

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5419706号  
(P5419706)

(45) 発行日 平成26年2月19日(2014.2.19)

(24) 登録日 平成25年11月29日(2013.11.29)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 401/12	C S P
<b>C07D 417/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 417/12	Z N A
<b>A61K 31/4439</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/4439	
<b>C07D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 417/14	
<b>C07D 513/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 513/04	3 4 3

請求項の数 22 (全 193 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-543119 (P2009-543119)
(86) (22) 出願日	平成19年12月17日 (2007.12.17)
(65) 公表番号	特表2010-514677 (P2010-514677A)
(43) 公表日	平成22年5月6日 (2010.5.6)
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/087807
(87) 國際公開番号	W02008/079787
(87) 國際公開日	平成20年7月3日 (2008.7.3)
審査請求日	平成22年12月16日 (2010.12.16)
(31) 優先権主張番号	60/870,929
(32) 優先日	平成18年12月20日 (2006.12.20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504344266 タケダ カリフォルニア インコーポレイ テッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 121 サン デイエゴ サイエンス セ ンター ドライヴ 10410
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(74) 代理人	100138629 弁理士 鎌田 光宣
(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子

最終頁に続く

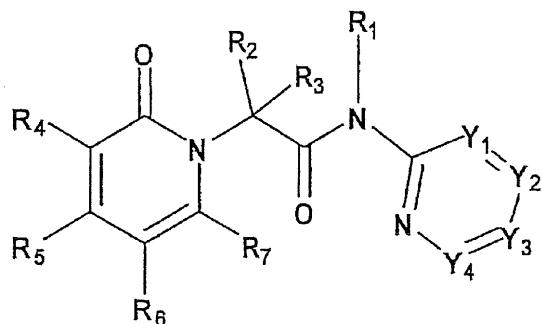
(54) 【発明の名称】グルコキナーゼアクチベーター

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 :

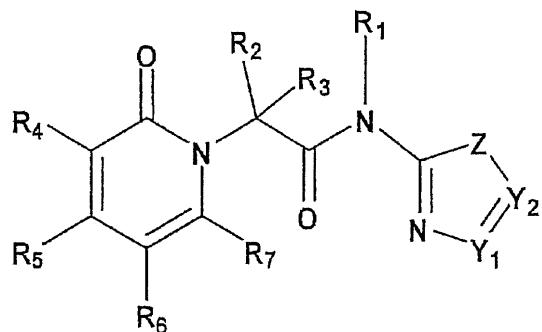
## 【化 1】



10

または

## 【化2】



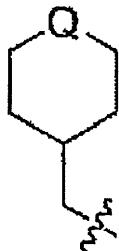
10

(式中、

$Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、および $Y_4$ は、それぞれCR<sub>13</sub>であり；  
 $Z$ は、Sであり；

 $R_1$ は、水素であり； $R_2$ は、式：

## 【化3】



20

であり；

 $R_3$ は、水素であり；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

Qは、OおよびCR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>からなる群から選択され；

それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つのR<sub>13</sub>は一緒になって置換もしくは非置換の環を形成し；

40

50

$R_{17}$  および  $R_{18}$  は、それぞれ水素であり；

前記置換された各基または環における置換基は、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、  
ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 $(C_{1-10})$ アルコキシ、 $(C_{4-12})$ アリールオキシ、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-10}$ )アルキル、 $(C_{1-10})$ アザアルキル、イミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-10}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール及びヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなるA群から選択され、各々は、B群から選択されるさらなる置換基で置換されていてもよく；

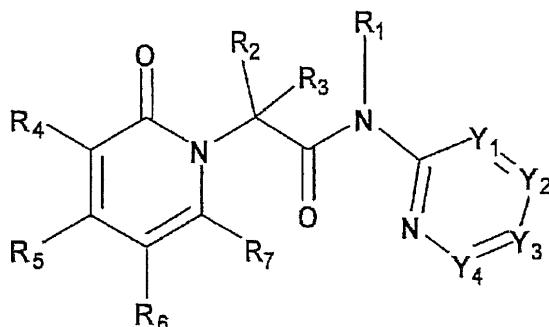
B群は、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 $(C_{1-10})$ アルコキシ、 $(C_{4-12})$ アリールオキシ、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-10}$ )アルキル、 $(C_{1-10})$ アザアルキル、イミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール及びヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる。）

で表される化合物、またはその多形体、溶媒和物、互変異性体、エナンチオマーもしくは医薬上許容される塩。

#### 【請求項 2】

式：

#### 【化 4】



を有する請求項 1 記載の化合物、またはその多形体、溶媒和物、互変異性体、エナンチオマーもしくは医薬上許容される塩。

#### 【請求項 3】

式：

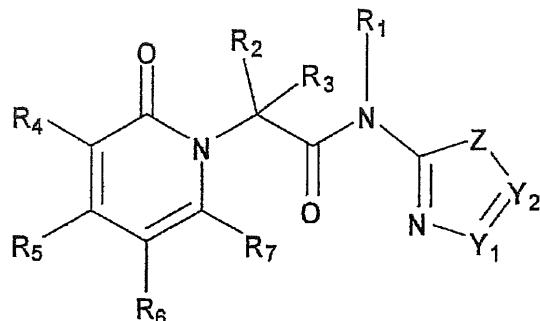
10

20

30

40

## 【化5】



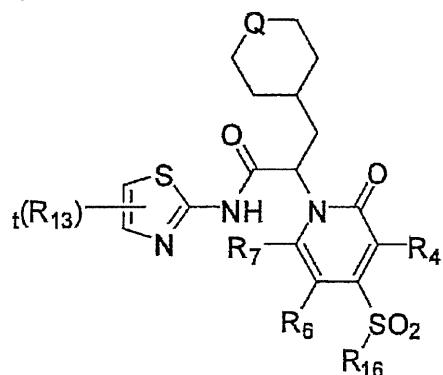
10

を有する請求項1記載の化合物、またはその多形体、溶媒和物、互変異性体、エナンチオマーもしくは医薬上許容される塩。

## 【請求項4】

式：

## 【化6】



20

(式中、

tは、0、1、および2からなる群から選択され；かつ

R<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

置換された基における置換基は、請求項1に定義されるA群から選択される。)

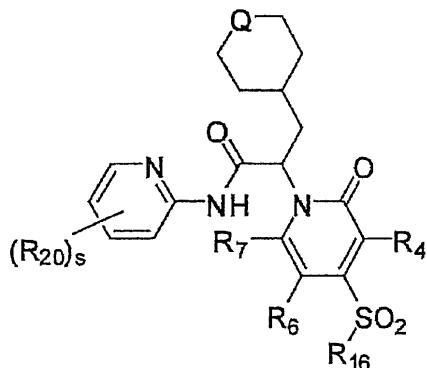
を有する請求項1記載の化合物、またはその多形体、溶媒和物、互変異性体、エナンチオマーもしくは医薬上許容される塩。

## 【請求項5】

式：

40

## 【化7】



(式中、

sは、0、1、2、3、および4からなる群から選択され；

R<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>20</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

置換された各基における置換基は、請求項1に定義されるA群から選択される。)

を有する請求項1記載の化合物、またはその多形体、溶媒和物、互変異性体、エナンチオマーもしくは医薬上許容される塩。

## 【請求項6】

式：

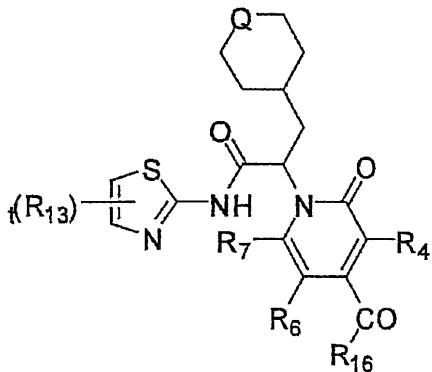
10

20

30

40

## 【化8】



10

(式中、

tは、0、1、および2からなる群から選択され；かつ

R<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

20

置換された基における置換基は、請求項1に定義されるA群から選択される。)

を有する請求項1記載の化合物、またはその多形体、溶媒和物、互変異性体、エナンチオマーもしくは医薬上許容される塩。

## 【請求項7】

30

R<sub>4</sub>が、(C<sub>1-5</sub>)アルキルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項8】

R<sub>4</sub>がメチルである、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項9】

R<sub>5</sub>が、(C<sub>1-5</sub>)アルキルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項10】

R<sub>5</sub>が-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>であり；かつR<sub>16</sub>が、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

40

50

置換された基における置換基は、請求項 1 に定義されるA群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R<sub>5</sub>が-CO-R<sub>16</sub>であり；かつR<sub>16</sub>が、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1~10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4~12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1~10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1~10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1~10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1~10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1~10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1~10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1~10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1~10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1~10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1~10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1~10</sub>)アルキル、(C<sub>3~12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1~5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3~12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1~10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1~10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1~10</sub>)アリール(C<sub>1~5</sub>)アルキル、(C<sub>9~12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1~5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8~12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1~5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1~10</sub>)アルキル、(C<sub>3~12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3~12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9~12</sub>)ビシクロアリール、ヘテロ(C<sub>3~12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4~12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1~10</sub>)アリール、(C<sub>9~12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4~12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

置換された基における置換基は、請求項 1 に定義されるA群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R<sub>6</sub>が、水素である、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 3】

R<sub>6</sub>が、(C<sub>1~5</sub>)アルキルである、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R<sub>6</sub>が、メチルである、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R<sub>7</sub>が、メチルである、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

3-シクロヘキシル-2-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(エチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル))ニコチンアミド；  
 2-(6-メチル-4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

30

40

50



N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(ベンジルオキシ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-シアノチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-シアノチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-プロモ-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(ピラジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(ピラジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(3-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；  
 (R)-2-(3-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-モルホリノ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾ

10

20

30

40

50

ール-2-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(4-(2,5-ジメチルフラン-3-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(6-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(4-メトキシ-2-メチルブタン-2-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-フェニルピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(3-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(フラン-3-イル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)ピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

10

20

30

40

50

(S)-2-(4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(3-(メチルスルホニアミド)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(4-(N-メチルスルファモイル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 エチル 2-(2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-3,5,6-トリメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(4-メトキシ-2-メチルブタン-2-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(4-メトキシ-2-メチルブタン-2-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(6-メトキシベンゾ

10

20

30

40

50

[d]チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(2-オキソ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(2-メトキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(2-メトキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-3,5,6-トリメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-3,5,6-トリメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(3-ヒドロキシプロパ-1-イニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(2-オキソ-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(オキサゾール-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-((4-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-5,6-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-5,6-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(5-アセトアミド-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；  
 N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-(4-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-クロロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(3-クロロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(ピラジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-6-(2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド)ニコチンアミド；  
 (S)-6-(2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド)ニコチンアミド；  
 2-(5-クロロ-4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

10

20

30

40

50

2-(5-クロロ-4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリプロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリプロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；およびそれらの医薬上許容される塩からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。  
 【請求項17】  
 医薬上許容される塩の形態である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項18】

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物を活性成分として含む、医薬組成物。

## 【請求項19】

医薬として使用するための請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

## 【請求項20】

グルコキナーゼを阻害するための医薬の製造における請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## 【請求項21】

グルコキナーゼが疾患状態の病理学及び/又は徴候学に寄与する活性を有する該疾患状態の治療のための医薬の製造における請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## 【請求項22】

高血糖、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームX、耐糖能異常、多嚢胞性卵巣症候群、および心臓血管疾患からなる群から選択される疾患状態の治療のための医薬の製造における請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 発明の分野

本発明は、ヘキソキナーゼを活性化するのに使用され得る化合物、並びにこれらの化合物を含む組成物、キット及び製品に関する。本発明はまた、ヘキソキナーゼを活性化するための方法、及び本発明の化合物を用いた治療方法に関する。さらに、本発明は、本発明の化合物の製造方法、並びにそのような方法に有用である中間体に関する。詳細には、本発明は、グルコキナーゼアクチベーター；これらの化合物を含む組成物、キット及び製品；グルコキナーゼの活性化方法；並びにグルコキナーゼアクチベーターを製造するために

10

20

30

40

50

有用な方法及び中間体に関する。

### 【0002】

#### 発明の背景

グルコキナーゼ (G K、ヘキソキナーゼ I V) は、哺乳動物で見出される 4 つのヘキソキナーゼのうちの 1 つである (Colowick, S. P., in *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, N.Y., pages 1-48, 1973)。ヘキソキナーゼは、グルコース代謝の第一工程 (すなわち、グルコースの、グルコース - 6 - リン酸への転換) を触媒する。グルコキナーゼは主に、全身のグルコース恒常性において重要な役割を担うことが知られている 2 種類の細胞型である、膵 細胞及び肝実質細胞中に見出される。具体的には、G K は、これらの 2 種類の細胞型におけるグルコース代謝の律速酵素である (Ch 10 ipkin, S. R., Kelly, K. L., and Ruderman, N. B. in *Joslin's Diabetes* (C. R. Kahn and G. C. Wier, eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, Pa., pages 97-115, 1994)。

### 【0003】

G K が最大半量の活性を示すグルコース濃度は、およそ 8 mM である。他の 3 つのヘキソキナーゼは、はるかに低い濃度 (< 1 mM) でグルコースと飽和する。したがって、炭水化物を含有する食事後に血中のグルコース濃度が空腹時レベル (5 mM) から食後レベル (約 10 - 15 mM) に上昇するにつれて、G K 経路をとるグルコースの流れが増加する (Printz, R. G., Magnuson, M. A., and Granner, D. K. in *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R. E. Olson, D. M. Bier, and D. B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, Calif., pages 463-496, 1993)。これらの発見は、G K が 細胞及び肝細胞において、グルコースセンサーとして機能することを示唆する (Meglasson, M. D. and Matschinsky, F. M. Amer. J Physiol. 246, E1-E13, 1984)。

### 【0004】

より最近では、遺伝子組換え動物における研究によって、G K が確かに全身のグルコース恒常性において重要な役割を担うことが確認された。G K を発現しない動物は、生後数日以内に重篤な糖尿病で死亡する一方で、G K を過剰発現する動物は、改善された耐糖能を有する (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., Cell 83, 69-78, 1995; Ferri 30 e, T., Riu, E., Bosch, F. et al., FASEB J., 10, 1213-1218, 1996)。グルコース曝露の増加は、G K を介して、 細胞中ではインスリン分泌の増加に関連し、肝細胞中では、グリコーゲン沈着の増加に関連し、もしかするとグルコース産生の減少にも関連している。

### 【0005】

若年発症成人型糖尿病 I I 型 (M O D Y - 2) が、G K 遺伝子における機能喪失型変異に起因するという発見は、G K がまた、ヒトにおいてもグルコースセンサーとして機能することを示唆する (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., Biochem. J. 309, 167-173, 1995)。ヒトのグルコース代謝の制御における G K の大事な役割をサポートするさらなる証拠が、増強された酵素活性をもつ G K の変異型を発現する患者の同定によって提供された。これらの患者は、不適切に上昇した血漿インスリンレベルと関連した空腹時低血糖を示す (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., New England J. Med. 338, 226-230, 1998)。したがって、G K を活性化する化合物であって、それによって G K センサー系の感度を増加させる化合物は、全ての I I 型糖尿病の低血糖特性の治療に有用であることが期待される。グルコキナーゼアクチベーターは、 細胞及び肝細胞におけるグルコース代謝の流れを増加させるはずであり、これはインスリン分泌の増加と共に役するだろう。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

### 【0006】

ヒトの疾患を治療する新たな治療剤を見出す継続的な必要性が存在する。ヘキソキナーゼ (具体的にはグルコキナーゼであるが、これに限定されない) は、糖尿病、高血糖及び 50

他の疾患におけるそれらの大事な役割のため、新たな治療薬の発見のために特に魅力的な標的である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の要旨

本発明は、グルコキナーゼを活性化する化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む組成物、製品及びキットを提供する。さらに、本発明は、本発明の化合物を製造する方法、並びにそのような方法において有用な中間体に関する。

【0008】

一実施態様においては、本発明のグルコキナーゼアクチベーターを活性成分として含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬組成物は、任意で、1以上の本発明のアクチベーターを0.001% - 100%含んでいても良い。これらの医薬組成物は、例えば、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経口腔、鼻腔内、リポソーム、経吸入、経膣、眼内、経局所送達（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内を含む、多種多様な経路によって、投与又は同時投与され得る。組成物はまた、徐放剤形で投与又は同時投与され得る。

【0009】

本発明はまた、グルコキナーゼに関連する疾患状態を治療するためのキット及び他の製品に関する。

【0010】

一実施態様においては、説明書とともに、少なくとも1種の本発明のグルコキナーゼアクチベーターを含む組成物を含むキットが提供される。説明書は、組成物が投与されるべき疾患状態、保管情報、投与量情報及び／又は当該組成物の投与方法に関する指示を示し得る。キットはまた、包装材料を含み得る。包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。キットはまた、任意で、追加要素（例えば、組成物投与用の注射器）を含み得る。キットは、単回又は複数回投薬形態で、組成物を含み得る。

