2.13	466.2
I-662		3	2.23	451.2
I-663		2	2.03	411.3
I-664		3	2.18	451.2
I-665		2	2.06	426.3

10

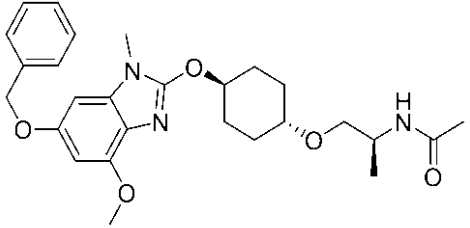
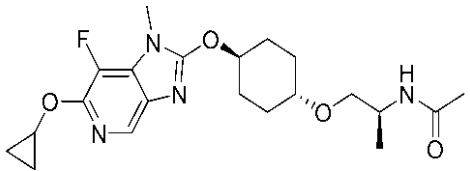
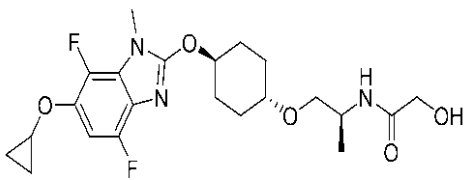
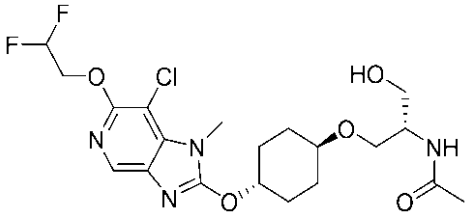
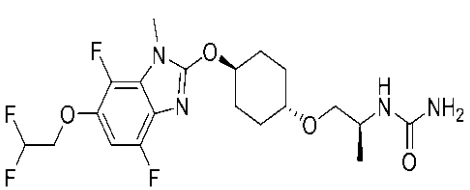
20

30

40

【 0 3 9 1 】

【表 1 3 1】

I-666		3	2.02	482.2
I-667		3	1.91	421.1
I-668		2	2.02	454.4
I-669		2	1.77	499.2
I-670		2	1.88	463.2

【 0 3 9 2 】

10

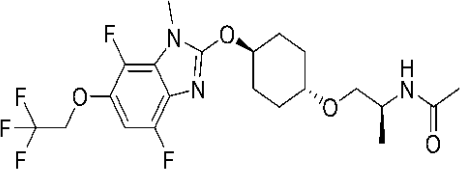
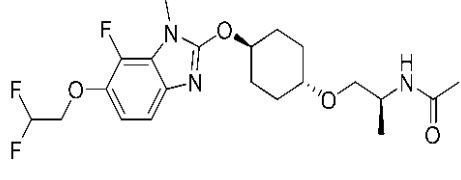
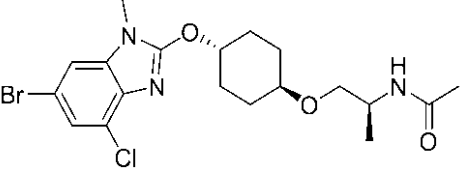
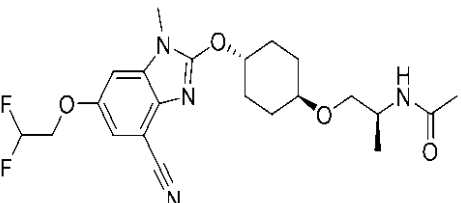
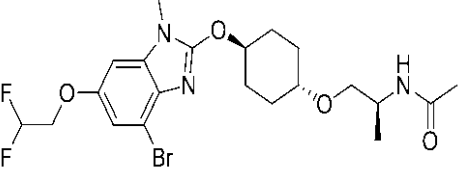
20

30

40



【表 1 3 3】

I-676		3	2.20	480.1
I-677		3	1.97	444.2
I-678		2	2.21	460.1
I-679		2	1.87	451.4
I-680		2	1.98	506.2

【 0 3 9 4 】

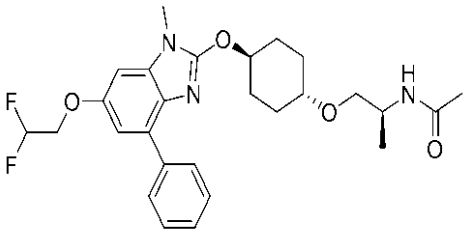
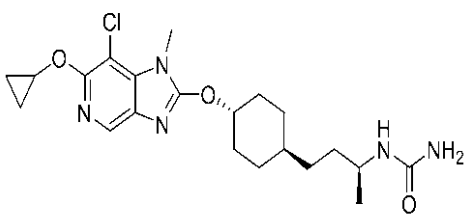
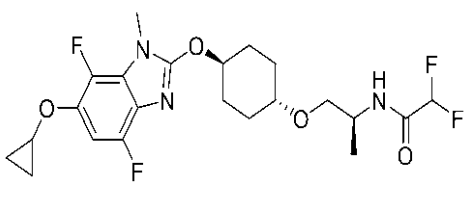
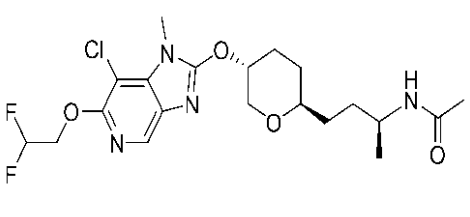
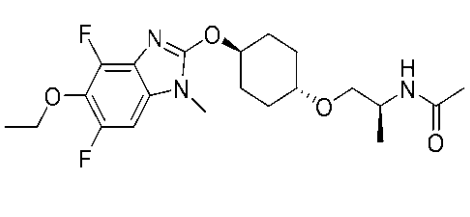
10

20

30

40

【表 1 3 4】

I-681		3	2.29	502.1
I-682		4	2.12	436.3
I-683		2	2.35	474.2
I-684		4	1.98	461.3
I-685		2	1.97	426.7

【 0 3 9 5 】

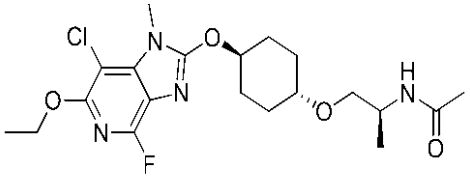
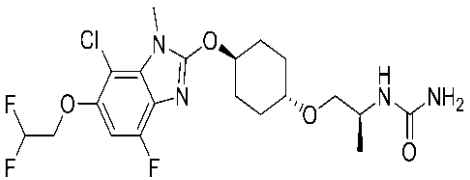
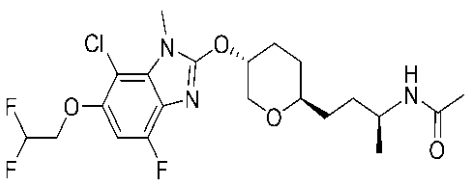
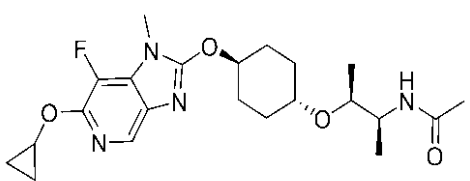
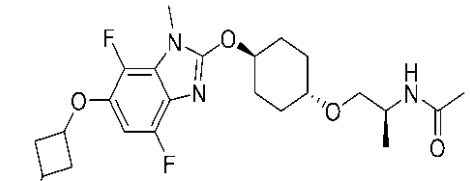
10

20

30

40

【表 1 3 5】

I-686		3	2.27	443.0
I-687		2	1.99	479.4
I-688		4	2.09	478.3
I-689		2	2.01	435.1
I-690		3	1.99	477.1

【 0 3 9 6】

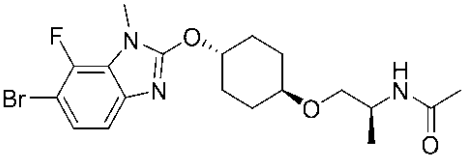
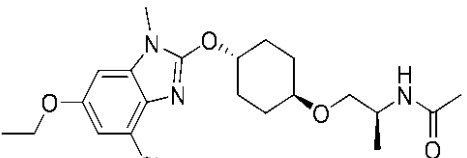
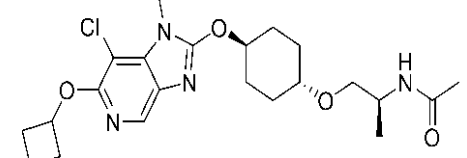
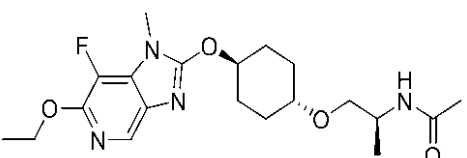
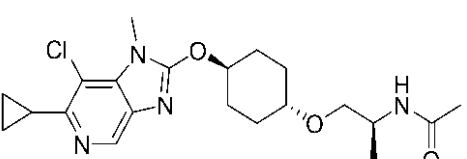
10

20

30

40

【表 1 3 6】

I-691		2	2.10	444.1
I-692		2	2.00	424.4
I-693		3	2.24	487.1
I-694		2	1.81	409.1
I-695		2	1.38	421.2

【 0 3 9 7 】

10

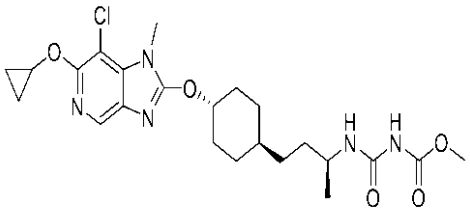
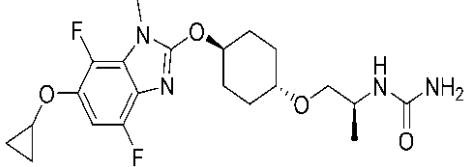
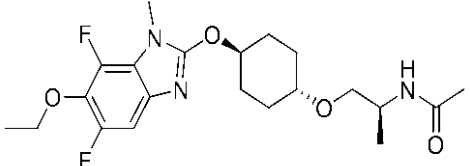
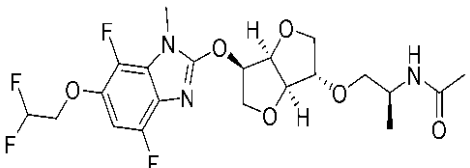
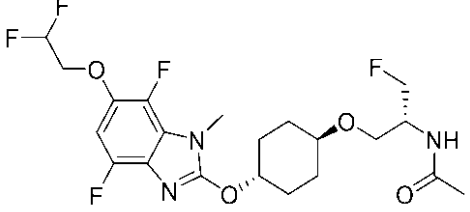
20

30

40



【表 1 3 7】

I-696		4	2.59	494.1
I-697		2	1.99	439.2
I-698		2	2.04	426.7
I-699		2	1.70	492.5
I-700		2	2.01	502.2

【 0 3 9 8 】

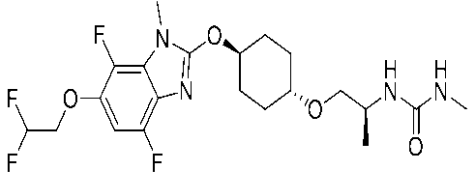
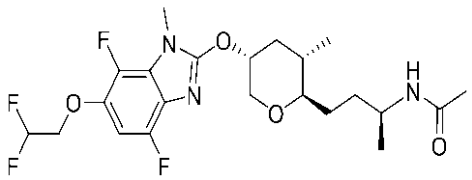
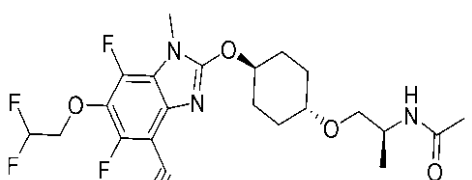
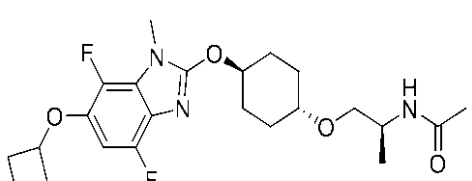
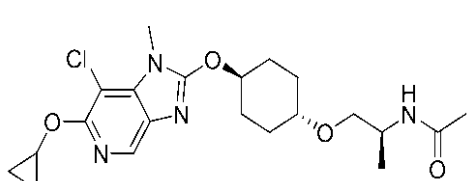
10

20

30

40

【表 1 3 8】

I-701		2	1.90	477.0
I-702		4	2.11	476.3
I-703		3	2.11	487.1
I-704		3	1.85	454.1
I-705		3	2.08	437.1

【 0 3 9 9 】

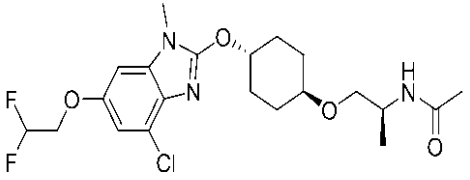
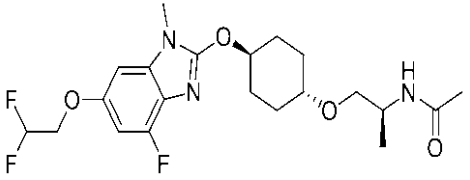
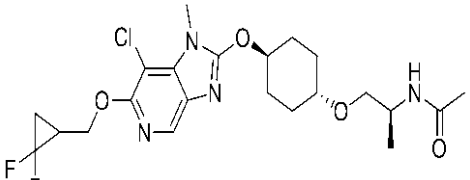
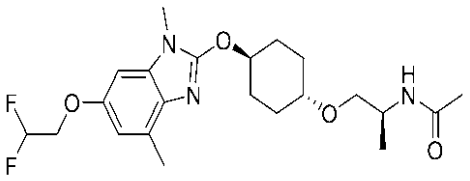
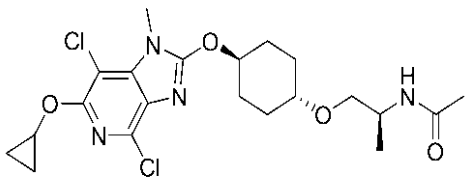
10