【0011】

別の実施態様においては、包装材料とともに、少なくとも1種の本発明のグルコキナーゼアクチベーターを含む組成物を含む製品が提供される。包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。容器は、任意で、組成物が投与されるべき疾患状態、保管情報、投与量情報及び／又は組成物の投与方法に関する指示を示すラベルを含み得る。キットはまた、任意で、追加要素（例えば、当該組成物投与用の注射器）を含み得る。キットは、単回又は複数回投薬形態で、組成物を含み得る。

【0012】

本発明の化合物、組成物及びキットを調製するための方法もまた提供される。例えば、本発明の化合物を合成するためのいくつかの合成スキームが本明細書中に提供される。

【0013】

本発明の化合物、組成物、キット及び製品を使用するための方法もまた提供される。

【0014】

一実施態様においては、化合物、組成物、キット及び製品は、グルコキナーゼを調節するために使用される。特に、化合物、組成物、キット及び製品は、グルコキナーゼを活性化するために使用され得る。

【0015】

別の実施態様においては、化合物、組成物、キット及び製品は、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理学及び／又は徴候学を改善する該疾患状態を治療するために使用される。

【0016】

別の実施態様においては、グルコキナーゼ活性が対象内で変化し、そして一実施態様においては上昇する対象に、化合物が投与される。

【0017】

10

20

30

40

50

別の実施態様においては、インビポで化合物（ここで、該化合物はグルコキナーゼを活性化する）に変換される化合物のプロドラッグが対象に投与される。

【0018】

別の実施態様においては、グルコキナーゼを本発明の化合物と接触させることを含む、グルコキナーゼを活性化する方法が提供される。

【0019】

別の実施態様においては、グルコキナーゼをインビポで活性化するために本発明の化合物を対象中に存在させることを含む、グルコキナーゼを活性化する方法が提供される。

【0020】

別の実施態様においては、インビポで第2の化合物に変換される第1の化合物を対象に投与することを含むグルコキナーゼを活性化する方法であって、当該第2の化合物がグルコキナーゼをインビポで活性化する、方法が提供される。本発明の化合物は、第1の化合物であっても、第2の化合物であってもよいことが留意される。10

【0021】

別の実施態様においては、本発明の化合物を投与することを含む治療方法が提供される。。

【0022】

別の実施態様においては、治療有効量の本発明の化合物を患者に投与することを含む、グルコキナーゼにより介在されることが公知であるか、又はグルコキナーゼアクチベーターにより治療されることが公知である患者における状態を治療する方法が提供される。20

【0023】

別の実施態様においては、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理学及び／又は徵候学を改善する該疾患状態を治療するための方法であって、本発明の化合物を当該疾患状態にとって治療上有効な量で対象中に存在させることを含む方法が提供される。

【0024】

別の実施態様においては、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理学及び／又は徵候学を改善する該疾患状態を治療するための方法であって、第2の化合物にインビポで変換される第1の化合物を対象に投与することを含み、その結果、該第2の化合物が該疾患状態にとって治療上有効な量で対象中に存在する、方法が提供される。本発明の化合物は第1の化合物であっても、第2の化合物であってもよいことが留意される。30

【0025】

別の実施態様においては、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理学及び／又は徵候学を改善する該疾患状態を治療するための方法であって、本発明の化合物を対象に投与することを含み、その結果、該化合物が該疾患状態にとって治療上有効な量で対象中に存在する、方法が提供される。

【0026】

別の実施態様においては、グルコキナーゼによって介在されることが公知であるか、又はグルコキナーゼアクチベーターによって治療されることが公知である疾患状態の治療に使用するための医薬を製造するために、本発明の化合物を使用するための方法が提供される。40

【0027】

上記実施態様のすべてに関して、イオン化形態又は溶媒和形態の薬剤を投与することは当該分野で周知であるので、化合物のすべての医薬上許容されるイオン化形態（例、塩）及び溶媒和物（例、水和物）を、そのようなイオン化形態及び溶媒和物が明記されているかどうかにかかわらず、本発明が包含することを意図することが留意される。特定の立体化学が明記されていない場合、化合物の列挙は、その化合物が個別の異性体又は異性体の混合物として存在しているかどうかに関係なく、すべての可能性のある立体異性体（例、キラル中心の数に依存してエナンチオマー又はジアステレオマー）を包含することを意図していることもまた留意される。さらに、違うように明記されていなければ、化合物の列挙は、すべての可能性のある共鳴構造及び互変異性体を包含することを意図している。特50

許請求の範囲に関しては、言葉遣い「式を含む化合物」、「式を有する化合物」及び「式の化合物」は、特定の請求項で違うように具体的に明記されていなければ、その化合物、並びに、すべての医薬上許容されるイオン化形態及び溶媒和物、すべての可能性のある立体異性体、並びに、すべての可能性のある共鳴構造及び互変異性体を包含することを意図している。

**【0028】**

インビポで変化し、本発明の化合物になるプロドラッグもまた投与され得ることがさらに留意される。本発明の化合物を使用する様々な方法は、プロドラッグ送達が明記されているかどうかにかかわらず、インビポで本発明の化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含することを意図している。本発明の一定の化合物が、グルコキナーゼを活性化する前にインビポで変化し得、それゆえ、それ自体が別の化合物のプロドラッグであり得ることもまた留意される。別の化合物のそのようなプロドラッグは、それ自体が独立して、グルコキナーゼ活性を有していてもよいし、有していないてもよい。

10

**【図面の簡単な説明】**

**【0029】**

**【図1】**図1は、本願において言及される配列番号1を示す。

**【0030】**

**定義**

違うように記載されていなければ、本明細書及び特許請求の範囲で使用される以下の用語は、本願の目的のために、以下の意味を有するものとする。

20

**【0031】**

「脂環式」は、非芳香環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和であってもよいし、1つ又は2つ以上の二重又は三重結合を有する部分不飽和であってもよい。脂環式部分はまた、窒素、酸素及び硫黄等のヘテロ原子を任意で含んでいてもよい。窒素原子は、任意で、四級化される(quaternized)か又は酸化され得、硫黄原子は、任意で、酸化され得る。脂環式部分の例としては、(C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub>)の環を有する部分、例えば、シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクタン、シクロオクテン、及びシクロオクタジエンが挙げられるがこれらに限定されない。

30

**【0032】**

「脂肪族」は、構成炭素原子の直鎖又は分枝鎖配列によって特徴付けられる部分を意味し、飽和であっても、1つ又は2つ以上の二重又は三重結合を有する部分不飽和であってもよい。

**【0033】**

「アルケニル」は、直鎖又は分枝の炭素鎖であって、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合(-CR=CR') - 又は-CR=CR'R''(式中、R、R'及びR''は、互いに独立して水素又はさらなる置換基である)を含有する炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。特定の実施態様においては、「アルケニル」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>2</sub>-<sub>2</sub><sub>0</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-<sub>1</sub><sub>5</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-<sub>1</sub><sub>0</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-<sub>5</sub>)アルケニル又は(C<sub>2</sub>-<sub>3</sub>)アルケニルであり得る。あるいは「アルケニル」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>2</sub>)アルケニル、(C<sub>3</sub>)アルケニル又は(C<sub>4</sub>)アルケニルであり得る。

40

**【0034】**

「アルケニレン」は、直鎖又は分枝の二価の炭素鎖であって、1以上の炭素 - 炭素二重結合(-CR=CR') - (式中、R及びR'は、互いに独立して水素又はさらなる置換基である)を有する炭素鎖を意味する。アルケニレンの例としては、エテン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、メチレン-1,1-ジイル等が挙げられる。特定の実

50

施態様においては、「アルケニレン」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>2</sub>-<sub>20</sub>)アルケニレン、(C<sub>2</sub>-<sub>15</sub>)アルケニレン、(C<sub>2</sub>-<sub>10</sub>)アルケニレン、(C<sub>2</sub>-<sub>5</sub>)アルケニレン又は(C<sub>2</sub>-<sub>3</sub>)アルケニレンであり得る。あるいは、「アルケニレン」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>2</sub>)アルケニレン、(C<sub>3</sub>)アルケニレン又は(C<sub>4</sub>)アルケニレンであり得る。

#### 【0035】

「アルコキシ」は、さらなるアルキル置換基を有する酸素部分を意味する。本発明のアルコキシ基は、任意で、置換され得る。

#### 【0036】

単独で示される「アルキル」は、炭素原子鎖を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族基を意味し、任意で、1以上の炭素原子が、酸素（「オキサアルキル」参照）、カルボニル基（「オキソアルキル」参照）、硫黄（「チオアルキル」参照）、及び／又は窒素（「アザアルキル」参照）で置換されている。(C<sub>X</sub>)アルキル及び(C<sub>X-Y</sub>)アルキルが典型的に使用され、ここで、X及びYは鎖中の炭素原子数を示す。例えば、(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキルとしては、1～6個の炭素の鎖を有するアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルアリル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）が挙げられる。別の基とともに示されるアルキル（例、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等におけるような）は、示された原子数を有する直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族の二価の基を意味するか、まったく原子が示されていない場合、結合を意味する（例、(C<sub>6</sub>-<sub>10</sub>)アリール(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>)アルキルとしては、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-チエニルメチル、2-ピリジニルメチル等が挙げられる）。特定の実施態様においては、「アルキル」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>1</sub>-<sub>20</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>15</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-<sub>5</sub>)アルキル又は(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>)アルキルであり得る。あるいは、「アルキル」は単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>1</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>)アルキル又は(C<sub>3</sub>)アルキルであり得る。

#### 【0037】

「アルキレン」は、違うように示されていなければ、直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族の二価の基を意味する。(C<sub>X</sub>)アルキレン及び(C<sub>X-Y</sub>)アルキレンが典型的に使用され、ここで、X及びYは鎖中の炭素原子数を示す。例えば、(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキレンとしては、メチレン(-CH<sub>2</sub>-)、エチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、トリメチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、テトラメチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、2-ブテニレン(-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-)、2-メチルテトラメチレン(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、ペンタメチレン(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)等が挙げられる。特定の実施態様においては、「アルキレン」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>1</sub>-<sub>20</sub>)アルキレン、(C<sub>1</sub>-<sub>15</sub>)アルキレン、(C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>)アルキレン、(C<sub>1</sub>-<sub>5</sub>)アルキレン又は(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>)アルキレンであり得る。あるいは、「アルキレン」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>1</sub>)アルキレン、(C<sub>2</sub>)アルキレン又は(C<sub>3</sub>)アルキレンであり得る。

#### 【0038】

「アルキリデン」は、親分子に二重結合によって結合した直鎖又は分枝の飽和又は不飽和の脂肪族基を意味する。(C<sub>X</sub>)アルキリデン及び(C<sub>X-Y</sub>)アルキリデンが典型的に使用され、ここで、X及びYは鎖中の炭素原子数を示す。例えば、(C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>)アルキリデンとしては、メチレン(=CH<sub>2</sub>)、エチリデン(=CHCH<sub>3</sub>)、イソプロピリデン(=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、プロピリデン(=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、アリリデン(=CH-CH=CH<sub>2</sub>)等が挙げられる。特定の実施態様においては、「アルキリデン」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>1</sub>-<sub>20</sub>)アルキリデン、(C<sub>1</sub>-<sub>15</sub>)アルキリデン、(C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>)アルキリデン、(C<sub>1</sub>-<sub>5</sub>)アルキリデン又は(C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>)アルキ

10

20

30

40

50

リデンであり得る。あるいは、「アルキリデン」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>1</sub>)アルキリデン、(C<sub>2</sub>)アルキリデン又は(C<sub>3</sub>)アルキリデンであり得る。

#### 【0039】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合(-C=C-又は-C≡CR(式中、Rは、水素又はさらなる置換基である))を含む直鎖又は分枝の炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等が挙げられる。特定の実施態様においては、「アルキニル」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>2</sub>-<sub>2</sub>0)アルキニル、(C<sub>2</sub>-<sub>1</sub>5)アルキニル、(C<sub>2</sub>-<sub>1</sub>0)アルキニル、(C<sub>2</sub>-<sub>5</sub>)アルキニル又は(C<sub>2</sub>-<sub>3</sub>)アルキニルであり得る。あるいは、「アルキニル」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>2</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub>)アルキニル又は(C<sub>4</sub>)アルキニルであり得る。10

#### 【0040】

「アルキニレン」は、1以上の炭素-炭素三重結合(-CR=CR'-)(式中、R及びR'は、互いに独立して、水素又はさらなる置換基である)を有する直鎖又は分枝の、二価の炭素鎖を意味する。アルキニレンの例としては、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイル等が挙げられる。特定の実施態様においては、「アルキニレン」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>2</sub>-<sub>2</sub>0)アルキニレン、(C<sub>2</sub>-<sub>1</sub>5)アルキニレン、(C<sub>2</sub>-<sub>1</sub>0)アルキニレン、(C<sub>2</sub>-<sub>5</sub>)アルキニレン又は(C<sub>2</sub>-<sub>3</sub>)アルキニレンであり得る。あるいは、「アルキニレン」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>2</sub>)アルキニレン、(C<sub>3</sub>)アルキニレン又は(C<sub>4</sub>)アルキニレンであり得る。20

#### 【0041】

「アミド」は、基-C(=O)-NR-、-C(=O)-NRR'、-NR-C(=O)-及び/又は-NR-C(=O)R'(式中、それぞれのR及びR'は、独立して、水素又はさらなる置換基である)を意味する。

#### 【0042】

「アミノ」は、例えば、水素又は炭素原子が窒素に結合されている、2つのさらなる置換基を有する窒素部分を意味する。例えば、代表的なアミノ基としては、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH((C<sub>1</sub>-<sub>1</sub>0)アルキル)、-N((C<sub>1</sub>-<sub>1</sub>0)アルキル)<sub>2</sub>、-NH(アリール)、-NH(ヘテロアリール)、-N(アリール)<sub>2</sub>、-N(ヘテロアリール)<sub>2</sub>等が挙げられる。任意でまた、2つの置換基は、窒素と一緒にになって環を形成してもよい。違うように示されていなければ、アミノ部分を含む本発明の化合物は、その保護された誘導体を含み得る。アミノ部分の適切な保護基としては、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。30

#### 【0043】

「動物」としては、ヒト、非ヒト哺乳動物(例、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等)及び非哺乳動物(例、トリ等)が挙げられる。

#### 【0044】

「芳香族」は、構成原子が不飽和の環系を形成し、環系中のすべての原子がsp<sup>2</sup>混成であり、電子の総数が4n+2に等しい部分を意味する。芳香環は、環原子が炭素原子のみであり得るか、又は、炭素及び非炭素原子を含み得る(「ヘテロアリール」参照)。40

#### 【0045】

「アリール」は、各環が、芳香族であるか、又は、1つ以上の環と縮合している場合、芳香環集合を形成している、単環式又は多環式の環集合を意味する。1つ以上の環原子が炭素ではない場合(例、N、S)、アリールはヘテロアリールである。(C<sub>X</sub>)アリール及び(C<sub>X-Y</sub>)アリールが典型的に使用され、ここで、X及びYは環中の炭素原子数を示す。特定の実施態様においては、「アリール」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>3</sub>-<sub>1</sub>4)アリール、(C<sub>3</sub>-<sub>1</sub>0)アリール、(C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>)アリール、(C<sub>8</sub>-<sub>1</sub>0)アリール又は(C<sub>5</sub>-<sub>7</sub>)アリールであり得る。あるいは、「アリール」は、単独であるいは別の基と共に示され、(C<sub>5</sub>)アリール、(C<sub>6</sub>)アリール、(C<sub>7</sub>)アリー50

ル、(C<sub>8</sub>)アリール、(C<sub>9</sub>)アリール又は(C<sub>10</sub>)アリールであり得る。

【0046】

「アザアルキル」及び「アミノアルキル」は、アルキル鎖を形成する1以上の炭素原子が置換又は非置換の窒素原子と置換されている(-N R -又は-N R R')(式中、R及びR'は、互いに独立して、水素又はさらなる置換基である)点以外は、上で定義したようなアルキルを意味する。例えば、(C<sub>1-10</sub>)アザアルキルは、1~10の炭素及び1以上の窒素原子を含む鎖をいう。

【0047】

「ビシクロアルキル」は、飽和又は部分不飽和の縮合、スピロ又は架橋の二環式環集合を意味する。特定の実施態様においては、「ビシクロアルキル」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>4-15</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-10</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>6-10</sub>)ビシクロアルキル又は(C<sub>8-10</sub>)ビシクロアルキルであり得る。あるいは、「ビシクロアルキル」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>8</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>9</sub>)ビシクロアルキル又は(C<sub>10</sub>)ビシクロアルキルであり得る。