20

30

40

【表 1 3 9】

I-706		2	1.94	460.2
I-707		3	1.92	444.2
I-708		3	2.18	487.1
I-709		2	1.57	440.3
I-710		2	2.29	471.4

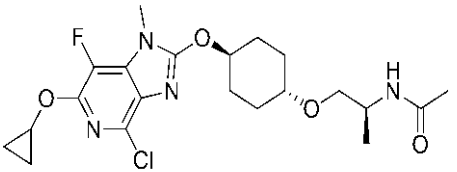
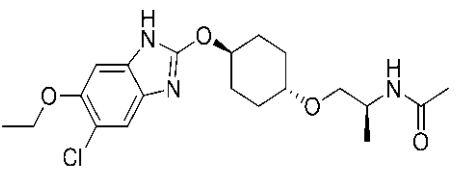
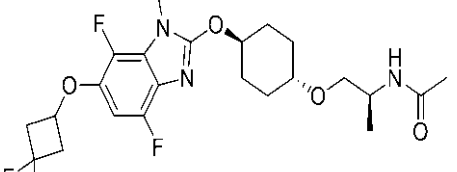
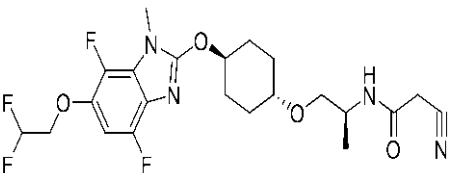
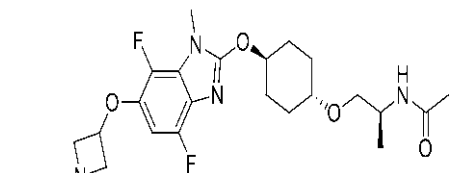
10

20

30

40

【表 1 4 0】

I-711		2	2.12	455.2
I-712		3	1.70	410.1
I-713		2	2.19	488.2
I-714		2	2.06	487.2
I-715		2	2.25	553.4

【 0 4 0 1 】

10

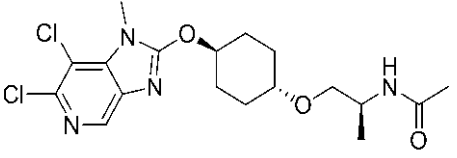
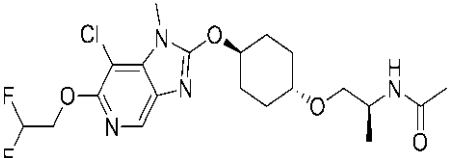
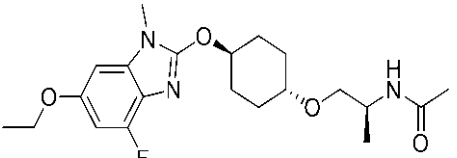
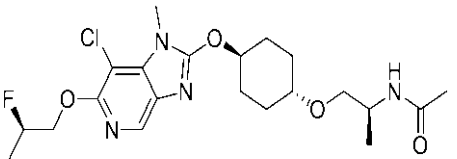
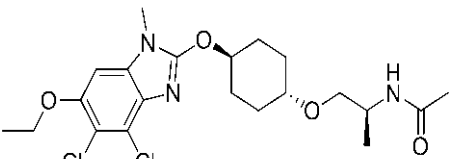
20

30

40



【表 1 4 2】

I-721		3	1.96	417.1
I-722		4	1.98	461.3
I-723		3	1.97	408.2
I-724		3	2.07	457.1
I-725		2	2.09	458.1

10

20

30

40

【 0 4 0 3 】

【表 1 4 3】

I-726		2	2.20	451.3
I-727		2	2.38	455.3
I-728		2	2.03	479.2
I-729		2	2.20	463.2
I-730		2	1.96	486.4

10

20

30

40

【 0 4 0 4 】

【表 1 4 4】

I-731		2	1.74	477.2
I-732		2	2.11	497.4
I-733		2	2.18	496.2
I-734		3	2.05	420.1
I-735		3	1.91	430.2

【 0 4 0 5 】

10

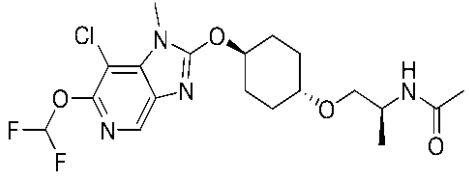
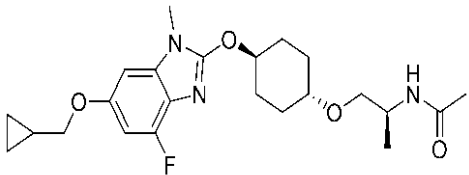
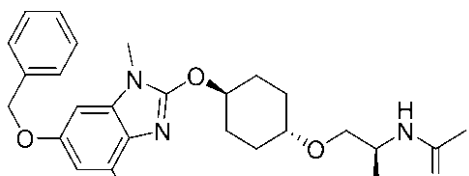
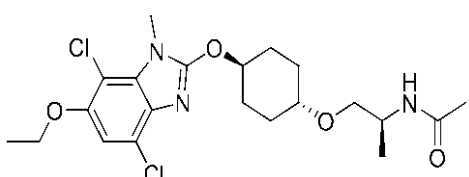
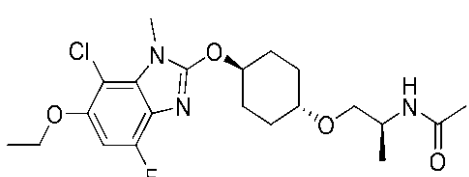
20

30

40



【表 1 4 5】

I-736		3	2.07	447.1
I-737		3	2.10	434.2
I-738		3	2.37	530.1
I-739		2	2.29	458.1
I-740		3	2.32	442.1

【 0 4 0 6 】

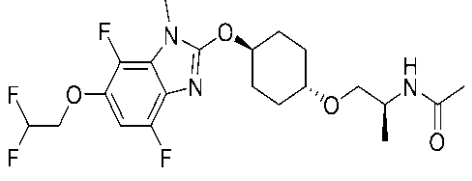
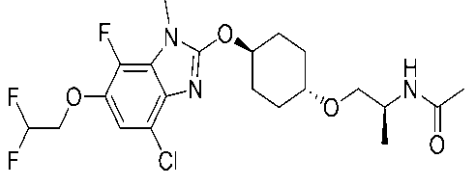
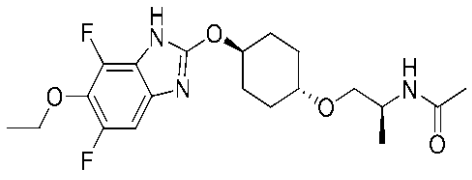
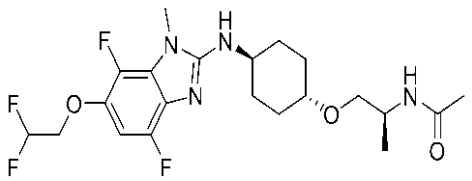
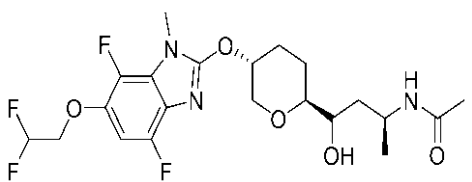
10

20

30

40

【表 1 4 6】

I-741		5	3.85	462.5
I-742		3	2.13	478.1
I-743		2	1.72	412.2
I-744		2	1.35	461.2
I-745		2	1.73	478.3

10

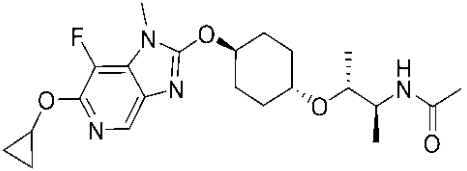
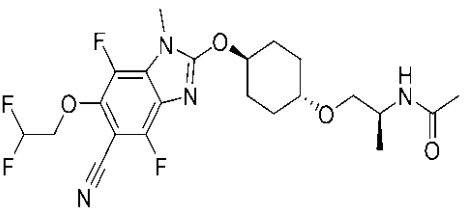
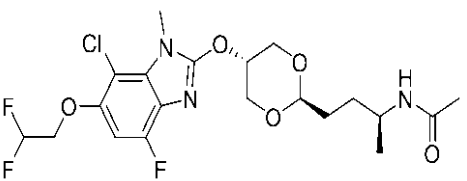
20

30

40

【 0 4 0 7 】

【表 1 4 7】

I-746		2	1.91	435.3
I-747		2	1.98	487.5
I-748		2	1.96	480.4

10

20

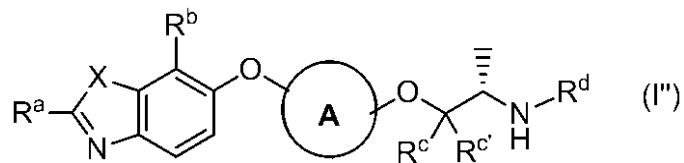
【0408】

上記実施例と同様に、以下の一般式（I''）において、以下の基を有する化合物を合成することもできる。

30

【0409】

【化127】



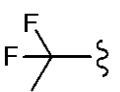
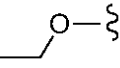
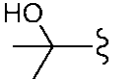
【0410】

【表 1 4 8】

X		X	
X <sup>1</sup>	S	X <sup>4</sup>	N (Et)
X <sup>2</sup>	O	X <sup>5</sup>	N (n-Pr)
X <sup>3</sup>	N (Me)	X <sup>6</sup>	N (i-Pr)

10

【表 1 4 9】

R <sup>a</sup>	
R <sup>a1</sup>	
R <sup>a2</sup>	
R <sup>a3</sup>	

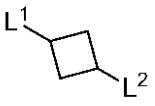
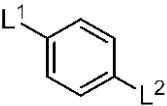
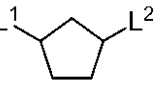
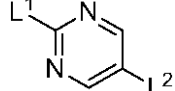
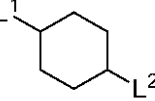
20

【表 1 5 0】

R <sup>b</sup>	
R <sup>b1</sup>	F
R <sup>b2</sup>	Cl
R <sup>b3</sup>	CN

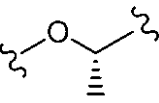
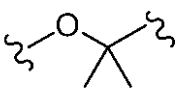
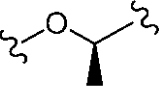
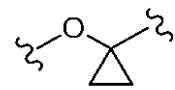
30

【表 1 5 1】

環A		環A	
A <sup>1</sup>		A <sup>4</sup>	
A <sup>2</sup>		A <sup>5</sup>	
A <sup>3</sup>			

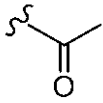
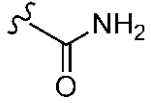
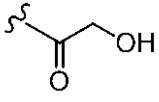
10

【表 1 5 2】

R <sup>c</sup> , R <sup>c'</sup>		R <sup>c</sup> , R <sup>c'</sup>	
R <sup>c1</sup>		R <sup>c3</sup>	
R <sup>c2</sup>		R <sup>c4</sup>	

20

【表 1 5 3】

R <sup>d</sup>		R <sup>d</sup>	
R <sup>d1</sup>		R <sup>d3</sup>	
R <sup>d2</sup>			

30

【0 4 1 1】

上記式 (I'') における、X、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、A、R<sup>c</sup>、R<sup>c'</sup>、及び R<sup>d</sup> の組み合わせが、以下の (X、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、A、R<sup>c</sup> 及び R<sup>d</sup>) である化合物。

























































































- 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^2, R^{c2}, R^{d3})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^2, R^{c3}, R^{d1})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^2, R^{c3}, R^{d2})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^2, R^{c3}, R^{d3})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^2, R^{c4}, R^{d1})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^2, R^{c4}, R^{d2})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^2, R^{c4}, R^{d3})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c1}, R^{d1})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c1}, R^{d2})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c1}, R^{d3})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c2}, R^{d1})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c2}, R^{d2})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c2}, R^{d3})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c3}, R^{d1})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c3}, R^{d2})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c3}, R^{d3})$  10  
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c4}, R^{d1})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c4}, R^{d2})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^3, R^{c4}, R^{d3})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c1}, R^{d1})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c1}, R^{d2})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c1}, R^{d3})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c2}, R^{d1})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c2}, R^{d2})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c2}, R^{d3})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c3}, R^{d1})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c3}, R^{d2})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c3}, R^{d3})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c4}, R^{d1})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c4}, R^{d2})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^4, R^{c4}, R^{d3})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c1}, R^{d1})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c1}, R^{d2})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c1}, R^{d3})$  20  
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c2}, R^{d1})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c2}, R^{d2})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c2}, R^{d3})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c3}, R^{d1})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c3}, R^{d2})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c3}, R^{d3})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c4}, R^{d1})$  、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c4}, R^{d2})$   
 、  $(X^6, R^{a3}, R^{b3}, A^5, R^{c4}, R^{d3})$  。

## 【 0 4 1 2 】

以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

## 【 0 4 1 3 】

調製例 1：リコンビナントヒト ACC 2 の調製

ヒト ACC 2 蛋白質 (N 末より 27 アミノ酸残基 ~ 2458 アミノ酸残基) をコードする cDNA をヒト腎臓 cDNA ライブラリー (クロンテック社) よりクローニングし、5' 末端に His - tag 配列を導入後、pFastBac1 (インビトロジェン社) に挿入した。Bac - to - Bac パキユロウイルス発現システム (Invitrogen 社) のプロトコルに従い、組換えパキユロウイルスを作製後、Sf - 9 細胞に感染させ、ヒト ACC 2 蛋白質を発現させた。回収した細胞を破碎し、フィルターろ過後、Ni アフィニティークロマトグラフィー及び陰イオン交換クロマトグラフィーに供した。ヒト ACC 2 蛋白質が含まれている画分を回収し、リコンビナントヒト ACC 2 を得た。

## 【 0 4 1 4 】

調製例 2：リコンビナントヒト ACC 1 の調製

ヒト ACC 1 蛋白質 (N 末より 1 アミノ酸残基 ~ 2346 アミノ酸残基) をコードする cDNA をヒト肝臓 cDNA ライブラリー (BioChain 社) よりクローニングし、3' 末端に myc タグ及び His - tag 配列を導入後、pIEXBAC3 (ノバジェン社) に挿入した。FlashBACGOLD (オックスフォード エクスプレッション テクノロジーズ社) のプロトコルに従い、組換えパキユロウイルスを作製後、Sf - 9 細胞に感染させ、ヒト ACC 1 蛋白質を発現させた。回収した細胞を破碎し、フィルターろ過後、Ni アフィニティークロマトグラフィー及び陰イオン交換クロマトグラフィーに供した。ヒト ACC 1 蛋白質が含まれている画分を回収し、リコンビナントヒト ACC 1 を得た。