10

【0048】

「ビシクロアリール」は、縮合、スピロ又は架橋の二環式環集合であって、集合を構成する環のうち少なくとも1つが芳香族である、二環式環集合を意味する。(C<sub>X</sub>)ビシクロアリール及び(C<sub>X-Y</sub>)ビシクロアリールが典型的に使用され、ここで、X及びYは二環式環集合中の環に直接結合した炭素原子数を示す。特定の実施態様においては、「ビシクロアリール」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>4-15</sub>)ビシクロアリール、(C<sub>4-10</sub>)ビシクロアリール、(C<sub>6-10</sub>)ビシクロアリール又は(C<sub>8-10</sub>)ビシクロアリールであり得る。あるいは、「ビシクロアルキル」は、単独あるいは別の基と共に示され、(C<sub>8</sub>)ビシクロアリール、(C<sub>9</sub>)ビシクロアリール又は(C<sub>10</sub>)ビシクロアリールであり得る。

20

【0049】

本明細書中で使用される「架橋(bridging)環」と「架橋(bridged)環」は、別の環に結合して、両方の環に共通する2つの環原子が互いに直接は結合していない二環式又は多環式構造を有する化合物を形成している環をいう。架橋(bridging)環を有する一般的な化合物の非限定的な例としては、ボルネオール、ノルボルナン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。二環式系の一方又は両方の環はまた、ヘテロ原子を含み得る。

30

【0050】

「カルバモイル」は、基-O C(O) N R R'(式中、R及びR'は、互いに独立して、水素又はさらなる置換基である)を意味する。

【0051】

「炭素環」は、炭素原子からなる環を意味する。

【0052】

「カルボニル」は、基-C(=O)-及び/又は-C(=O)R(式中、Rは水素又はさらなる置換基である)を意味する。カルボニル基は、様々な置換基でさらに置換されて、酸、酸ハライド、アルデヒド、アミド、エステル、及びケトンを含む異なるカルボニル基を形成し得ることが留意される。

40

【0053】

「カルボキシ」は、基-C(=O)-O-及び/又は-C(=O)-OR(式中、Rは水素又はさらなる置換基である)を意味する。カルボキシ部分を含む本発明の化合物は、その保護誘導体(すなわち、酸素が保護基で置換されている場合)を含み得ることが留意される。カルボキシ部分の適切な保護基としては、ベンジル、tert-ブチル等が挙げられる。

【0054】

「シアノ」は、基-CNを意味する。

【0055】

50

「シクロアルキル」は、非芳香族の飽和又は部分不飽和の単環式、二環式又は多環式環集合を意味する。 $(C_x)$  シクロアルキル及び $(C_{x-y})$  シクロアルキルが典型的に使用され、ここで、X及びYは環集合中の炭素原子数を示す。例えば、 $(C_{3-10})$  シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘキセニル、2,5-シクロヘキサジエニル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシリ、ジオキソシクロヘキシリ、チオシクロヘキシリ、2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-1-イル等が挙げられる。特定の実施態様においては、「シクロアルキル」は、単独であるいは別の基と共に示され、 $(C_{3-14})$  シクロアルキル、 $(C_{3-10})$  シクロアルキル、 $(C_{3-7})$  シクロアルキル、 $(C_{8-10})$  シクロアルキル又は $(C_{5-7})$  シクロアルキルであり得る。あるいは、「シクロアルキル」は、単独であるいは別の基と共に示され、 $(C_5)$  シクロアルキル、 $(C_6)$  シクロアルキル、 $(C_7)$  シクロアルキル、 $(C_8)$  シクロアルキル、 $(C_9)$  シクロアルキル又は $(C_{10})$  シクロアルキルであり得る。  
【0056】

「シクロアルキレン」は、二価の飽和又は部分不飽和の単環式、二環式又は多環式環集合を意味する。 $(C_x)$  シクロアルキレン及び $(C_{x-y})$  シクロアルキレンが典型的に使用され、ここで、X及びYは環集合中の炭素原子数を示す。特定の実施態様においては、「シクロアルキレン」は、単独であるいは別の基と共に示され、 $(C_{3-14})$  シクロアルキレン、 $(C_{3-10})$  シクロアルキレン、 $(C_{3-7})$  シクロアルキレン、 $(C_{8-10})$  シクロアルキレン又は $(C_{5-7})$  シクロアルキレンであり得る。あるいは、「シクロアルキレン」は、単独であるいは別の基と共に示され、 $(C_5)$  シクロアルキレン、 $(C_6)$  シクロアルキレン、 $(C_7)$  シクロアルキレン、 $(C_8)$  シクロアルキレン、 $(C_9)$  シクロアルキレン又は $(C_{10})$  シクロアルキレンであり得る。  
【0057】

「疾患」は、具体的には、動物又はその一部の任意の不健康な状態を包含し、その動物に適用される医学上又は獣医学上の治療によって引き起こされ得るか又はそれに伴い得る不健康な状態（すなわち、そのような治療の「副作用」）を包含する。

#### 【0058】

本明細書中で使用される「縮合環」は、別の環に結合して、両方の環に共通する環原子が互いに直接結合している二環式構造を有する化合物を形成する環を指す。一般的な縮合環の非限定的な例としては、デカリニン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、インドール、フラン、ベンゾフラン、キノリン等が挙げられる。縮合環系を有する化合物は、飽和、部分飽和、炭素環、ヘテロ環、芳香族、ヘテロ芳香族等であり得る。  
【0059】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

#### 【0060】

「ヘテロアルキル」は、本願で定義されるようなアルキルを意味するが、但し、アルキル鎖内の1つ以上の原子がヘテロ原子である。特定の実施態様においては、「ヘテロアルキル」は、単独であるいは別の基と共に示され、ヘテロ $(C_{1-20})$  アルキル、ヘテロ $(C_{1-15})$  アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$  アルキル、ヘテロ $(C_{1-5})$  アルキル、ヘテロ $(C_{1-3})$  アルキル又はヘテロ $(C_{1-2})$  アルキルであり得る。あるいは、「ヘテロアルキル」は、単独であるいは別の基と共に示され、ヘテロ $(C_1)$  アルキル、ヘテロ $(C_2)$  アルキル又はヘテロ $(C_3)$  アルキルであり得る。  
【0061】

「ヘテロアリール」は、単環式、二環式又は多環式芳香族基を意味し、ここで、少なくとも1つの環原子はヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。単環式ヘテロアリール基としては、5又は6個の環原子を有する環式芳香族基であって、ここで、少なくとも1つの環原子はヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素であるものが挙げられるが、これらに限定されない。窒素原子は、任意で、四級化され得、硫黄原子は、任意で、酸化され得る。本発明のヘテロアリール基としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イ  
【0062】

10

20

30

40

50

ソキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリン、チアゾール、1, 3, 4 - チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾールに由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」としてはまた、二環式又は三環式環が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、ヘテロアリール環は、アリール環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、及び別の単環式ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル環からなる群から独立して選択される1つ又は2つの環に縮合されている。これらの二環式又は三環式ヘテロアリールとしては、ベンゾ[ b ]フラン、ベンゾ[ b ]チオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[ 4, 5 - c ]ピリジン、キナゾリン、チエノ[ 2, 3 - c ]ピリジン、チエノ[ 3, 2 - b ]ピリジン、チエノ[ 2, 3 - b ]ピリジン、インドリジン、イミダゾ[ 1, 2 a ]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンズオキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ[ 1, 5 - a ]ピリジン、ピラゾロ[ 1, 5 - a ]ピリジン、イミダゾ[ 1, 2 - a ]ピリミジン、イミダゾ[ 1, 2 - c ]ピリミジン、イミダゾ[ 1, 5 - a ]ピリミジン、イミダゾ[ 1, 5 - c ]ピリミジン、ピロロ[ 2, 3 - b ]ピリジン、ピロロ[ 2, 3 - c ]ピリジン、ピロロ[ 3, 2 - c ]ピリジン、ピロロ[ 3, 2 - b ]ピリジン、ピロロ[ 2, 3 - d ]ピリミジン、ピロロ[ 3, 2 - d ]ピリミジン、ピロロ[ 2, 3 - b ]ピラジン、ピラゾロ[ 1, 5 - a ]ピリジン、ピロロ[ 1, 2 - b ]ピリダジン、ピロロ[ 1, 2 - c ]ピリミジン、ピロロ[ 1, 2 - a ]ピリミジン、ピロロ[ 1, 2 - a ]ピラジン、トリアゾ[ 1, 5 - a ]ピリジン、ブテリジン、ブリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアゼン(phenothiazene)、フェノキサジン、1, 2 - ジヒドロピロロ[ 3, 2, 1 - h i ]インドール、インドリジン、ピリド[ 1, 2 - a ]インドール及び2(1H) - ピリジノンから誘導されたものが挙げられるが、これらに限定されない。二環式又は三環式のヘテロアリール環は、ヘテロアリール基自身、あるいは、それが縮合したアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルキル基を介して、親分子に結合され得る。本発明のヘテロアリール基は、置換されていても、非置換であってもよい。特定の実施態様においては、「ヘテロアリール」は、単独であるいは別の基と共に示され、ヘテロ( C<sub>1 - 13</sub> )アリール、ヘテロ( C<sub>2 - 13</sub> )アリール、ヘテロ( C<sub>2 - 6</sub> )アリール、ヘテロ( C<sub>3 - 9</sub> )アリール又はヘテロ( C<sub>5 - 9</sub> )アリールであり得る。あるいは、「ヘテロアリール」は、単独であるいは別の基と共に示され、ヘテロ( C<sub>3</sub> )アリール、ヘテロ( C<sub>4</sub> )アリール、ヘテロ( C<sub>5</sub> )アリール、ヘテロ( C<sub>6</sub> )アリール、ヘテロ( C<sub>7</sub> )アリール、ヘテロ( C<sub>8</sub> )アリール、又はヘテロ( C<sub>9</sub> )アリールであり得る。

#### 【0062】

「ヘテロ原子」は、炭素原子ではない原子を指す。ヘテロ原子の特定の例としては、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0063】

「ヘテロ原子部分」としては、その部分により結合される原子が炭素ではない部分が挙げられる。ヘテロ原子部分の例としては、- N R - 、- N<sup>+</sup>( O<sup>-</sup>) = 、- O - 、- S - 又は- S( O )<sub>2</sub> - が挙げられ、ここで、Rは水素又はさらなる置換基である。

#### 【0064】

「ヘテロビシクロアルキル」は、本願で定義されるようなビシクロアルキルを意味するが、但し、環内の1つ以上の原子がヘテロ原子である。例えば、本願で使用されるヘテロ( C<sub>9 - 12</sub> )ビシクロアルキルとしては、3 - アザ - ビシクロ[ 4. 1. 0 ]ヘプタ - 3 - イル、2 - アザ - ビシクロ[ 3. 1. 0 ]ヘキサ - 2 - イル、3 - アザ - ビシクロ[ 3. 1. 0 ]ヘキサ - 3 - イル等が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様においては、「ヘテロビシクロアルキル」は、単独であるいは別の基と共に示され、ヘテロ( C<sub>1 - 14</sub> )ビシクロアルキル、ヘテロ( C<sub>4 - 14</sub> )ビシクロアルキル、ヘテロ( C<sub>4 - 9</sub> )ビシクロアルキル、又はヘテロ( C<sub>5 - 9</sub> )ビシクロアルキルであり得る。

あるいは、「ヘテロビシクロアルキル」は、単独あるいは別の基と共に示され、ヘテロ(C<sub>5</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>6</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>7</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>8</sub>)ビシクロアルキル、又はヘテロ(C<sub>9</sub>)ビシクロアルキルであり得る。

#### 【0065】

「ヘテロビシクロアリール」は、本願で定義されるようなビシクロアリールを意味するが、但し、環内の1つ以上の原子はヘテロ原子である。例えば、本願で使用されるヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールとしては、2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロブテリジン-6-イル、テトラヒドロイソキノリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様においては、「ヘテロビシクロアリール」は、単独あるいは別の基と共に示され、ヘテロ(C<sub>1-14</sub>)ビシクロアリール、ヘテロ(C<sub>4-14</sub>)ビシクロアリール、ヘテロ(C<sub>4-9</sub>)ビシクロアリール、又はヘテロ(C<sub>5-9</sub>)ビシクロアリールであり得る。あるいは、「ヘテロビシクロアリール」は、単独あるいは別の基と共に示され、ヘテロ(C<sub>5</sub>)ビシクロアリール、ヘテロ(C<sub>6</sub>)ビシクロアリール、ヘテロ(C<sub>7</sub>)ビシクロアリール、ヘテロ(C<sub>8</sub>)ビシクロアリール、又はヘテロ(C<sub>9</sub>)ビシクロアリールであり得る。

#### 【0066】

「ヘテロシクロアルキル」は、本願で定義されるようなシクロアルキルを意味するが、但し、環を形成する1つ以上の原子は、N、O、又はSから独立して選択されるヘテロ原子である。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、ピペリジル、4-モルホリル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、パーヒドロピロリジニル、1,4-ジアザパーヒドロエピニル(1,4-diazaperhydroepinyl)、1,3-ジオキサンル、1,4-ジオキサンル等が挙げられる。特定の実施態様においては、「ヘテロシクロアルキル」は、単独あるいは別の基と共に示され、ヘテロ(C<sub>1-13</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>1-9</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>1-6</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>5-9</sub>)シクロアルキル、又はヘテロ(C<sub>2-6</sub>)シクロアルキルであり得る。あるいは、「ヘテロシクロアルキル」は、単独あるいは別の基と共に示され、ヘテロ(C<sub>2</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>4</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>5</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>7</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>8</sub>)シクロアルキル、又はヘテロ(C<sub>9</sub>)シクロアルキルであり得る。

#### 【0067】

「ヘテロシクロアルキレン」は、本願で定義されるようなシクロアルキレンを意味するが、但し、1つ以上の環構成要素の炭素原子が、ヘテロ原子と差し替えられている。特定の実施態様においては、「ヘテロシクロアルキレン」は、単独あるいは別の基と共に示され、ヘテロ(C<sub>1-13</sub>)シクロアルキレン、ヘテロ(C<sub>1-9</sub>)シクロアルキレン、ヘテロ(C<sub>1-6</sub>)シクロアルキレン、ヘテロ(C<sub>5-9</sub>)シクロアルキレン、又はヘテロ(C<sub>2-6</sub>)シクロアルキレンであり得る。あるいは、「ヘテロシクロアルキレン」は、単独あるいは別の基と共に示され、ヘテロ(C<sub>2</sub>)シクロアルキレン、ヘテロ(C<sub>3</sub>)シクロアルキレン、ヘテロ(C<sub>4</sub>)シクロアルキレン、ヘテロ(C<sub>5</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>6</sub>)シクロアルキレン、ヘテロ(C<sub>7</sub>)シクロアルキレン、ヘテロ(C<sub>8</sub>)シクロアルキレン、又はヘテロ(C<sub>9</sub>)シクロアルキレンであり得る。

#### 【0068】

「ヒドロキシ」は、基-OHを意味する。

#### 【0069】

「IC<sub>50</sub>」は、標的酵素の50%阻害を生ずる阻害剤のモル濃度を意味する。

#### 【0070】

「イミノ」は、基-CR(=NR')及び/又は-C(=NR')-を意味し、式中、R及びR'はそれぞれ独立して水素又はさらなる置換基である。

#### 【0071】

「異性体」は、同一分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは順序、又は

10

20

30

40

50

、空間中でのそれらの原子の配置が異なる化合物を意味する。空間中でのそれらの原子の配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」又は時折「光学異性体」と呼ばれる。4つの同一でない置換基に結合された炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。1つのキラル中心を持つ化合物は、反対のキラリティの2つのエナンチオマー形態を有する。これら2つのエナンチオマー形態の混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。1つよりも多いキラル中心を有する化合物は、 $2^n - 1$ 個のエナンチオマーペアを有する（ここで、nはキラル中心の数である）。1つよりも多いキラル中心を持つ化合物は、エーテル(ether)個別のジアステレオマーとして又はジアステレオマーの混合物（「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる）として、存在し得る。  
10 1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置によって特徴付けられ得る。絶対配置は、キラル中心に結合した置換基の空間配置を指す。エナンチオマーは、そのキラル中心の絶対配置によって特徴付けられ、Cahn、Ingold及びPrelogのR-及びS-順位規則によって記載される。立体化学の命名法、立体化学の決定方法及び立体異性体の分離に関する慣習は、当該分野で周知である（例、「上級有機化学」，4<sup>th</sup> edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992を参照）。