## 【 0 4 1 5 】

10

20

30

40

50

## 試験例 1 : ヒト ACC 1 及び ACC 2 阻害活性の測定

上記の調製例により得たリコンビナントヒト ACC 1 及びリコンビナントヒト ACC 2 を、アッセイ緩衝液 (50mM HEPES - KOH (pH 7.4), 10mM 塩化マグネシウム、6~10mM クエン酸カリウム、4mM 還元型グルタチオン、1.5mg/ml 牛血清アルブミン) 中で 1 時間プレインキュベーションを行った。ついで、0.2  $\mu$ L の各々の本発明化合物溶液 (DMSO) を分注した 384 穴マイクロプレートに、プレインキュベーションした酵素溶液 5  $\mu$ L と基質溶液 (50mM HEPES - KOH (pH 7.4)、1mM ATP、0.8mM アセチルCoA、25~50mM 炭酸水素カリウム) 5  $\mu$ L を添加し、遠心、振とう後、湿潤箱中で室温、1~3 時間インキュベーションした。インキュベーション後に EDTA の添加により酵素反応を停止し、その後、MALDI ターゲットプレート上で CHCA ( - cyano - 4 - hydroxy cinnamic acid) マトリックスと共結晶させ、マトリックス支援レーザー脱離イオン化 - 飛行時間型質量分析計 (MALDI - TOF MS) を用いて、リフレクターネガティブモードで測定を行った。基質のアセチルCoA (AcCoA) と反応産物であるマロニルCoA (MalCoA) の脱プロトン化イオンを検出し、それぞれのシグナル強度を用いてマロニルCoA 又はスクシニルCoA への変換率  $\text{Intensity of [MalCoA - H]} / (\text{Intensity of [MalCoA - H]} + \text{Intensity of [AcCoA - H]})$  を算出した。各化合物濃度における酵素反応の阻害率から 50% 阻害濃度 (IC50 値) を算出した。なお、アッセイ緩衝液中のクエン酸カリウム濃度、基質溶液中の炭酸水素カリウム濃度及びインキュベーションの時間は、使用する酵素のロット毎に上記の濃度又は反応時間内で調整した。

10

## 【0416】

20

ヒト ACC 1 阻害活性については化合物 I - 001、I - 002、I - 003、I - 037、I - 058、I - 067、I - 079、I - 081、I - 091、I - 098、I - 103 及び I - 106 について IC50 値を測定し、いずれの化合物も IC50 値は 100  $\mu$ M 以上であった。

## 【0417】

各本発明化合物のヒト ACC 2 の阻害活性を以下の表 154 159 に示す。

## 【0418】

【表 1 5 4】

実施例 No.	IC50 ( $\mu$ M)	実施例 No.	IC50 ( $\mu$ M)	実施例 No.	IC50 ( $\mu$ M)
I-001	0.071	I-038	0.072	I-072	0.154
I-002	0.770	I-039	0.016	I-073	0.221
I-004	3.730	I-041	0.102	I-074	0.085
I-005	0.184	I-042	0.015	I-075	0.020
I-006	0.348	I-043	0.093	I-076	0.102
I-007	1.390	I-044	0.756	I-077	0.168
I-008	0.220	I-045	0.008	I-078	0.189
I-009	1.060	I-046	0.213	I-079	1.760
I-010	1.010	I-047	0.336	I-080	1.290
I-011	0.120	I-048	0.083	I-081	0.344
I-012	0.064	I-049	0.134	I-082	3.800
I-013	0.395	I-050	0.010	I-083	0.351
I-014	0.759	I-051	0.084	I-086	0.042
I-016	0.400	I-052	0.265	I-087	0.065
I-018	0.075	I-053	0.012	I-088	0.015
I-021	0.502	I-054	0.015	I-089	0.062
I-022	1.250	I-055	0.013	I-090	0.045
I-023	0.038	I-056	0.057	I-092	0.089
I-024	0.133	I-057	0.166	I-094	0.187
I-025	0.652	I-059	0.029	I-095	1.050
I-026	0.020	I-061	0.115	I-096	0.775
I-027	0.378	I-062	0.024	I-097	0.097
I-028	0.028	I-063	0.128	I-098	0.792
I-029	0.068	I-064	1.120	I-099	0.148
I-031	0.052	I-065	0.089	I-100	0.027
I-032	0.052	I-066	1.300	I-101	0.026
I-033	0.050	I-067	0.933	I-102	0.044
I-034	0.049	I-068	0.025	I-103	4.500
I-035	0.102	I-069	1.400	I-104	0.012
I-036	0.015	I-070	0.469	I-105	0.182
I-037	0.167	I-071	0.054	I-106	0.091

10

20

30

40

【表 1 5 5】

実施例 No	IC50 ( $\mu$ M)	実施例 No	IC50 ( $\mu$ M)	実施例 No	IC50 ( $\mu$ M)
I-107	0.097	I-157	0.003	I-207	0.011
I-108	0.792	I-158	0.048	I-208	0.008
I-109	0.148	I-159	0.641	I-209	0.012
I-110	0.027	I-160	0.809	I-210	0.006
I-111	0.026	I-161	0.146	I-211	0.097
I-112	0.031	I-162	0.074	I-212	0.017
I-113	0.010	I-163	0.039	I-213	0.028
I-114	0.193	I-164	0.039	I-214	0.039
I-115	0.012	I-165	0.007	I-215	0.021
I-116	0.041	I-166	0.030	I-216	0.008
I-117	0.007	I-167	0.059	I-217	0.008
I-118	0.010	I-168	0.095	I-218	0.008
I-119	0.004	I-169	0.010	I-219	0.004
I-120	0.022	I-170	0.006	I-220	0.009
I-121	0.009	I-171	0.152	I-221	0.172
I-122	0.012	I-172	0.013	I-222	0.246
I-123	0.015	I-173	0.005	I-223	0.048
I-124	0.037	I-174	0.931	I-224	0.034
I-125	0.029	I-175	0.011	I-225	0.048
I-126	0.398	I-176	0.042	I-226	0.103
I-127	0.084	I-177	0.006	I-227	0.036
I-128	0.050	I-178	0.003	I-228	0.027
I-129	0.139	I-179	0.028	I-229	0.113
I-130	0.057	I-180	0.021	I-230	0.054
I-131	0.334	I-181	0.014	I-231	0.183
I-132	0.048	I-182	0.012	I-232	0.021
I-133	0.077	I-183	0.014	I-233	0.084
I-134	0.023	I-184	0.054	I-234	0.008
I-135	0.016	I-185	0.044	I-235	0.022
I-136	0.087	I-186	0.005	I-236	0.102
I-137	0.403	I-187	0.234	I-237	0.891
I-138	0.091	I-188	0.041	I-238	0.004
I-139	0.090	I-189	0.027	I-239	0.008
I-140	0.144	I-190	0.073	I-240	0.007
I-141	0.080	I-191	0.012	I-241	0.173
I-142	0.181	I-192	0.061	I-242	0.007
I-143	0.120	I-193	0.012	I-243	0.028
I-144	0.127	I-194	0.012	I-244	0.007
I-145	0.190	I-195	0.028	I-245	0.004
I-146	0.044	I-196	0.012	I-246	0.047
I-147	0.012	I-197	0.015	I-247	0.017
I-148	0.404	I-198	0.005	I-248	0.009
I-149	0.063	I-199	0.121	I-249	0.008
I-150	0.036	I-200	0.030	I-250	0.031
I-151	0.075	I-201	0.017	I-251	0.022
I-152	0.064	I-202	0.066	I-252	0.008
I-153	0.043	I-203	0.048	I-253	0.011
I-154	0.017	I-204	0.113	I-254	0.020
I-155	0.025	I-205	0.025	I-255	0.024
I-156	0.012	I-206	0.079	I-256	0.039

10

20

30

40



【表 1 5 6】

I-257	0.014	I-307	0.043	I-357	0.103
I-258	0.099	I-308	0.006	I-358	0.019
I-259	0.086	I-309	0.024	I-359	0.021
I-260	0.102	I-310	0.034	I-360	0.017
I-261	0.017	I-311	0.106	I-361	0.570
I-262	0.053	I-312	0.401	I-362	0.130
I-263	0.862	I-313	0.072	I-363	0.032
I-264	0.372	I-314	0.025	I-364	0.044
I-265	0.016	I-315	0.503	I-365	0.100
I-266	0.036	I-316	0.074	I-366	0.031
I-267	0.058	I-317	0.014	I-367	0.113
I-268	0.042	I-318	0.049	I-368	0.048
I-269	0.125	I-319	0.281	I-369	0.019
I-270	0.116	I-320	0.067	I-370	0.013
I-271	0.083	I-321	0.167	I-371	0.198
I-272	0.123	I-322	0.063	I-372	0.013
I-273	0.035	I-323	0.345	I-373	0.894
I-274	0.090	I-324	0.051	I-374	0.637
I-275	0.156	I-325	0.037	I-375	0.102
I-276	0.013	I-326	0.280	I-376	0.007
I-277	0.032	I-327	0.080	I-377	0.039
I-278	0.087	I-328	0.018	I-378	0.144
I-279	0.008	I-329	0.014	I-379	0.258
I-280	0.079	I-330	0.105	I-380	0.059
I-281	0.041	I-331	0.470	I-381	0.155
I-282	0.892	I-332	0.056	I-382	0.176
I-283	0.984	I-333	0.203	I-383	0.008
I-284	0.017	I-334	0.179	I-384	0.364
I-285	0.038	I-335	0.018	I-385	0.004
I-286	0.125	I-336	0.025	I-386	0.070
I-287	0.051	I-337	0.007	I-387	0.392
I-288	0.759	I-338	0.026	I-388	0.014
I-289	0.110	I-339	0.035	I-389	0.008
I-290	0.082	I-340	0.021	I-390	0.007
I-291	0.032	I-341	0.119	I-391	0.021
I-292	0.052	I-342	0.108	I-392	0.069
I-293	0.171	I-343	0.118	I-393	0.155
I-294	0.300	I-344	0.013	I-394	0.018
I-295	0.012	I-345	0.038	I-395	0.007
I-296	0.006	I-346	0.019	I-396	0.008
I-297	0.042	I-347	0.055	I-397	0.031
I-298	0.052	I-348	0.057	I-398	0.115
I-299	0.026	I-349	0.039	I-399	0.040
I-300	0.165	I-350	0.049	I-400	0.017
I-301	0.037	I-351	0.087	I-401	0.023
I-302	0.052	I-352	0.022	I-402	0.083
I-303	0.068	I-353	0.177	I-403	0.043
I-304	0.242	I-354	0.011	I-404	0.676
I-305	0.022	I-355	0.018	I-405	0.062
I-306	0.015	I-356	0.066	I-406	0.131

10

20

30

40

【表 1 5 7】

I-407	0.533	I-457	0.019	I-508	0.081
I-408	0.465	I-458	0.032	I-509	0.225
I-409	0.074	I-459	0.016	I-510	0.028
I-410	0.015	I-460	0.004	I-511	0.022
I-411	0.037	I-461	0.004	I-512	0.110
I-412	0.042	I-462	0.090	I-513	0.260
I-413	0.084	I-463	0.017	I-514	0.032
I-414	0.069	I-464	0.036	I-515	0.041
I-415	0.018	I-465	0.160	I-516	0.027
I-416	0.090	I-466	0.179	I-517	0.014
I-417	0.451	I-467	0.007	I-518	0.013
I-418	0.733	I-468	0.368	I-519	0.170
I-419	0.109	I-469	0.596	I-520	0.315
I-420	0.447	I-470	0.426	I-521	0.020
I-421	0.024	I-471	0.159	I-522	0.008
I-422	0.358	I-472	0.026	I-523	0.105
I-423	0.072	I-473	0.028	I-524	0.064
I-424	0.122	I-474	0.016	I-525	0.041
I-425	0.170	I-475	0.540	I-526	0.013
I-426	0.057	I-476	0.074	I-527	0.158
I-427	0.270	I-477	0.247	I-528	0.061
I-428	0.053	I-478	0.116	I-529	0.172
I-429	0.026	I-479	0.563	I-530	0.196
I-430	0.012	I-480	0.041	I-531	0.481
I-431	0.809	I-481	0.298	I-532	0.006
I-432	0.588	I-482	0.087	I-533	0.102
I-433	0.011	I-483	0.081	I-534	0.067
I-434	0.653	I-484	0.204	I-535	0.030
I-435	0.007	I-485	0.180	I-536	0.028
I-436	0.004	I-486	0.724	I-537	0.975
I-437	0.019	I-487	0.363	I-538	0.071
I-438	0.540	I-488	0.314	I-539	0.092
I-439	0.004	I-489	0.843	I-540	0.323
I-440	0.019	I-490	0.480	I-541	0.130
I-441	0.012	I-491	0.051	I-542	0.006
I-442	0.035	I-493	0.070	I-543	0.014
I-443	0.240	I-494	0.046	I-544	0.004
I-444	0.051	I-495	0.074	I-545	0.046
I-445	0.014	I-496	0.024	I-546	0.066
I-446	0.077	I-497	0.015	I-547	0.104
I-447	0.076	I-498	0.013	I-548	0.124
I-448	0.400	I-499	0.040	I-549	0.037
I-449	0.051	I-500	0.021	I-550	0.021
I-450	0.014	I-501	0.009	I-551	0.015
I-451	0.040	I-502	0.062	I-552	0.013
I-452	0.109	I-503	0.024	I-553	0.196
I-453	0.610	I-504	0.018	I-554	0.620
I-454	0.087	I-505	0.012	I-555	0.034
I-455	0.050	I-506	0.249	I-556	0.105
I-456	0.280	I-507	0.132	I-557	0.216