#### 【0072】

「脱離基」は、合成有機化学において、それと慣用的に関連する意味をもつ基（すなわち、反応（例、アルキル化）条件下、置換可能な原子又は基）を意味する。脱離基の例としては、ハロ（例、F、Cl、Br及びI）、アルキル（例、メチル及びエチル）並びにスルホニルオキシ（例、メシリルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ及びトリルオキシ）、チオメチル、チエニルオキシ、ジハロホスフィノイルオキシ、テトラハロホスホキシ、ベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシリルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。  
20

#### 【0073】

2つの他の部分との間で、「X原子の分離を提供する部分」及び「X原子の分離を提供するリンカー」は、2つの他の部分を直接連結する原子の鎖が、長さX原子であることを意味する。Xが範囲として与えられる場合（例、X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub>）、原子の鎖の長さは少なくともX<sub>1</sub>であり、X<sub>2</sub>以下である。原子の鎖は、例えば、炭素、窒素、硫黄及び酸素原子を含む原子の組合せから形成され得ることが理解される。さらに、各原子は、原子価が許容するように、1以上の置換基と任意で結合し得る。さらに、原子の鎖は、環の一部を形成し得る。したがって、一実施態様においては、2つの他の部分（R及びR'）間でのX原子の分離を提供する部分は、R - (L)<sub>X</sub> - R'で表され得、ここで各Lは、独立して、CR'、R'、NR'、O、S、CO、CS、C=NR'、SO、SO<sub>2</sub>等からなる群から選択され、ここで、任意の2以上のR'、R'、R'、R'及びR'が一緒にになって、置換又は非置換の環を形成し得る。  
30

#### 【0074】

「ニトロ」は、基-NO<sub>2</sub>を意味する。

#### 【0075】

「オキサアルキル」は、アルキル鎖を形成している1以上の炭素原子が、酸素原子(-O-又は-O-Rであって、式中Rは水素又はさらなる置換基である）と差し替えられているところを除いて、上で定義したようなアルキルを意味する。例えば、オキサ(C<sub>1-10</sub>)アルキルは、1~10個の炭素及び1以上の酸素原子を含む鎖をいう。  
40

#### 【0076】

「オキソアルキル」は、アルキル鎖を形成している1以上の炭素原子が、カルボニル基(-C(=O)-又は-C(=O)-Rであって、式中Rは水素又はさらなる置換基である）と差し替えられているところを除いて、上で定義したようなアルキルを意味する。カルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸又は酸クロライドであり得る。例えば、オキソ(C<sub>1-10</sub>)アルキルは、1~10個の炭素原子及び1以上のカルボ  
50

ニル基を含む鎖をいう。

【0077】

「オキシ」は、基 - O - 又は - OR を意味し、式中 R は水素又はさらなる置換基である。したがって、オキシ基は、異なるオキシ基（ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ又はカルボニルオキシを含む）を形成するために、種々の置換基でさらに置換され得ることが留意される。

【0078】

「医薬上許容される」は、概して安全で、非毒性で、生物学的でもその他でも所望でないことがない医薬組成物を調製するのに有用であることを意味し、獣医学上の用途並びにヒトの医薬用途に許容されることを含む。

10

【0079】

「医薬上許容される塩」は、上で定義したように医薬上許容され、かつ、所望の薬理学的活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等）と；又は、有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロヘキサントリオ酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、o-(4-ヒドロキシベンジル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタノンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等）と、形成された酸付加塩等が挙げられる。

20

【0080】

医薬上許容される塩としてはまた、存在する酸性プロトンが無機又は有機の塩基と反応し得る場合に形成され得る塩基付加塩が挙げられる。許容される無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム及び水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン等が挙げられる。

30

【0081】

「多環式環」としては、二環式及び複数環式環が挙げられる。多環式環を構成する個別の環は、縮合、スピロ又は架橋環であり得る。

【0082】

「プロドラッグ」は、本発明の活性種へとインビボで代謝的に変換され得る化合物を意味する。プロドラッグ自体はまた、所定の標的タンパク質に関して、活性を有していてもよいし有していないてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、インビボでの加水分解によってヒドロキシ化合物へと変換されるエステルとして投与され得る。インビボでヒドロキシ化合物へと変換され得る適切なエステルとしては、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-b-ヒドロキシナフト酸エステル、ゲンチシン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタノンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸のエステル等が挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物は、インビボでの加水分解によってアミン化合物へと変換されるアミドとして投与され得る。

40

【0083】

「保護された誘導体」は、反応性部位（単数又は複数）が保護基によってブロックされ

50

ている化合物の誘導体を意味する。保護された誘導体は、医薬品の調製において有用であるか、又は、それ自体で医薬品として活性であり得る。適切な保護基の包括的なリストは、T.W. Greene, 有機合成における保護基, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出され得る。

#### 【0084】

「環」及び「環集合」は、炭素環式又はヘテロ環式系を意味し、芳香族及び非芳香族系を含む。系は、単環式、二環式又は多環式であり得る。さらに、二環式及び多環式系については、多環式環を構成する個別の環は、縮合、スピロ又は架橋環であり得る。

#### 【0085】

「対象」及び「患者」としては、ヒト、非ヒト哺乳動物（例、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等）及び非哺乳動物（例、トリ等）が挙げられる。

#### 【0086】

「インビボで水素に変換可能な置換基」は、酵素学的又は化学的な手段（加水分解及び水素化分解を含むが、これらに限定されない）によって、水素原子に変換可能な任意の基を意味する。例としては、アシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、o - ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロ - ピラニル、ジフェニルホスフィニル等のような加水分解可能な基が挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル等が挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としては、エトキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル [ ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub> C - O C O - ]、ベンジルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、- ( p - トルエンスルホニル ) エトキシカルボニル等が挙げられる。適切なアミノ酸残基の例としては、アミノ酸残基自体及び保護基で保護されているアミノ酸残基が挙げられる。適切なアミノ酸残基としては、Gly ( グリシン )、Ala ( アラニン ; C H<sub>3</sub> C H ( N H<sub>2</sub> ) C O - )、Arg ( アルギニン )、Asn ( アスパラギン )、Asp ( アスパラギン酸 )、Cys ( システイン )、Glu ( グルタミン酸 )、His ( ヒスチジン )、Ile ( イソロイシン )、Leu ( ロイシン ; ( C H<sub>3</sub> )<sub>2</sub> C H C H<sub>2</sub> C H ( N H<sub>2</sub> ) C O - )、Lys ( リジン )、Met ( メチオニン )、Phe ( フェニルアラニン )、Pro ( プロリン )、Ser ( セリン )、Thr ( スレオニン )、Trp ( トリプトファン )、Tyr ( チロシン )、Val ( バリン )、Nva ( ノルバリン )、Hse ( ホモセリン )、4 - Hyp ( 4 - ヒドロキシプロリン )、5 - Hy1 ( 5 - ヒドロキシリジン )、Orn ( オルニチン ) 及び - Ala の残基が挙げられるが、これらに限定されない。適切な保護基の例としては、アシル基（ホルミル及びアセチル等）、アリールメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及びp - ニトロベンジルオキシカルボニル等）、t - ブトキシカルボニル基 [ ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub> C - O C O - ] 等を含む、ペプチド合成において典型的に用いられる保護基が挙げられる。適切なペプチド残基としては、2 ~ 5 個、任意で 2 ~ 3 個の前記アミノ酸残基を含むペプチド残基が挙げられる。そのようなペプチド残基の例としては、Ala - Ala [ C H<sub>3</sub> C H ( N H<sub>2</sub> ) C O - N H C H ( C H<sub>3</sub> ) C O - ]、Gly - Phe、Nva - Nva、Ala - Phe、Gly - Gly、Gly - Gly - Gly、Ala - Met、Met - Met、Leu - Met 及び Ala - Leu のようなペプチド残基が挙げられるが、これらに限定されない。これらのアミノ酸又はペプチド残基は、D型、L型又はそれらの混合物の立体化学的配置で存在し得る。さらに、アミノ酸又はペプチド残基は、不斉炭素原子を有し得る。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例としては、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr 及び Tyr 残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチド残基としては、不斉炭素原子を有する 1 以上の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が挙げられる。適切なアミノ酸保護基の例としては、アシル基（ホルミル及びアセチル等）、アリールメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及びp - ニトロベンジルオキシカルボニル等）、t - ブトキシカルボニル基 [ ( C H<sub>3</sub> )<sub>3</sub> C - O C O - ] 等を含む、ペプチド合成に典型的に用いられる保護基が挙げられる。「インビボで水素に転換可能な」置換基の他の例としては、還元的に除去可能な水素

10

20

30

40

50

化分解可能な基が挙げられる。適切な還元的に除去可能な水素化分解可能な基の例としては、アリールスルホニル基（o-トルエンスルホニル等）；フェニル又はベンジルオキシで置換されたメチル基（ベンジル、トリチル及びベンジルオキシメチル等）；アリールメトキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及びo-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル等）；及びハロゲノエトキシカルボニル基（-Cl, -Br, -I-トリクロロエトキシカルボニル及び-ヨードエトキシカルボニル等）が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 8 7 】

、(C<sub>9</sub>-<sub>1</sub><sub>2</sub>)ビシクロアリール及びヘテロ(C<sub>4</sub>-<sub>1</sub><sub>2</sub>)ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0088】

「スルフィニル」は、基-SO-及び/又は-SO-Rを意味し、式中、Rは、水素又はさらなる置換基である。スルフィニル基は、種々の置換基でさらに置換されて、スルフィン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル、及びスルホキシドを含む異なるスルフィニル基を形成し得ることが留意される。

#### 【0089】

「スルホニル」は、基-SO<sub>2</sub>-及び/又は-SO<sub>2</sub>-Rを意味し、式中、Rは、水素又はさらなる置換基である。スルホニル基は、種々の置換基でさらに置換されて、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル、及びスルホンを含む異なるスルホニル基を形成し得ることが留意される。10

#### 【0090】

「治療有効量」は、疾患を治療するために動物へと投与された場合に、当該疾患に対するそのような治療をもたらすのに十分である量を意味する。

#### 【0091】

「チオ」は、硫黄による酸素の置換を意味し、-SR、-S-及び=S含有基を含むが、これらに限定されない。

#### 【0092】

「チオアルキル」は、アルキル鎖を形成している1以上の炭素原子が、硫黄原子(-S-又は-S-Rであって、式中Rは水素又はさらなる置換基である)と差し替えられているところを除いて、上で定義したようなアルキルを意味する。例えば、チオ(C<sub>1</sub>-<sub>1</sub><sub>0</sub>)アルキルは、1~10個の炭素及び1以上の硫黄原子を含む鎖をいう。20

#### 【0093】

「チオカルボニル」は、基-C(=S)-及び/又は-C(=S)-Rを意味し、式中、Rは、水素又はさらなる置換基である。チオカルボニル基は、種々の置換基でさらに置換されて、チオ酸、チオアミド、チオエステル、及びチオケトンを含む異なるチオカルボニル基を形成し得ることが留意される。

#### 【0094】

「治療」又は「治療する」は、本発明の化合物の任意の投与を意味し、以下を含む：  
(1) 疾患にかかりやすいようであるが未だ疾患の病理学若しくは徴候学を経験又は提示していない動物において、疾患が生じるのを予防すること、30

(2) 疾患の病理学若しくは徴候学を経験又は提示している動物において、疾患を抑制すること(すなわち、病理学及び/又は徴候学のさらなる進展を阻止すること)、又は、

(3) 疾患の病理学若しくは徴候学を経験又は提示している動物において、疾患を改善すること(すなわち、病理学及び/又は徴候学を反転させること)。

#### 【0095】

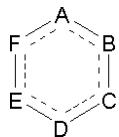
本明細書中に提供した定義のすべてについて、特定されたものを超えるさらなる置換基が含まれ得るという意味では、当該定義は、制限がない(open ended)ものとして解釈されるべきであることが留意される。従って、C<sub>1</sub>アルキルは、1個の炭素原子が存在することを示すが、当該炭素原子上の置換基が何であるかは示さない。従って、(C<sub>1</sub>)アルキルは、メチル(すなわち、-CH<sub>3</sub>)、並びに、-CRR'R'(ここで、R、R'及びR''は、それぞれ独立して、水素、又は、炭素に結合した原子がヘテロ原子又はシアノであるさらなる置換基であり得る)を含む。従って、例えば、CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OH及びCH<sub>2</sub>CNはすべて(C<sub>1</sub>)アルキルである。同様に、アルキルアミノ等の用語は、ジアルキルアミノ等を含む。40

#### 【0096】

破線状の結合で表されている式を有する化合物は、以下に例示するように、0又は1以上の二重結合を任意で有する式を含むことを意図する：

#### 【0097】

## 【化1】

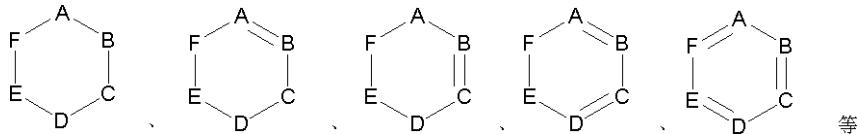


## 【0098】

は以下を表す。

## 【0099】

## 【化2】



10

## 【0100】

## 発明の詳細な説明

本発明は、ヘキソキナーゼ、および特にグルコキナーゼ（本明細書においてGKという）を活性化するために使用され得る化合物に関する。本発明はまた、かかる化合物を含む医薬組成物、キット、および製品に関する。また、本発明は、該化合物の製造に有用な方法および中間体に関する。さらに本発明は、前記化合物の使用方法に関する。本発明の化合物はまた、他のヘキソキナーゼファミリーのメンバーについての活性も有し得、したがって、これらの他のファミリーメンバーに関連する疾患状態に対処するために使用され得ることに留意されたい。

20

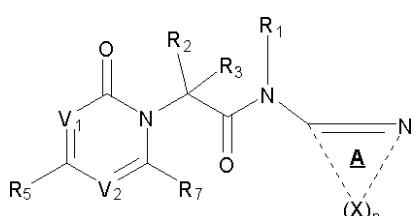
## 【0101】

## グルコキナーゼアクチベーター

その態様の1つにおいて、本発明は、グルコキナーゼアクチベーターとして有用な化合物に関する。1つの実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

## 【0102】

## 【化3】



30

## 【0103】

(式中、

nは、3、4、および5からなる群から選択され；

V<sub>1</sub>は、CR<sub>4</sub>およびNからなる群から選択され；

V<sub>2</sub>は、CR<sub>6</sub>およびNからなる群から選択され；

それぞれのXは独立して、CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、CO、CS、NR<sub>10</sub>、O、S、SO、およびSO<sub>2</sub>からなる群から選択され；

40

R<sub>1</sub>は、水素、およびインビボで水素に変換され得る置換基からなる群から選択され；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、アリール、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテ

50

ロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は一緒になって置換もしくは非置換の環を形成し；

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のうちのいずれか2つは、一緒になって置換もしくは非置換の環を形成し；

R<sub>9</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>9</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>10</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>10</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、

あるいはR<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、およびR<sub>10</sub>のいずれか2つは、一緒になって置換または非置換の環を形成する)

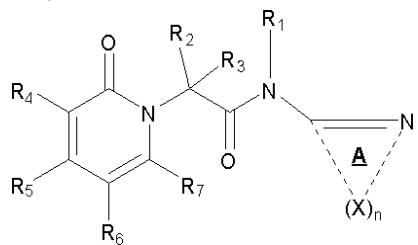
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

【0104】

別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

【0105】

## 【化4】



## 【0106】

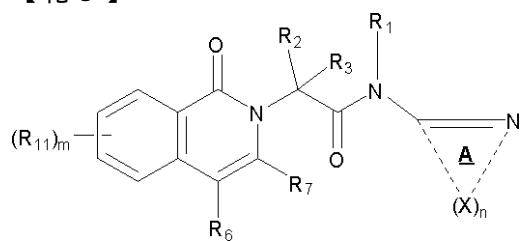
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。 10

## 【0107】

さらに別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

## 【0108】

## 【化5】



## 【0109】

(式中、

mは、0、1、2、3、および4からなる群から選択され；かつ

それぞれのR<sub>11</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>11</sub>およびR<sub>6</sub>もしくは2つのR<sub>11</sub>は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する) 30

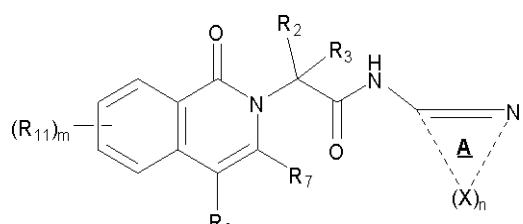
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

## 【0110】

さらに別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

## 【0111】

## 【化6】



## 【0112】

10

20

30

40

50

(式中、

*m*は、0、1、2、3、および4からなる群から選択され；かつ

それぞれのR<sub>11</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>11</sub>およびR<sub>6</sub>、もしくは2つのR<sub>11</sub>は、一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する)

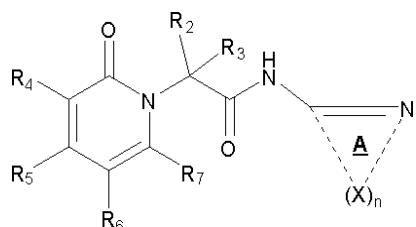
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

【0113】

さらなる実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

【0114】

【化7】



【0115】

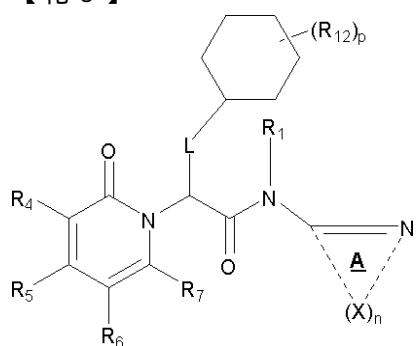
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

【0116】

なおさらなる実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

【0117】

【化8】



【0118】

(式中、

*p*は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、および11からなる群から選択され；

*L*は、CとLが結合する環との間に0、1、2、3、4、5、または6原子の分離を提供するリンカーであり、該分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択され；かつ

それぞれのR<sub>12</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シア

10

20

30

40

50

ノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか  
、または2つのR<sub>12</sub>は一緒になって置換もしくは非置換の環を形成する) 10

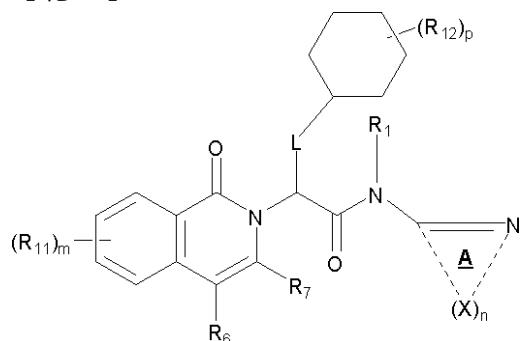
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

【0119】

なおさらなる実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

【0120】

【化9】



【0121】

(式中、

pは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、および11からなる群から選択され；

mは、0、1、2、3、および4からなる群から選択され；

それぞれのR<sub>11</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか  
、または2つのR<sub>11</sub>は一緒になって置換もしくは非置換の環を形成し；かつ

それぞれのR<sub>12</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリー 40

10

20

30

40

50

ル( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つの $R_{12}$ は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する)

またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

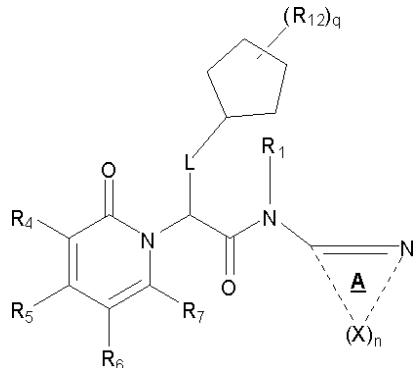
## 【0122】

別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

## 【0123】

## 【化10】

10



20

## 【0124】

(式中、

$q$ は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、および9からなる群から選択され；

$L$ は、CとLが結合する環との間に0、1、2、3、4、5、または6原子の分離を提供するリンカーであり、該分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択され；かつ

それぞれの $R_{12}$ は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つの $R_{12}$ は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する)

またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

30

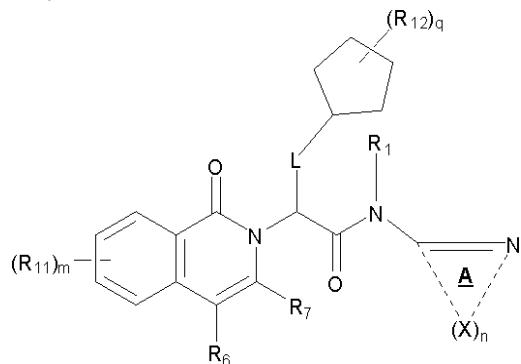
## 【0125】

さらに別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

## 【0126】

40

## 【化11】



10

## 【0127】

(式中、

qは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、および9からなる群から選択され；

mは、0、1、2、3、および4からなる群から選択され；

それぞれのR<sub>11</sub>は、独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つのR<sub>11</sub>は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；かつ

それぞれのR<sub>12</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つのR<sub>12</sub>は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する)

またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

## 【0128】

さらに別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

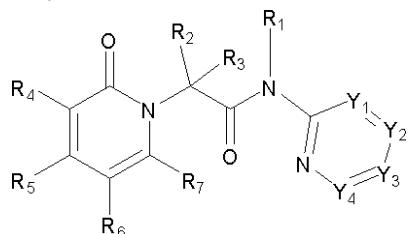
## 【0129】

20

30

40

## 【化12】



## 【0130】

(式中、

Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>、Y<sub>3</sub>、およびY<sub>4</sub>は、それぞれ独立して、CR<sub>13</sub>およびNからなる群から選択され； 10  
かつ

それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つのR<sub>13</sub>は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する) 20

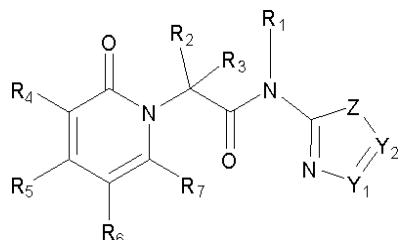
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

## 【0131】

さらなる実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

## 【0132】

## 【化13】



30

## 【0133】

(式中、

Y<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、CR<sub>13</sub>およびNからなる群から選択され；

Zは、CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>、NR<sub>15</sub>、O、およびSからなる群から選択され； 40

それぞれのR<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は、独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール 50

、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成するか、またはR<sub>13</sub>およびR<sub>14</sub>は一緒になって、C=O、C=S、もしくはC=NR<sub>15</sub>を形成し；かつ

R<sub>15</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、

あるいはR<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、およびR<sub>15</sub>のいずれか2つは一緒になって、置換または非置換の環を形成する)

またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

【0134】

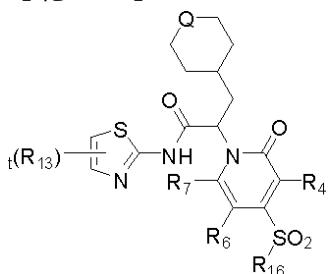
10

なおさらなる実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

【0135】

20

【化14】



30

【0136】

(式中、

tは、0、1、および2からなる群から選択され；

Qは、0、S、CS、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、およびNR<sub>19</sub>からなる群から選択され；

R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のいずれか2つは一緒になって置換もしくは非置換の環を形成し；

それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィ

40

50

ニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>17</sub>およびR<sub>18</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>19</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される)

またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

【0137】

なおさらなる実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

【0138】

10

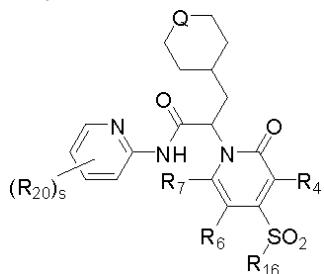
20

30

40

50

## 【化15】



## 【0139】

(式中、

10

sは、0、1、2、3、および4からなる群から選択され；

Qは、O、S、CS、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、およびNR<sub>19</sub>からなる群から選択され；

R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のいずれか2つは一緒にになって、置換もしくは非置換の環を形成し；

20

R<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

R<sub>17</sub>およびR<sub>18</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択さ

40

50

れ；

$R_{19}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-3})$ アルキル、アミノ $(C_{1-10})$ アルキル、イミノ $(C_{1-3})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ $(C_{4-12})$ ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

$R_{20}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-3})$ アルキル、アミノ $(C_{1-10})$ アルキル、イミノ $(C_{1-3})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ $(C_{4-12})$ ビシクロアリールからなる群から選択される）

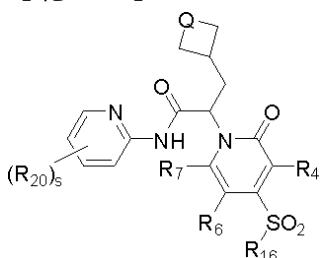
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

#### 【0140】

別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

#### 【0141】

#### 【化16】



#### 【0142】

(式中、

sは、0、1、2、3、および4からなる群から選択され；

Qは、O、S、CS、CO、SO、 $SO_2$ 、 $CR_{17}R_{18}$ 、および $NR_{19}$ からなる群から選択され；

$R_4$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-3})$ アルキル、アミノ $(C_{1-10})$ アルキル、イミノ $(C_{1-3})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、

30

40

50

ル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のいずれか2つは一緒にになって、置換もしくは非置換の環を形成し；

R<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>17</sub>およびR<sub>18</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>19</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>20</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

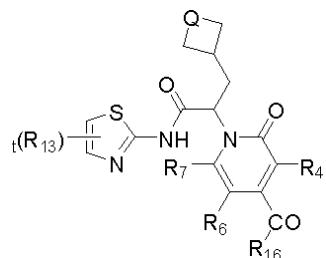
、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択される)  
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

## 【0143】

さらなる実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

## 【0144】

## 【化17】



## 【0145】

(式中、

$t$ は、0、1、および2からなる群から選択され；

$Q$ は、O、S、CS、CO、SO、 $SO_2$ 、 $CR_{17}R_{18}$ 、および $NR_{19}$ からなる群から選択され；

$R_4$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒にになって、置換もしくは非置換の環を形成し；

それぞれの $R_{13}$ は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；

$R_{16}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、( $C_{1-10}$ )アルコキシ、( $C_{4-12}$ )アリールオキシ、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-10}$ )アルキル、アザ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{1-10}$ )オキサアルキル、( $C_{1-10}$ )オキソアルキル、イミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロア

10

20

30

40

50

ルキル( $C_{1-10}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、( $C_{4-12}$ )アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；

$R_{17}$ および $R_{18}$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

$R_{19}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択される）

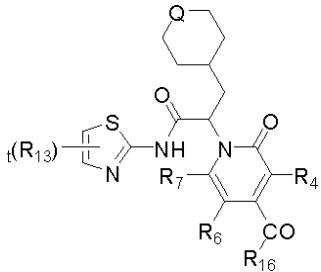
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

#### 【0146】

さらに別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

#### 【0147】

#### 【化18】



#### 【0148】

(式中、

$t$ は、0、1、および2からなる群から選択され；

$Q$ は、O、S、CS、CO、SO、 $SO_2$ 、 $CR_{17}R_{18}$ 、および $NR_{19}$ からなる群から選択され；

$R_4$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル

10

20

30

40

50

、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

それぞれの $R_{13}$ は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；

$R_{16}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、( $C_{1-10}$ )アルコキシ、( $C_{4-12}$ )アリールオキシ、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-10}$ )アルキル、アザ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{1-10}$ )オキサアルキル、( $C_{1-10}$ )オキソアルキル、イミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-10}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アルキル、アリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、( $C_{4-12}$ )アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；

$R_{17}$ および $R_{18}$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

$R_{19}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、

10

20

30

40

50

スルフィニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択される)

またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

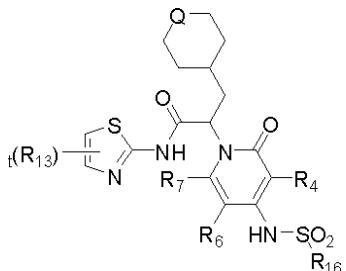
【0149】

10

さらに別の実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

【0150】

【化19】



20

【0151】

(式中、

tは、0、1、および2からなる群から選択され；

Qは、O、S、CS、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、およびNR<sub>19</sub>からなる群から選択され；

R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1\sim 10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1\sim 10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールから選択され；

R<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、( $C_{1\sim 10}$ )アルコキシ、( $C_{4\sim 12}$ )アリールオキシ、ヘテロ( $C$

30

40

50

$C_{1-10}$ )アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、ヒドロキシ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-10})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-10})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-10})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-10})$ アルキル、アザ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{1-10})$ オキサアルキル、 $(C_{1-10})$ オキソアルキル、イミノ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-10})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、 $10$  ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ $(C_{4-12})$ ビシクロアリールからなる群から選択され；

$R_{17}$ および $R_{18}$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-3})$ アルキル、アミノ $(C_{1-10})$ アルキル、イミノ $(C_{1-3})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $20$   $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ $(C_{4-12})$ ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

$R_{19}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-3})$ アルキル、アミノ $(C_{1-10})$ アルキル、イミノ $(C_{1-3})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、アリール、ヘテロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $30$   $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ $(C_{4-12})$ ビシクロアリールからなる群から選択される）

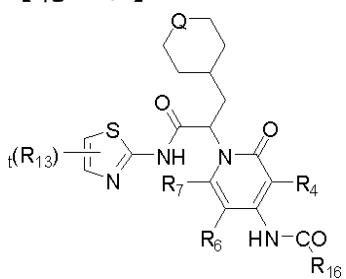
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩、もしくはプロドラッグを有する。

#### 【0152】

さらなる実施態様において、本発明のグルコキナーゼアクチベーターは、式：

#### 【0153】

#### 【化20】



#### 【0154】

(式中、

tは、0、1、および2からなる群から選択され；

Qは、0、S、CS、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、およびNR<sub>19</sub>からなる群から選択され；

R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>17</sub>およびR<sub>18</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

$C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され  
；かつ

$R_{19}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、  
ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホニア  
ミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カル  
ボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、  
スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )  
シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリー  
ル( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アル  
キル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテ  
ロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル  
、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロ  
アリールからなる群から選択される）  
またはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容され  
る塩、もしくはプロドラッグを有する。

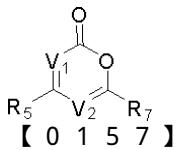
## 【0155】

その別の態様において、本発明は、グルコキナーゼアクチベーターとして有用な化合物  
の製造方法に関する。1つの実施態様において、該方法は、

式

## 【0156】

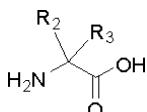
## 【化21】



を有する化合物と、式

## 【0158】

## 【化22】

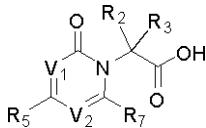


## 【0159】

を有する化合物とを、式

## 【0160】

## 【化23】



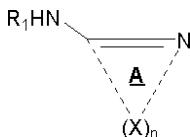
## 【0161】

を有する第一反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；および

該第一反応生成物と、式

## 【0162】

## 【化24】



## 【0163】

を有する化合物とを、式

10

20

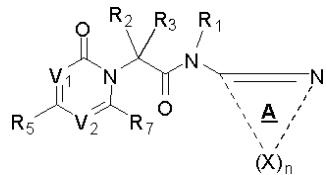
30

40

50

【0164】

【化25】



【0165】

を有する生成物を形成する条件下で反応させる工程

(式中、

10

 $n$ は、3、4、および5からなる群から選択され； $V_1$ は、 $CR_4$ およびNからなる群から選択され； $V_2$ は、 $CR_6$ およびNからなる群から選択され；それぞれのXは独立して、 $CR_8R_9$ 、CO、CS、 $NR_{10}$ 、O、S、SO、および $SO_2$ からなる群から選択され； $R_1$ は、水素、およびインビボで水素に変換され得る置換基からなる群から選択され；

$R_2$ および $R_3$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_2$ および $R_3$ は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

20

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

30

$R_9$ が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合に $R_9$ は存在しないことを条件として、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

40

$R_9$ が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合に $R_9$ は存在しないことを条件として、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

50

)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>10</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>10</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される) 10  
を含む。

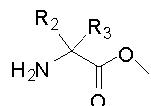
## 【0166】

別の実施態様において、該方法は、

式

## 【0167】

## 【化26】

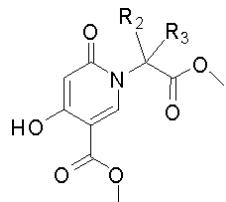


## 【0168】

を有する化合物を、式

## 【0169】

## 【化27】



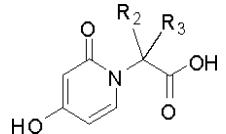
## 【0170】

を有する第一反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第一反応生成物を、式

## 【0171】

## 【化28】



## 【0172】

を有する第二反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第二反応生成物を、式

## 【0173】

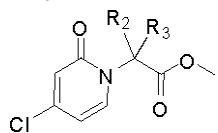
10

20

30

40

【化29】



【0174】

を有する第三反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

該第三反応生成物と、式

【0175】

【化30】

 $R_5R_a$ 

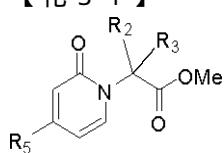
10

【0176】

を有する化合物と、式

【0177】

【化31】



【0178】

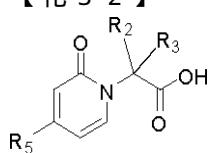
20

を有する第四反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第四反応生成物を、式

【0179】

【化32】



【0180】

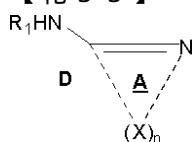
30

を有する第五反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

該第五反応生成物と、式

【0181】

【化33】



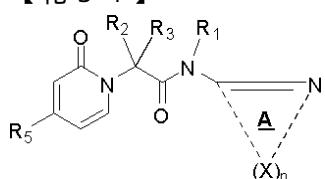
【0182】

を有する化合物と、式

【0183】

40

【化34】



【0184】

を有する生成物を形成する条件下で反応させる工程

(式中、

nは、3、4、および5からなる群から選択され；

50

それぞれのXは独立して、CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、CO、CS、NR<sub>10</sub>、O、S、SO、およびSO<sub>2</sub>からなる群から選択され；