10

20

30

40

【表 1 5 8】

I-558	0.043	I-622	0.072	I-677	0.013
I-559	0.043	I-623	0.017	I-678	0.123
I-560	0.101	I-624	0.009	I-679	0.625
I-561	0.104	I-625	0.005	I-680	0.140
I-562	0.350	I-626	0.006	I-682	0.005
I-563	0.101	I-627	0.005	I-683	0.003
I-564	0.385	I-628	0.059	I-684	0.006
I-566	0.304	I-629	0.098	I-685	0.170
I-567	0.167	I-630	0.025	I-686	0.005
I-568	0.225	I-631	0.010	I-687	0.014
I-569	0.086	I-632	0.019	I-688	0.004
I-570	0.935	I-634	0.034	I-689	0.025
I-571	0.166	I-635	0.104	I-691	0.025
I-572	0.227	I-636	0.004	I-692	0.034
I-573	0.068	I-637	0.004	I-693	0.008
I-574	0.129	I-638	0.140	I-694	0.013
I-577	0.062	I-639	0.002	I-695	0.096
I-578	0.110	I-640	0.110	I-696	0.497
I-579	0.334	I-641	0.073	I-697	0.004
I-582	0.168	I-642	0.007	I-698	0.003
I-583	0.071	I-643	0.250	I-700	0.009
I-585	0.077	I-644	0.026	I-701	0.023
I-586	0.009	I-646	0.015	I-702	0.015
I-587	0.087	I-647	0.006	I-703	0.030
I-590	0.584	I-648	0.110	I-705	0.009
I-592	0.110	I-649	0.009	I-706	0.048
I-593	0.080	I-650	0.375	I-707	0.084
I-594	0.383	I-651	0.004	I-708	0.005
I-596	0.010	I-652	0.007	I-709	0.133
I-599	0.023	I-653	0.065	I-710	0.006
I-600	0.013	I-655	0.002	I-711	0.007
I-601	0.008	I-656	0.039	I-713	0.003
I-602	0.012	I-657	0.014	I-714	0.044
I-603	0.007	I-658	0.004	I-716	0.170
I-604	0.006	I-659	0.023	I-717	0.015
I-605	0.013	I-661	0.457	I-720	0.775
I-606	0.074	I-662	0.005	I-722	0.009
I-607	0.110	I-663	0.700	I-723	0.041
I-608	0.011	I-664	0.011	I-724	0.009
I-609	0.525	I-665	0.004	I-725	0.101
I-610	0.085	I-666	0.298	I-726	0.009
I-611	0.003	I-667	0.008	I-727	0.194
I-614	0.011	I-668	0.007	I-728	0.008
I-615	0.027	I-669	0.620	I-729	0.004
I-616	0.240	I-670	0.011	I-730	0.910
I-617	0.009	I-671	0.011	I-732	0.260
I-618	0.017	I-672	0.030	I-733	0.009
I-619	0.009	I-673	0.650	I-734	0.004
I-620	0.028	I-674	0.007	I-735	0.677
I-621	0.008	I-675	0.018	I-736	0.087

10

20

30

40

【表 159】

I-737	0.033
I-738	0.035
I-739	0.007
I-740	0.003
I-741	0.007
I-742	0.013
I-744	0.740
I-745	0.490
I-746	0.350
I-747	0.044
I-748	0.005

10

## 【0419】

## 試験例 2 : CYP 阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要 CYP 5 分子種 (CYP 1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) の典型的基質代謝反応として 7 - エチルオキシレゾルフィンの O - 脱エチル化 (CYP 1A2)、トルブタミドのメチル - 水酸化 (CYP 2C9)、メフェニトインの 4' - 水酸化 (CYP 2C19)、デキストロメトルファン の O 脱メチル化 (CYP 2D6)、テルフェナジンの水酸化 (CYP 3A4) を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価した。

20

## 【0420】

反応条件は以下のとおり：基質、0.5 μmol/L エチルオキシレゾルフィン (CYP 1A2)、100 μmol/L トルブタミド (CYP 2C9)、50 μmol/L S - メフェニトイン (CYP 2C19)、5 μmol/L デキストロメトルファン (CYP 2D6)、1 μmol/L テルフェナジン (CYP 3A4)；反応時間、15 分；反応温度、37；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2 mg タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、20 μmol/L (4 点)。

## 【0421】

96 穴プレートに反応溶液として、50 mmol/L HEPES 緩衝液中に各 5 種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素である NADPH を添加して、指標とする代謝反応を開始した。37、15 分間反応した後、メタノール/アセトニトリル = 1/1 (V/V) 溶液を添加することで反応を停止した。3000 rpm、15 分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン (CYP 1A2 代謝物) を蛍光マルチラベルカウンタで定量し、トルブタミド水酸化体 (CYP 2C9 代謝物)、メフェニトイン 4' 水酸化体 (CYP 2C19 代謝物)、デキストロメトルファン (CYP 2D6 代謝物)、テルフェナジンアルコール体 (CYP 3A4 代謝物) を LC/MS/MS で定量した。

30

## 【0422】

薬物を溶解した溶媒である DMSO のみを反応系に添加したものをコントロール (100%) とし、残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC<sub>50</sub> を算出した。

40

## 【0423】

## 試験例 3 : BA 試験

## 経口吸収性の検討実験材料と方法

- (1) 使用動物：マウスあるいは SD ラットを使用した。
- (2) 飼育条件：マウスあるいは SD ラットは、固形飼料及び滅菌水道水を自由摂取させた。
- (3) 投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した。(化合物ごとに投与量は変更有)

経口投与 1 ~ 30 mg / kg (n = 2 ~ 3)

静脈内投与 0.5 ~ 10 mg / kg (n = 2 ~ 3)

50

(4) 投与液の調製：経口投与は溶液又は懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

(5) 投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC/MS/MS を用いて測定した。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラム *WinNonlin* (登録商標) を用いて血漿中濃度 時間曲線下面積 (AUC) を算出し、経口投与群と静脈内投与群の AUC から本発明化合物のバイオアベイラビリティ (BA) を算出した。

10

#### 【0424】

##### 試験例 4：代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価した。

#### 【0425】

ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質 / mL を含む 0.2 mL の緩衝液 (50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4、150 mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム) 中で、1 mmol/L NADPH 存在下で 37、0 分あるいは 30 分間反応させた (酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル = 1/1 (v/v) 溶液の 100  $\mu$ L に反応液 50  $\mu$ L を添加、混合し、3000 rpm で 15 分間遠心した。その遠心上清中の本発明化合物を LC/MS/MS にて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を 0 分反応時の化合物量を 100% として計算した。なお、加水分解反応は NADPH 非存在下で、グルクロン酸抱合反応は NADPH に換えて 5 mmol/L UDP-グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施した。

20

#### 【0426】

##### 試験例 5：CYP3A4 蛍光 MBI 試験

CYP3A4 蛍光 MBI 試験は、代謝反応による本発明化合物の CYP3A4 阻害の増強を調べる試験である。CYP3A4 酵素 (大腸菌発現酵素) により 7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン (7-BFC) が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物 7-ヒドロキシトリフルオロメチルクマリン (7-HFC) が生じる。7-HFC 生成反応を指標として CYP3A4 阻害を評価する。

30

#### 【0427】

反応条件は以下のとおり：基質、5.6  $\mu$ mol/L 7-BFC；プレ反応時間、0 又は 30 分；反応時間、15 分；反応温度、25 (室温)；CYP3A4 含量 (大腸菌発現酵素)、プレ反応時 62.5 pmol/mL、反応時 6.25 pmol/mL (10 倍希釈時)；本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、20  $\mu$ mol/L (6 点)。

#### 【0428】

96 穴プレートにプレ反応液として K-Pi 緩衝液 (pH 7.4) 中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の 96 穴プレートに基質と K-Pi 緩衝液で 1/10 希釈されるようにその一部を移し、補酵素である NADPH を添加して指標とする反応を開始し (プレ反応無)、所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5 mol/L Tris (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4/1 (V/V) を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にも NADPH を添加しプレ反応を開始し (プレ反応有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質と K-Pi 緩衝液で 1/10 希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5 mol/L Tris (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4/1 (V/V) を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である 7-HFC の蛍光値を測定した。(Ex = 420 nm、Em =

40

50

535 nm)

【0429】

本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC<sub>50</sub>を算出した。IC<sub>50</sub>値の差が5 μmol/L以上の場合を(+)とし、3 μmol/L以下の場合を(-)とした。