R<sub>a</sub>は金属であり；

R<sub>1</sub>は、水素、およびインビポで水素に変換され得る置換基からなる群から選択され；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

R<sub>5</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>9</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>9</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>10</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>10</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、アリール、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシク 50

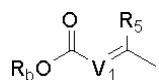
ロアリールからなる群から選択される) を含む。

## 【0185】

さらに別の実施態様において、該方法は、式

## 【0186】

## 【化35】

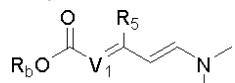


## 【0187】

を有する化合物を、式

## 【0188】

## 【化36】



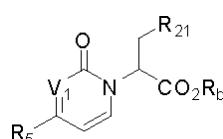
## 【0189】

を有する第一反応生成物を形成する条件下で処理する工程;

該第一反応生成物を、式

## 【0190】

## 【化37】



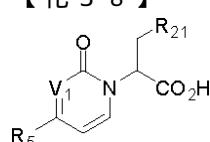
## 【0191】

を有する第二反応生成物を形成する条件下で処理する工程;

該第二反応生成物を、式

## 【0192】

## 【化38】



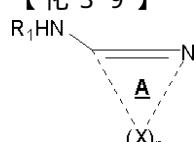
## 【0193】

を有する第三反応生成物を形成する条件下で処理する工程; および

該第三反応生成物と、式

## 【0194】

## 【化39】



## 【0195】

を有する化合物とを、式

## 【0196】

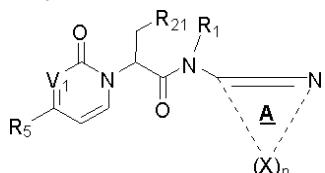
10

20

30

40

## 【化40】



## 【0197】

を有する生成物を形成する条件下で反応させる工程

(式中、

nは、3、4、および5からなる群から選択され；

10

V<sub>1</sub>は、CR<sub>4</sub>およびNからなる群から選択され；

それぞれのXは独立して、CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、CO、CS、NR<sub>10</sub>、O、S、SO、およびSO<sub>2</sub>からなる群から選択され；

R<sub>b</sub>は、(C<sub>1-3</sub>)アルキルであり；

R<sub>1</sub>は、水素、およびインビボで水素に変換され得る置換基からなる群から選択され；

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

R<sub>9</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>9</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>10</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>10</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシク

40

50

ロアリールからなる群から選択され；かつ

$R_{21}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 $(C_{1-10})$ アルコキシ、 $(C_{4-12})$ アリールオキシ、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-10}$ )アルキル、アザ( $C_{1-10}$ )アルキル、 $(C_{1-10})$ オキサアルキル、 $(C_{1-10})$ オキソアルキル、イミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-10}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択される )  
を含む。

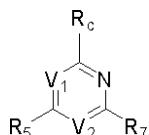
【0198】

さらに別の実施態様において、該方法は、

式

【0199】

【化41】

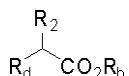


【0200】

を有する化合物と、式

【0201】

【化42】

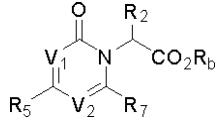


【0202】

を有する化合物とを、式

【0203】

【化43】



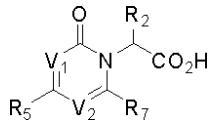
【0204】

を有する第一反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第一反応生成物を、式

【0205】

【化44】



【0206】

を有する第二反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

該第二反応生成物と、式

【0207】

10

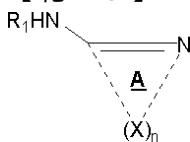
20

30

40

50

## 【化45】

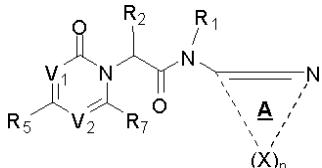


## 【0208】

を有する化合物とを、式

## 【0209】

## 【化46】



10

## 【0210】

を有する生成物を形成する条件下で反応させる工程

(式中、

nは、3、4、および5からなる群から選択され；

V<sub>1</sub>は、CR<sub>4</sub>およびNからなる群から選択され；

V<sub>2</sub>は、CR<sub>6</sub>およびNからなる群から選択され；

20

それぞれのXは独立して、CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、CO、CS、NR<sub>10</sub>、O、S、SO、およびSO<sub>2</sub>からなる群から選択され；

R<sub>b</sub>は、(C<sub>1-3</sub>)アルキルであり；

R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>はそれぞれ独立して脱離基であり；

R<sub>1</sub>は、水素、およびインビポで水素に変換され得る置換基からなる群から選択され；

R<sub>2</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

40

R<sub>9</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>9</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カル

50

ボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

10

R<sub>10</sub>が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合にR<sub>10</sub>は存在しないことを条件として、R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される)

20

を含む。

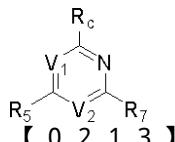
## 【0211】

さらなる実施態様において、該方法は、

式

## 【0212】

## 【化47】

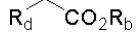


## 【0213】

を有する化合物と、式

## 【0214】

## 【化48】

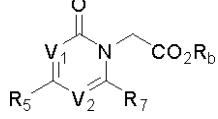


## 【0215】

を有する化合物とを、式

## 【0216】

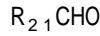
## 【化49】



## 【0217】

を有する第一反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第一反応生成物と、式



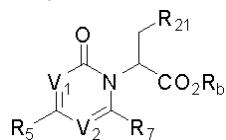
を有する化合物とを、式

## 【0218】

30

40

【化50】



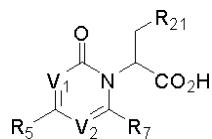
【0219】

を有する第二反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第二反応生成物を、式

【0220】

【化51】



10

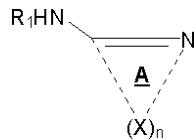
【0221】

を有する第三反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

該第三反応生成物と、式

【0222】

【化52】



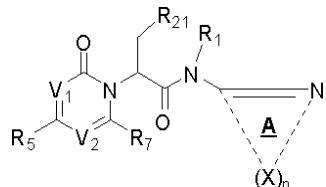
20

【0223】

を有する化合物とを、式

【0224】

【化53】



30

【0225】

を有する生成物を形成する条件下で反応させる工程

(式中、

 $n$ は、3、4、および5からなる群から選択され； $V_1$ は、 $CR_4$ およびNからなる群から選択され； $V_2$ は、 $CR_6$ およびNからなる群から選択され；それぞれのXは独立して、 $CR_8R_9$ 、CO、CS、 $NR_{10}$ 、O、S、SO、および $SO_2$ からなる群から選択され； $R_b$ は、 $(C_{1-3})$ アルキルであり； $R_c$ および $R_d$ はそれぞれ独立して、脱離基であり； $R_1$ は、水素、およびインビボで水素に変換され得る置換基からなる群から選択され； $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホニアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘ

40

50

テロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

$R_9$ が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合に $R_9$ は存在しないことを条件として、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1\sim 10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；

$R_{10}$ が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合に $R_{10}$ は存在しないことを条件として、 $R_{10}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1\sim 10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )ビシクロアリール、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

$R_{21}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、( $C_{1\sim 10}$ )アルコキシ、( $C_{4\sim 12}$ )アリールオキシ、ヘテロ( $C_{1\sim 10}$ )アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、( $C_{1\sim 10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、アザ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、( $C_{1\sim 10}$ )オキソアルキル、( $C_{1\sim 10}$ )オキソアルキル、イミノ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )ビシクロアルキル、( $C_{4\sim 12}$ )アリール、ヘテロ( $C_{1\sim 10}$ )アリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択される)を含む。

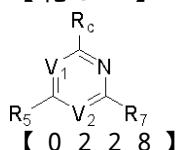
## 【0226】

なおさらなる実施態様において、該方法は、

式

## 【0227】

## 【化54】

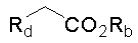


【0228】

を有する化合物と、式

【0229】

## 【化55】

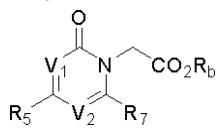


【0230】

を有する化合物とを、式

【0231】

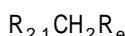
## 【化56】



【0232】

を有する第一反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第一反応生成物と、式

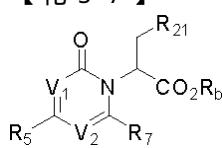


10

を有する化合物とを、式

【0233】

## 【化57】



【0234】

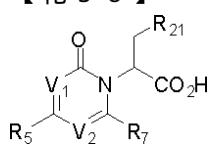
を有する第二反応生成物を形成する条件下で反応させる工程；

該第二反応を、式

20

【0235】

## 【化58】



【0236】

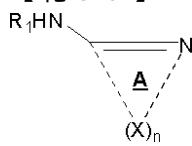
を有する第三反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

該第三反応生成物と、式

30

【0237】

## 【化59】



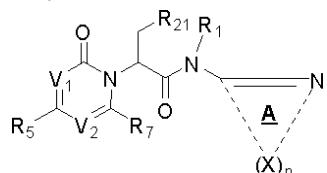
【0238】

を有する化合物と、式

【0239】

40

## 【化60】



## 【0240】

を有する生成物を形成する条件下で反応させる工程

(式中、

$n$ は、3、4、および5からなる群から選択され；

10

$V_1$ は、 $CR_4$ およびNからなる群から選択され；

$V_2$ は、 $CR_6$ およびNからなる群から選択され；

それぞれのXは独立して、 $CR_8R_9$ 、CO、CS、 $NR_{10}$ 、O、S、SO、および $SO_2$ からなる群から選択され；

$R_b$ は、 $(C_{1-3})$ アルキルであり；

$R_c$ 、 $R_d$ 、および $R_e$ は、それぞれ独立して、脱離基であり；

$R_1$ は、水素、およびインビボで水素に変換され得る置換基からなる群から選択され；

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；

20

$R_9$ が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合に $R_9$ は存在しないことを条件として、 $R_8$ および $R_9$ はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択され；

40

$R_{10}$ が結合する原子が二重結合の部分を形成する場合に $R_{10}$ は存在しないことを条件として、 $R_{10}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル

50

アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>21</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される) 10

を含む。

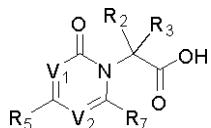
#### 【0241】

20

そのさらに別の態様において、本発明は、グルコキナーゼアクチベーターの製造において有用な中間体に関する。1つの実施態様において、該中間体は、式

#### 【0242】

#### 【化61】



#### 【0243】

(式中、

30

V<sub>1</sub>は、CR<sub>4</sub>およびNからなる群から選択され；

V<sub>2</sub>は、CR<sub>6</sub>およびNからなる群から選択され；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；かつ

R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、

40

50

ヘテロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する)

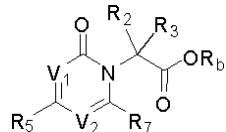
を有する。

**【0244】**

別の実施態様において、該中間体は、式

**【0245】**

**【化62】**



**【0246】**

(式中、

$V_1$ は、 $CR_4$ およびNからなる群から選択され；

$V_2$ は、 $CR_6$ およびNからなる群から選択され；

$R_b$ は、( $C_{1\sim 3}$ )アルキルであり；

$R_2$ および $R_3$ は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、(20)ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_2$ および $R_3$ は一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成し；かつ

$R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1\sim 10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1\sim 3}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、アリール( $C_{1\sim 10}$ )アルキル、ヘテロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8\sim 12}$ )ビシクロアリール( $C_{1\sim 5}$ )アルキル、( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )シクロアルキル、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3\sim 12}$ )ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9\sim 12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4\sim 12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、および $R_7$ のいずれか2つは一緒になって、置換もしくは非置換の環を形成する)

を有する。

**【0247】**

各上記実施態様の1つの変形形態において、環Aは、置換または非置換のヘテロアリールである。各上記実施態様の別の変形形態において、環Aは、それぞれ置換または非置換の、チアゾリルおよびピリジルからなる群から選択される。各上記実施態様のさらに別の変形形態において、環Aは、チアゾール-2-イル、2-ピリジル、5-メチル-チアゾール-2-イル

10

20

30

40

50

、6-メチル-ピリド-2-イル、4-メチル-ピリド-2-イル、5-プロモ-6-メチル-ピリド-2-イル、5-フェニル-ピリド-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ニコチン酸メチルエステル、および5-プロモ-ピリド-2-イルからなる群から選択される。

## 【0248】

各上記実施態様のさらに別の変形形態において、環Aは、

## 【0249】

## 【化63】



## 【0250】

(式中、

Iは、1および2からなる群から選択され；

rは、0、1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択され；

Wは、CR<sub>12</sub>またはNからなる群から選択され；

それぞれのR<sub>11</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはいずれか2つのR<sub>11</sub>は一緒にになって環を形成し；かつ

R<sub>12</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は一緒にになって環を形成する)

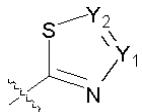
を含む。

## 【0251】

各上記実施態様のさらなる変形形態において、環Aは、

## 【0252】

## 【化64】



## 【0253】

(式中、

Y<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>はそれぞれ独立して、CR<sub>13</sub>およびNからなる群から選択され；かつ

それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は一緒にになって環を形成する)

10

20

30

40

50

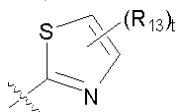
シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、または2つのR<sub>13</sub>は一緒になって置換もしくは非置換の環を形成する)を含む。

## 【0254】

各上記実施態様のなおさらなる変形形態において、環Aは、

## 【0255】

## 【化65】



10

## 【0256】

(式中、

tは、0、1、および2からなる群から選択され；かつ

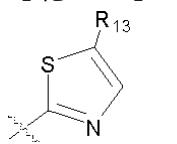
それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される)を含む。

## 【0257】

各上記実施態様のなおさらなる変形形態において、環Aは、

## 【0258】

## 【化66】



30

## 【0259】

(式中、

R<sub>13</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される)を含む。

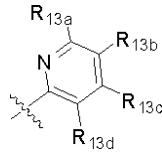
## 【0260】

各上記実施態様の別の変形形態において、環Aは、

50

【0261】

【化67】



【0262】

(式中、

R<sub>13a</sub>、R<sub>13b</sub>、R<sub>13c</sub>、およびR<sub>13d</sub>は、それぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、またはR<sub>13a</sub>、R<sub>13b</sub>、R<sub>13c</sub>、およびR<sub>13d</sub>の2つは一緒になって置換もしくは非置換の環を形成する)

を含む。

【0263】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、Y<sub>1</sub>はCR<sub>13</sub>である。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、Y<sub>2</sub>はCR<sub>13</sub>である。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、Y<sub>3</sub>はCR<sub>13</sub>である。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、Y<sub>4</sub>はCR<sub>13</sub>である。

【0264】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、ZはSである。

【0265】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、nは3または4である。

【0266】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、R<sub>1</sub>は水素である。

【0267】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、WはCR<sub>12</sub>である。

【0268】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、Iは1である。

【0269】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、「は1である。

【0270】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>2</sub>は水素である。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>2</sub>は-CH<sub>2</sub>R<sub>21</sub>を含み、かつR<sub>21</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカル

40  
50

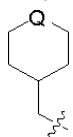
ボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される。 10

## 【0271】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、R<sub>2</sub>は、

## 【0272】

## 【化68】



## 【0273】

20

(式中、

Qは、O、S、CS、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、およびNR<sub>19</sub>からなる群から選択され；R<sub>17</sub>およびR<sub>18</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>19</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される) 40

を含む。

## 【0274】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、R<sub>2</sub>は、

## 【0275】

## 【化69】



## 【0276】

(Qは、O、S、CS、CO、SO、SO<sub>2</sub>、CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>、およびNR<sub>19</sub>からなる群から選択され；R<sub>17</sub>およびR<sub>18</sub>はそれぞれ独立して、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R<sub>19</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される)

を含む。

## 【0277】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、R<sub>3</sub>は、それぞれ置換または非置換の、カルボニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される。

## 【0278】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、R<sub>3</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、およびヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキルからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>3</sub>は、それぞれ置換または非置換の、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、およびヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキルからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態にお

いて、R<sub>3</sub>は、水素、ブチル、シクロヘキシリメチル、ベンジル、イミダゾール-4-イルメチル、およびフェニルからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、R<sub>3</sub>は、ブチル、シクロヘキシリメチル、ベンジル、イミダゾール-4-イルメチル、およびフェニルからなる群から選択される。

## 【0279】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、R<sub>4</sub>は、ハロ、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、-CO-NH-R<sub>16</sub>、-NH-CO-R<sub>16</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、および-SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>16</sub>からなる群から選択され；かつR<sub>16</sub>は、それ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホニアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される。  
10  
20

## 【0280】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、R<sub>4</sub>は置換または非置換の(C<sub>1-5</sub>)アルキルである。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、R<sub>4</sub>はメチルである。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>4</sub>はハロであり、特にクロロである。

## 【0281】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>4</sub>およびR<sub>7</sub>は一緒に環を形成する。

## 【0282】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>5</sub>は、ハロ、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、-CO-R<sub>16</sub>、-CO-NH-R<sub>16</sub>、-NH-CO-R<sub>16</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、および-SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>16</sub>からなる群から選択され；かつR<sub>16</sub>は、それ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホニアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される。  
40

## 【0283】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、R<sub>5</sub>は、置換または非置換の(C<sub>1-5</sub>)アルキルである。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の  
50

変形形態において、 $R_5$ は $-SO_2-R_{16}$ であり；かつ $R_{16}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 $(C_{1-10})$ アルコキシ、 $(C_{4-12})$ アリールオキシ、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、ヒドロキシ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-10})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-10})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-10})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-10})$ アルキル、アザ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{1-10})$ オキサアルキル、 $(C_{1-10})$ オキソアルキル、イミノ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-10})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ $(C_{4-12})$ ビシクロアリールからなる群から選択される。  
【0284】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、 $R_5$ は $-CO-R_6$ であり；かつ $R_{16}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 $(C_{1-10})$ アルコキシ、 $(C_{4-12})$ アリールオキシ、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、ヒドロキシ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-10})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-10})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-10})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-10})$ アルキル、アザ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{1-10})$ オキサアルキル、 $(C_{1-10})$ オキソアルキル、イミノ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-10})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ $(C_{4-12})$ ビシクロアリールからなる群から選択される。  
【0285】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、 $R_5$ は $-NH-SO_2-R_{16}$ であり；かつ $R_{16}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 $(C_{1-10})$ アルコキシ、 $(C_{4-12})$ アリールオキシ、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、ヒドロキシ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-10})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-10})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-10})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-10})$ アルキル、アザ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{1-10})$ オキサアルキル、 $(C_{1-10})$ オキソアルキル、イミノ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル $(C_{1-10})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール $(C_{1-5})$ アルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{1-10})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、 $(C_{9-12})$ ビシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール、 $(C_{9-12})$ ビシクロアリール、およびヘテロ $(C_{4-12})$ ビシクロアリールからなる群から選択される。  
【0286】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、 $R_5$ は $-NH-CO-R_{16}$ であり；かつ $R_{16}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 $(C_{1-10})$ アルコキシ、 $(C_{4-12})$ アリール  
50

オキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される。  
10

## 【0287】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>5</sub>はハロであり、特にクロロである。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>5</sub>は(C<sub>1-3</sub>)アルキルであり、特にメチルである。

## 【0288】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>6</sub>は、水素、ハロ、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、-CO-NH-R<sub>16</sub>、-NH-CO-R<sub>16</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、および-SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>16</sub>からなる群から選択され；かつR<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>4-12</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリール、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択される。  
20

## 【0289】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、R<sub>6</sub>は水素である。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、R<sub>6</sub>は置換または非置換の(C<sub>1-5</sub>)アルキルである。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、R<sub>6</sub>はメチルである。

## 【0290】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、R<sub>7</sub>は、水素、ハロ、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、-CO-NH-R<sub>16</sub>、-NH-CO-R<sub>16</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、および-SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>16</sub>からなる群から選択され；かつR<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-10</sub>)アルキル、アザ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキサアルキル、(C<sub>1-10</sub>)オキソアルキル、イミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、(C<sub>3-1</sub>50

<sub>2</sub>)シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-10}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、( $C_{4-12}$ )アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、 $R_7$ はメチルである。上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、 $R_7$ は、水素、および置換または非置換の( $C_{1-10}$ )アルキルからなる群から選択される。

## 【0291】

10

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、 $R_7$ はハロであり、特にクロロである。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、 $R_7$ は( $C_{1-3}$ )アルキルであり、特にメチルである。

## 【0292】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、 $R_8$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、( $C_{1-5}$ )アルキル、およびカルボキサミドからなる群から選択される。

## 【0293】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、 $R_9$ は、水素、ハロ、および置換または非置換の( $C_{1-5}$ )アルキルからなる群から選択される。

20

## 【0294】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、 $R_{10}$ は( $C_{1-5}$ )アルキルである。

## 【0295】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、 $R_{11}$ は、水素、ハロ、シアノ、-OR<sub>16</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>16</sub>、および-SO<sub>2</sub>-NH-R<sub>16</sub>からなる群から選択され；かつR<sub>16</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、( $C_{1-10}$ )アルコキシ、( $C_{4-12}$ )アリールオキシ、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-10}$ )アルキル、スルフイニル( $C_{1-10}$ )アルキル、アザ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{1-10}$ )オキサアルキル、( $C_{1-10}$ )オキソアルキル、イミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル( $C_{1-10}$ )アルキル、アリール( $C_{1-10}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール( $C_{1-5}$ )アルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、( $C_{9-12}$ )ビシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビシクロアルキル、( $C_{4-12}$ )アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、( $C_{9-12}$ )ビシクロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビシクロアリールからなる群から選択される。

30

## 【0296】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、 $m$ は1または2である。

## 【0297】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、 $R_{12}$ は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、( $C_{1-5}$ )アルキル、オキサ( $C_{1-5}$ )アルキル、およびオキソ( $C_{1-5}$ )アルキルからなる群から選択される。

## 【0298】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、 $p$ は1または2である。

50

## 【0299】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、qは1または2である。

## 【0300】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、ハロ、(C<sub>1-5</sub>)アルキル、およびカルボキサミドからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、それぞれのR<sub>13</sub>は独立して、それぞれ置換または非置換の、ハロ、(C<sub>1-5</sub>)アルキル、およびカルボキサミドからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、R<sub>13</sub>は水素である。 10

## 【0301】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>13a</sub>は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、(C<sub>1-5</sub>)アルキル、およびカルボキサミドからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>13a</sub>は水素である。

## 【0302】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>13b</sub>は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、(C<sub>1-5</sub>)アルキル、およびカルボキサミドからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>13b</sub>は水素である。 20

## 【0303】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>13c</sub>は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、(C<sub>1-5</sub>)アルキル、およびカルボキサミドからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>13c</sub>は水素である。

## 【0304】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>13d</sub>は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、(C<sub>1-5</sub>)アルキル、およびカルボキサミドからなる群から選択される。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、R<sub>13d</sub>は水素である。 30

## 【0305】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態において、R<sub>14</sub>は、ハロ、および置換または非置換の(C<sub>1-5</sub>)アルキルからなる群から選択される。

## 【0306】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、R<sub>15</sub>は、置換または非置換の(C<sub>1-5</sub>)アルキルである。

## 【0307】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらに別の変形形態において、Lは、それぞれ置換または非置換の、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-CH<sub>2</sub>C(O)-、-C(O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-、-O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、-NH-C(O)-、-NCH<sub>3</sub>-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NCH<sub>3</sub>-、-NHC(O)CH<sub>2</sub>-、-C(O)NHCH<sub>2</sub>-、-C(O)CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>NHC(O)-、-CH<sub>2</sub>C(O)NH-、-NHCH<sub>2</sub>C(O)-、-S-、-SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-、-C(O)S-、-C(O)SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>C(O)S-、-C(O)CH<sub>2</sub>S-、および-CH<sub>2</sub>S-C(O)-からなる群から選択される。 40

## 【0308】

上記の実施態様および変形形態のそれぞれのさらなる変形形態において、Qは-CR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-である。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、Qは-CH<sub>2</sub>-である。上記の実施態様および変形形態のそれぞれのなおさらなる変形形態において、Qは-NR<sub>19</sub>-である。上記の実施態様および変形形態のそれぞれの別の変形形態にお 50

いて、Qは-NH-である。

【0309】

本発明の化合物の特定の例としては、

- 3-シクロヘキシリ-2-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシリ-2-(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシリ-2-(6-メチル-4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシリ-2-(4-(エチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシリ-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 6-(3-シクロヘキシリ-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)ニコチンアミド；  
 2-(6-メチル-4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシリ-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-3-p-トリルプロパンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ペンタンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロブロピル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロペンチル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(チオフェン-3-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-5-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ヘキサンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(3-メトキシフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(フラン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(3,5-ジメチルフェニル)-2-(4-(メチルスルホニル)-2-

10

20

30

40

50



アゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(ピリジン-2-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 3-(2-(2-(4-(メチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド)チアゾール-5-イル)プロパン酸；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(ベンジルオキシ)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-シアノチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-シアノチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-ブロモ-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 ;  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(ピラジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(ピラジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-ヒドロキシプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 50

キシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(R)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(3-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；

(R)-2-(3-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；

3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-モルホリノ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；

3-シクロヘキシル-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(4-(2,5-ジメチルフラン-3-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；

2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(6-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；

(R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；

3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

2-(4-(4-メトキシ-2-メチルブタン-2-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-フェニルピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(4-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(4-(4-クロロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(3-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-

10

20

30

40

50

イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリ-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(4-シアノフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリ-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(4-(フラン-3-イル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)ピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(6-メチル-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(4-(エチルスルホニル)フェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリ-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(ベンゾフラン-2-イル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリ-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(4-(フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリ-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリ-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシリ-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(4-(3-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(4-(2-フルオロフェニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(6-メチル-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(6-メチル-4-(3-(メチルスルホニアミド)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(6-メチル-4-(3-(N-メチルスルファモイル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシリ-2-(6-メチル-4-(4-(N-メチルスルファモイル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 エチル 2-(2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-3,5,6-トリメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(2,5-ジクロロチオフェン-3-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(4-メトキシ-2-メチルブタン-2-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イ 50

ル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(4-メトキシ-2-メチルブタン-2-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(7-クロロ-4-オキソチエノ[3,2-c]ピリジン-5(4H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；  
 2-(4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(2-オキソ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(6-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(2-メトキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(2-メトキシプロパン-2-イル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-3,5,6-トリメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-3,5,6-トリメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(3-ヒドロキシプロパ-1-ニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(2-オキソ-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-

10

20

30

40

50

2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-  
 2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(オキサゾール-2-イ  
 ル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)  
 -6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン  
 アミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(モルホリノメ  
 チル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド； 10  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル)  
 ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-((4-メチルピペ  
 ラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロバ  
 パンアミド；  
 (R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホ  
 ニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホ  
 ニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-((4-(2-(ジメチ  
 ルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒ  
 ドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド； 20  
 (S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-5,6-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-  
 (5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フル  
 オロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-5,6-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-  
 (5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(3-アミノ-4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イ  
 ル)-3-シクロペンチル-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロパンアミド； 30  
 (S)-2-(3-アミノ-4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イ  
 ル)-3-シクロペンチル-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(5-アセトアミド-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(  
 テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソ  
 ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オ  
 キソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-  
 フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド； 40  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イルス  
 ルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；  
 N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-(4-(1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン-4-イル  
 スルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド  
 ；  
 (S)-3-シクロペンチル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1  
 (2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (R)-3-シクロペンチル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1  
 (2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5- 50



ド；

(S)-2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(R)-2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロペンチル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；

(R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロペンチル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；

(S)-3-シクロペンチル-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；

(R)-3-シクロペンチル-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；

(R)-2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(R)-2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(5-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

3-シクロヘキシル-2-(1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；および

2-(2-オキソ-1,6-ナフチリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド

が挙げられるが、これらに限定されない。

### 【0310】

さらに、本発明の化合物の特定の例としては、

3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

6-(3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)ニコチンアミド；

3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ペンタンアミド；

(S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

3-シクロペンチル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；

N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-4,4-ジメチルペンタンアミド；

(S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

(S)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

10

20

40

50

(S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-メチル-2-(2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド)チアゾール-5-カルボキシラート；  
 (S)-6-(2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド)ニコチンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(ピリジン-2-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(2-メチルフラン-3-イルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(3-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(4-フルオロベンジル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(4-(2,5-ジメチルフラン-3-イルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；  
 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(モルホリノメチル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-3,5,6-トリメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-メトキシチアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)プロパンアミド；  
 2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-(ジメチルアミノ)チアゾロ[5,4-b]ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(チオフェン-2-イルメチルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-3,5,6-トリメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 ;  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(フラン-2-イルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；

10

20

30

40

50

(S)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-5,6-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (R)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-5,6-ジメチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(3-フルオロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-3-シクロペンチル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-2-(4-(3-クロロフェニルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド；  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロペンチル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド；および  
 (S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロペンチル-2-(4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド  
 が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0311】

10

本発明の化合物は、それらの医薬上許容される塩、生物学的に加水分解可能なエステル、生物学的に加水分解可能なアミド、生物学的に加水分解可能なカルバメート、溶媒和物、水和物又はプロドラッグの形態であり得ることが留意される。例えば、化合物は任意で、インビボで異なる置換基に変換可能な置換基（例えば、水素）を含む。

## 【0312】

20

化合物は、立体異性体の混合物として存在し得、又は化合物は単一の立体異性体として存在し得ることがさらに留意される。

## 【0313】

30

その別の局面においては、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を活性成分として含む医薬組成物が提供される。一特定の変形においては、組成物は、経口投与に適合された固体製剤である。別の特定の変形においては、組成物は、経口投与に適合された液体製剤である。さらに別の特定の変形においては、組成物は錠剤である。さらに別の特定の変形においては、組成物は、非経口投与に適合された液体製剤である。

## 【0314】

その別の局面においては、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経口腔、鼻腔内、リポソーム、経吸入、経膣、眼内、経局所送達（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、及びくも膜下腔内からなる群から選択される経路による投与に適合されている。

## 【0315】

40

そのさらに別の局面においては、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物と、該組成物が投与されるべき疾患状態を示すこと、該組成物用の保管情報、投与量情報及び該組成物の投与方法に関する指示からなる群から選択される1つ以上の情報形態を含む使用説明書と、を含むキットが提供される。一特定の変形においては、キットは、複数回投与形態で化合物を含む。

## 【0316】

そのさらに別の局面においては、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物と、包装材料とを含む製品が提供される。1つの変形においては、包装材料は、化合物を収容するための容器を含む。一特定の変形においては、容器は、当該化合物が投与されるべき疾患状態、保管情報、投与量情報及び／又は当該化合物を投与する方法に関する指示からな

50

る群のうちの 1 つ以上のものを示すラベルを含む。別の変形においては、製品は、複数回投与形態で化合物を含む。

【 0 3 1 7 】

そのさらなる局面においては、上記実施態様及び変形のいずれか 1 つの化合物を対象に投与することを含む治療方法が提供される。

【 0 3 1 8 】

その別の局面においては、グルコキナーゼを上記実施態様及び変形のいずれか 1 つの化合物と接触させることを含む、グルコキナーゼの活性化方法が提供される。

【 0 3 1 9 】

そのさらなる別の局面においては、グルコキナーゼをインビボで活性化するために、上記実施態様及び変形のいずれか 1 つの化合物を対象中に存在させることを含む、グルコキナーゼの活性化方法が提供される。10

【 0 3 2 0 】

そのさらなる局面においては、インビボで第 2 の化合物に変換される第 1 の化合物を対象に投与することを含むグルコキナーゼの活性化方法が提供され、当該第 2 の化合物はインビボでグルコキナーゼを活性化し、当該第 2 の化合物は上記実施態様及び変形のいずれか 1 つの化合物である。

【 0 3 2 1 】

その別の局面においては、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理学及び / 又は徴候学を改善する該疾患状態の治療方法が提供され、当該方法は、上記実施態様及び変形のいずれか 1 つの化合物を、当該疾患状態にとって治療上有効な量で対象中に存在させることを含む。20

【 0 3 2 2 】

そのなお別の局面においては、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理学及び / 又は徴候学を改善する該疾患状態の治療方法が提供され、当該方法は、上記実施態様及び変形のいずれか 1 つの化合物を対象に投与することを含み、ここで当該化合物は、当該疾患状態にとって治療上有効な量で対象中に存在する。