【0430】

試験例6: Fluctuation Ames Test

本発明化合物の変異原性を評価する。

凍結保存しているネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株)20 μLを10 mL液体栄養培地(2.5% Oxoid nutrient broth No.2)に接種し37 °Cにて10時間、振盪前培養する。TA98株は9 mLの菌液を遠心(2000 × g、10分間)して培養液を除去した。9 mLのMicro F緩衝液(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>: 3.5 g/L、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1 g/L、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 1 g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25 g/L、MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O: 0.1 g/L)に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地(ピオチン: 8 μg/mL、ヒスチジン: 0.2 μg/mL、グルコース: 8 mg/mLを含むMicro F緩衝液)に添加した。TA100株は3.16 mL菌液に対しExposure培地120 mLに添加し試験菌液を調製した。本発明化合物DMSO溶液(最高用量50 mg/mLから2~3倍公比で数段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 μg/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25 μg/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドDMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40 μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20 μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μLと試験菌液588 μL(代謝活性化条件では試験菌液498 μLとS9 mix 90 μLの混合液)を混和し、37 °Cにて90分間、振盪培養した。本発明化合物を暴露した菌液460 μLを、Indicator培地(ピオチン: 8 μg/mL、ヒスチジン: 0.2 μg/mL、グルコース: 8 mg/mL、プロモクレゾールパープル: 37.5 μg/mLを含むMicro F緩衝液)2300 μLに混和し50 μLずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37 °Cにて3日間、静置培養した。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを(-)、陽性のものを(+ )とした。

【0431】

試験例7: hERG試験

本発明化合物の心電図QT間隔延長リスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG)チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K<sup>+</sup>電流(I<sub>Kr</sub>)への本発明化合物の作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム(PatchXpress 7000A、Axon Instruments Inc.)を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持した後、+40 mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50 mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI<sub>Kr</sub>を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液(NaCl: 135 mmol/L、KCl: 5.4 mmol/L、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0.3 mmol/L、CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O: 1.8 mmol/L、MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O: 1 mmol/L、グルコース: 10 mmol/L、HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazin

10

20

30

40

50

eethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸)：10 mmol/L、pH = 7.4)を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。得られた $I_{Kr}$ から、解析ソフト(DataXpress ver. 1、Molecular Devices Corporation)を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群(0.1%ジメチルスルホキシド溶液)と比較して、本発明化合物の $I_{Kr}$ への影響を評価した。

#### 【0432】

##### 試験例8：溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、1% DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10 mmol/L化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液6  $\mu$ LをpH 6.8人工腸液(0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mLに0.2 mol/L NaOH試液 118 mL、水を加えて1000 mLとする。)594  $\mu$ Lに添加した。25  $^{\circ}$ Cで16時間静置させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール/水 = 1/1 (V/V)にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLC又はLC/MS/MSを用いて濾液中濃度を測定した。

#### 【0433】

##### 試験例9：粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にJP-1液(塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとする。)、JP-2液(pH 6.8のリン酸塩緩衝液500 mLに水500 mLを加える。)、20 mmol/L タウロコール酸ナトリウム(TCA)/JP-2液(TCA 1.08 gにJP-2液を加え100 mLとした。)を200  $\mu$ Lずつ添加した。試験液添加後に全量溶解する場合には、適宜、本発明化合物を追加する。密閉して37  $^{\circ}$ Cで1時間振とう後に濾過し、各濾液100  $\mu$ Lにメタノール100  $\mu$ Lを添加して2倍希釈を行った。希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡及び析出物がないかを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量した。

#### 【0434】

##### 製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

##### 製剤例1 錠剤

本発明化合物	15 mg
乳糖	15 mg
ステアリン酸カルシウム	3 mg

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

#### 【0435】

##### 製剤例2 カプセル剤

本発明化合物	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg
乳糖	80 mg

を均一に混合して粉末又は細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

#### 【0436】

##### 製剤例3 顆粒剤

本発明化合物	30 g
乳糖	265 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0437】

本発明化合物はACC2阻害作用を有しており、ACC2が関与する疾患の治療又は予防に有用である。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	4 C 0 6 3
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	4 C 0 6 5
C 0 7 D 277/64	(2006.01)	C 0 7 D	277/64	4 C 0 7 1
C 0 7 D 277/68	(2006.01)	C 0 7 D	277/68	4 C 0 7 2
C 0 7 D 263/56	(2006.01)	C 0 7 D	263/56	4 C 0 8 6
C 0 7 D 231/56	(2006.01)	C 0 7 D	231/56	4 C 2 0 6
C 0 7 D 239/80	(2006.01)	C 0 7 D	239/80	4 H 0 0 6
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D 407/12	(2006.01)	C 0 7 D	407/12	
C 0 7 D 261/20	(2006.01)	C 0 7 D	261/20	
C 0 7 D 513/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 4 3
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D	417/04	
C 0 7 D 277/82	(2006.01)	C 0 7 D	277/82	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	C 0 7 D	213/64	
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D 217/24	(2006.01)	C 0 7 D	217/24	
C 0 7 D 213/85	(2006.01)	C 0 7 D	213/85	
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D	213/74	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 498/14	(2006.01)	C 0 7 D	498/14	
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D	487/08	
C 0 7 D 239/47	(2006.01)	C 0 7 D	239/47	Z
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 H
C 0 7 D 275/04	(2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 1 2 T
C 0 7 D 235/26	(2006.01)	C 0 7 D	275/04	
C 0 7 D 493/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 1 3
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	C 0 7 D	498/04	1 0 5
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 5 C
A 6 1 K 31/426	(2006.01)	C 0 7 D	235/26	C
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	C 0 7 D	493/04	1 0 1 D
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K 31/17	(2006.01)	A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/165	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/4965	
A 6 1 K 31/553	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K 31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4427 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)	A 6 1 K 31/553
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418
C 0 7 C 275/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/4427
	A 6 1 K 31/5383
	A 6 1 K 31/444
	A 6 1 K 31/4375
	C 0 7 C 275/10

- (72)発明者 富田 裕  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 大段 正英  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 麓 昌高  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 佐々木 義一  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 倉橋 香菜  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 井上 崇嗣  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 占部 智見  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 西浦 祐二  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 岩津 理史  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 宮崎 圭輔  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 大藪 巨樹  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 和田 俊博  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内
- (72)発明者 加藤 学  
大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C033 AA06 AD11 AD17 AD20 AE08 AE13  
4C034 AM01  
4C050 AA03 BB04 CC04 CC08 EE01 FF01 FF03 GG01 GG02 GG03  
HH01 HH04  
4C055 AA01 BA02 BA42 BB07 CA02 CA16 CA28 CA39 CA42 CA59  
CB02 CB10 DA07 DA13 DA42 DB03 DB07 DB08 DB10 DB17  
4C056 AA01 AB01 AC01 AC02 AD03 AE03 CA02 CC01 CD06 FA01  
FB03 FB05 FC02  
4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB07 BB08 CC12 CC15 CC22 CC26  
CC29 CC34 CC52 CC57 CC61 CC62 CC72 CC78 CC82 DD02  
DD03 DD10 DD12 DD15 DD28 DD31 DD34 DD62 EE01  
4C065 AA04 AA05 BB04 BB05 BB06 BB09 CC01 DD02 DD03 EE02  
HH01 JJ03 KK02 LL01 LL03 PP03 PP04