【 0 3 2 3 】

そのさらなる局面においては、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理学及び / 又は徴候学を改善する該疾患状態の治療方法が提供され、当該方法は、インビボで第 2 の化合物に変換される第 1 の化合物を対象に投与することを含み、ここで該第 2 の化合物はインビボでグルコキナーゼを活性化し、該第 2 の化合物は上記実施態様及び変形のいずれか 1 つの化合物である。30

【 0 3 2 4 】

上記各方法の一つの変形において、疾患状態は、高血糖、糖尿病、脂質代謝異常、肥満、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム X、耐糖能異常、多嚢胞性卵巣症候群、及び心臓血管疾患からなる群から選択される。

【 0 3 2 5 】

グルコキナーゼアクチベーターの塩、水和物、及びプロドラッグ

本発明の化合物は、インビボで本発明の化合物へと変換される塩、水和物及びプロドラッグの形態で存在し得、かつ任意で投与され得ることが理解されるべきである。例えば、当該分野で周知の手順に従って、様々な有機及び無機の酸及び塩基に由来するそれらの医薬上許容される塩の形態へと本発明の化合物を変換し、それらを使用することは、本発明の範囲内である。40

【 0 3 2 6 】

本発明の化合物が遊離塩基形態を有する場合、当該化合物は、当該化合物の遊離塩基形態を、医薬上許容される無機又は有機の酸（例、ハイドロクロライド、ハイドロプロマイド、ハイドロヨーダイド等のハイドロハライド；他の鉱酸、及び硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等のそれらの対応する塩；並びにエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩及びベンゼンスルホン酸塩等のスルホン酸アルキル及びスルホン酸モノアリール；並びに他の有機50

酸、及び酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩及びアスコルビン酸塩等のそれらの対応する塩)と反応させることによって、医薬上許容される酸付加塩として調製され得る。本発明のさらなる酸付加塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギネート(arginate)、アスパラギン酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、カンホラート、カンファースルホン酸塩、カブリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、シクロペニタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、フマル酸塩、ガラクトレート(galacterate) (粘液酸由来)、ガラクトロン酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオニ酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオニ酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、バモ酸塩、ペクチネート(pectinate)、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオニ酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩及びフタル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。遊離塩基形態は、典型的には、極性溶媒中での溶解性等の物理的特性においていくらかそのそれぞれの塩形態とは異なるであろうが、その他の点では本発明の目的については、当該塩はそのそれぞれの遊離塩基形態と等価であることが理解されるべきである。

## 【0327】

10

本発明の化合物が遊離酸形態を有する場合、医薬上許容される塩基付加塩は、当該化合物の遊離酸形態を、医薬上許容される無機又は有機の塩基と反応させることによって、調製され得る。そのような塩基の例は、カリウム、ナトリウム及びリチウムの水酸化物を含むアルカリ金属水酸化物；バリウム及びカルシウムの水酸化物等のアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド、例えば、カリウムエタノレート及びナトリウムプロパノレート；並びに、水酸化アンモニウム、ペベリジン、ジエタノールアミン及びN - メチルグルタミン等の種々の有機塩基である。本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。本発明のさらなる塩基塩としては、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム及び亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基塩としては、一級、二級及び三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂(例、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N , N' - ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydramine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン及びトリス - (ヒドロキシメチル) - メチルアミン(トロメタミン))の塩が挙げられるが、これらに限定されない。遊離酸形態は、典型的には、極性溶媒中での溶解性等の物理的特性においていくらかそのそれぞれの塩形態とは異なるであろうが、その他の点では本発明の目的については、当該塩はそのそれぞれの遊離酸形態と等価であることが理解されるべきである。

## 【0328】

30

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C<sub>1</sub> - 4)アルキルのハロゲン化物、例えば、メチル、エチル、イソプロピル及びtert - ブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物；ジ(C<sub>1</sub> - 4)アルキルの硫酸エステル、例えば、ジメチル、ジエチル及びジアミルの硫酸エステル；(C<sub>10</sub> - 18)アルキルのハロゲン化物、例えば、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ化物；並びにアリール(C<sub>1</sub> - 4)アルキルのハロゲン化物、例えば、塩化ベンジル及び臭化フェネチルのよう

40

50

な薬剤で四級化され得る。そのような塩は、水溶性と油溶性両方の本発明の化合物の調製を可能とする。

### 【0329】

本発明の化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法によって調製され得る。例えば、N-オキシドは、酸化されていない形態の当該化合物を、適切な不活性有機溶媒（例、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素）中、およそ0℃で、酸化剤（例、トリフルオロ酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ-クロロペルオキシ安息香酸等）で処理することによって、調製され得る。あるいは、当該化合物のN-オキシドは、適当な出発物質のN-オキシドから調製され得る。

### 【0330】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、本発明の化合物の置換基を修飾する（その後、インビポで異なる置換基へと変換される）ことによって調製され得る。多くの場合において、プロドラッグ自体も本発明の化合物の範囲内に含まれることが留意される。例えば、プロドラッグは、カルバミル化剤（例、1,1-アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネート等）又はアシル化剤と化合物を反応させることによって調製され得る。プロドラッグを作製する方法のさらなる例は、Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985に記載されている。

### 【0331】

本発明の化合物の保護された誘導体もまた作製され得る。保護基の作製及びそれらの除去に適用可能な技術の例は、T.W. Greene, 有機合成における保護基, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出される。

### 【0332】

本発明の化合物はまた、本発明のプロセスの間に、溶媒和物（例、水和物）として、都合よく調製又は形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフラン又はメタノール等の有機溶媒を使用して、水性／有機溶媒混合物からの再結晶によって、都合よく調製され得る。

### 【0333】

本明細書中で使用される「医薬上許容される塩」は、その塩の形態で利用される本発明の任意の化合物を包含するように意図されている（特に、当該塩が、遊離形態の化合物又は異なる塩形態の化合物に比べて、向上した薬物動態学的特性を当該化合物に与える場合）。医薬上許容される塩形態はまた、以前は持つていなかった所望の薬物動態学的特性を当該化合物に最初に与え得るし、体内でのその治療活性に関して、当該化合物の薬力学に対してさらにポジティブに影響を与え得る。好ましく影響を受け得る薬物動態学的特性の例は、当該化合物が細胞膜を横切って輸送され、次いで、当該化合物の吸收、分布、生体内変換及び排出に直接的かつポジティブに影響を与え得る様式である。医薬組成物の投与経路は重要であり、様々な解剖学的、生理学的及び病理学的な因子がバイオアベイラビリティに極めて影響を与えるが、当該化合物の溶解性は、通常は、それが利用した特定のその塩形態の特性に依存する。当業者は、当該化合物の水溶液が、治療される対象の体内への当該化合物の最も迅速な吸収を提供するであろう一方、脂質溶液及び懸濁液並びに固体投与形態は、当該化合物のより低速な吸収をもたらすであろうことを理解するだろう。

### 【0334】

グルコキナーゼアクチベーターを含む組成物

多種多様な組成物及び投与方法が、本発明の化合物とともに使用され得る。そのような組成物は、本発明の化合物に加えて、慣用の医薬上の賦形剤、及び他の慣用の医薬上不活性な薬剤を含み得る。さらに、当該組成物は、本発明の化合物に加えて、活性な薬剤を含み得る。これらのさらなる活性な薬剤としては、さらなる本発明の化合物及び／又は1種以上の他の医薬上活性な薬剤が挙げられ得る。

### 【0335】

10

20

30

40

50

当該組成物は、使用されるべき投与経路に適した様式で製剤化された気体、液体、半液体又は固体形態であり得る。経口投与の場合、カプセル剤及び錠剤が、典型的には使用される。非経口投与の場合、本明細書中に記載されるようにして調製された凍結乾燥粉末の再構成が、典型的には使用される。

#### 【0336】

本発明の化合物を含む組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経口腔、鼻腔内、リポソーム、経吸入、経膣、眼内、経局所送達（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内で、投与又は同時投与され得る。本発明の化合物及び／又は組成物はまた、徐放剤形で投与又は同時投与され得る。

10

#### 【0337】

グルコキナーゼアクチベーター及びそれらを含む組成物は、任意の慣用の剤形で投与又は同時投与され得る。本発明の状況における同時投与は、向上した臨床的結果を達成するための協調された治療の過程での、1種より多い治療剤（そのうち1種は、グルコキナーゼアクチベーターを含む）の投与を意味するように意図される。そのような同時投与はまた、同一の広がりを持つ、すなわち、重複した期間の間に生じるものであり得る。

#### 【0338】

非経口、皮内、皮下、又は局所適用に使用される溶液又は懸濁液は、任意で、以下の成分のうち1種以上を含み得る：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、生理食塩溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール及びメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アルコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウム；キレート化剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸（E D T A）；緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩；張性調整剤、例えば、塩化ナトリウム若しくはデキストロース、並びに、組成物の酸性度若しくはアルカリ性度調整剤、例えば、アルカリ又は酸性化剤、又は、炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸塩、塩酸並びに酢酸及びクエン酸のような有機酸等の緩衝剤。非経口製剤は、ガラス、プラスチック又は他の適切な材料でできたアンプル、使い捨て注射器又は単回若しくは複数回投与バイアル中に、任意で封入され得る。

20

#### 【0339】

本発明の化合物が不十分な溶解性を示す場合、当該化合物を可溶化するための方法が使用され得る。そのような方法は、当業者に公知であり、共溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド（D M S O））を使用すること、界面活性剤（例えば、T W E E N）を使用すること、又は、水性炭酸水素ナトリウムへの溶解が挙げられるが、これらに限定されない。当該化合物の誘導体（例えば、当該化合物のプロドラッグ）もまた、有効な医薬組成物を製剤化するのに使用され得る。

30

#### 【0340】

本発明の化合物を組成物へと混合又は添加すれば、溶液、懸濁液、エマルジョン等が形成され得る。得られる組成物の形態は、意図する投与の様式及び選択した担体又はビヒクル中の化合物の溶解性を含む多数の因子に依存するだろう。治療される疾患を改善するのに必要とされる有効濃度は、実験的に決定され得る。

40

#### 【0341】

本発明の組成物は、任意で、ヒト及び動物への投与のために、単位投薬形態(unit dosage form)（例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、吸入器用の乾燥粉末、顆粒剤、滅菌非経口溶液又は懸濁液、及び経口溶液又は懸濁液、並びに、適切な量の当該化合物、特にその医薬上許容される塩、好ましくはそのナトリウム塩を含む油-水エマルジョン）で、提供される。医薬上治療的に活性な化合物及びその誘導体は、典型的には、単位投薬形態又は複数回投薬形態(multiple-dosage form)で、製剤化され、投与される。本明細書中で使用される単位投与形態(unit-dose form)は、ヒト及び動物対象に適しており、当該分野で公知であるようにして個別に包装された物理的に分離した単位を指す。各単位投与は、必要とされる医薬上の担体、ビヒクル又は希釈剤と関連して、所望の治療的效果を生ずる

50

のに十分な所定量の治療的に活性な化合物を含む。単位投与形態の例としては、アンプル及び注射器、個別に包装された錠剤又はカプセル剤が挙げられる。単位投与形態は、その一部又は複数で投与され得る。複数回投与形態(multiple-dose form)は、单一容器に包装された分離された単位投与形態で投与されるべき複数の同一の単位投薬形態である。複数回投与形態の例としては、バイアル、錠剤若しくはカプセル剤のボトル、又は、ペイント若しくはガロンのボトルが挙げられる。従って、複数回投与形態は、包装物中で分離されていない複数の単位投与である。

#### 【0342】

1種以上の本発明の化合物に加えて、当該組成物は、希釈剤、例えば、乳糖、ショ糖、リン酸二カルシウム、又はカルボキシメチルセルロース；滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルク；並びに、結合剤、例えば、デンプン、天然ゴム（例えば、アラビアゴムゼラチン(gum acaciagelatin)）、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリジン、セルロース及びその誘導体、ポビドン、クロスポビドン、及び当業者に公知の他のそのような結合剤を含み得る。液体の医薬上投与可能な組成物は、例えば、上で定義したような活性化合物及び任意の医薬上のアジュバントを、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノール等の担体中に、溶解、分散、又は別の方法で混合して、溶液又は懸濁液を形成することによって、調製され得る。所望であれば、投与される医薬組成物はまた、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、又は可溶化剤、pH緩衝化剤等（例えば、酢酸塩、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンナトリウムアセテート、トリエタノールアミンオレエート、及び他のそのような薬剤）を含み得る。そのような剤形を調製する実際の方法は、当該分野で公知であるか、又は、当業者には明らかであろう（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15<sup>th</sup> Edition, 1975を参照のこと）。投与される組成物又は製剤は、いずれにしても、インピボでグルコキナーゼ活性を上昇させ、それにより、対象の疾患状態を治療するのに十分な量の本発明のアクチベーターを含むであろう。

#### 【0343】

30  
剤形又は組成物は、任意で、本明細書中に記載されたもののような追加の物質を含ませることにより釣り合いをとつて、0.005%～100%（重量/重量）の範囲で、1種以上の本発明の化合物を含み得る。経口投与の場合、医薬上許容される組成物は、任意で、任意の1種以上の一般に用いられている、例えば、医薬品等級のマンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルカム、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ショ糖、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム等の賦形剤を含み得る。そのような組成物としては、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル剤、散剤、吸入器用の乾燥粉末及び徐放製剤（例えば、インプラント及びマイクロカプセル化送達システム、並びに、コラーゲン、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸及びその他といった生分解性、生体適合性ポリマー。しかしこれらに限定されない）が挙げられる。これらの製剤を調製する方法は、当業者に公知である。当該組成物は、任意で、0.01%～100%（重量/重量）の1種以上のグルコキナーゼアクチベーター、任意で0.1～95%、及び任意で1～95%を含み得る。

#### 【0344】

アクチベーターの塩、好ましくはナトリウム塩は、体からの急速な排出に対して化合物を保護する担体、例えば、徐放の製剤又はコーティングを用いて、調製され得る。当該製剤はさらに、特性の所望の組み合わせを得るために、他の活性化合物を含み得る。

#### 【0345】

##### 経口投与用の製剤

50  
経口の医薬剤形は、固体、ゲル又は液体としてあり得る。固体剤形の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、及び原末(bulk powder)が挙げられるが、これらに限定されない。経口錠剤のより具体的な例としては、圧縮された、チュアブルのロゼンジ及び錠剤（こ

れは、腸溶性コーティング、糖衣又はフィルムコーティングされ得る)が挙げられる。カプセル剤の例としては、硬質又は軟質ゼラチンカプセル剤が挙げられる。顆粒剤及び粉体は、非発泡性又は発泡性の形態で提供され得る。それぞれは、当業者に公知の他の成分と組み合わされ得る。

## 【0346】

特定の実施態様においては、本発明の化合物は、固体剤形、好ましくはカプセル剤又は錠剤として、提供される。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ等は、任意で、1種以上の以下の成分又は同様の性質の化合物を含み得る：結合剤；希釈剤；崩壊剤；滑沢剤；流動促進剤；甘味剤；及び香料。

## 【0347】

使用され得る結合剤の例としては、微結晶セルロース、トラガントガム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液(acacia mucilage)、ゼラチン溶液、ショ糖及びデンプンペーストが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0348】

使用され得る滑沢剤の例としては、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウム又はカルシウム、石松子及びステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0349】

使用され得る希釈剤の例としては、乳糖、ショ糖、デンプン、カオリン、塩、マンニトール及びリン酸二カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0350】

使用され得る流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これに限定されない。

## 【0351】

使用され得る崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、コーンスタークリーク、バレイショデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天及びカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0352】

使用され得る着色剤の例としては、承認され証明された水溶性F D & C色素のいずれか、その混合物；及び水酸化アルミナ(alumina hydrate)に懸濁された水不溶性F D & C色素が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0353】

使用され得る甘味剤の例としては、ショ糖、乳糖、マンニトール及び人工甘味剤(例えば、サイクラミン酸ナトリウム及びサッカリン)、並びに任意の数のスプレー乾燥香料が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0354】

使用され得る香料の例としては、果物等の植物から抽出された天然香料及び好ましい感覚を生じる化合物の合成混合物(例えば、ペパーミント及びサリチル酸メチル。しかしこれらに限定されない)が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0355】

使用され得る湿潤剤の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0356】

使用され得る制吐コーティングの例としては、脂肪酸、脂質、ワックス、シェラック、アンモニア処理されたシェラック及びセルロースアセテートフタレートが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0357】

使用され得るフィルムコーティングの例としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000及びセルロースア

10

20

30

40

50

セテートフタレートが挙げられるが、これらに限定されない。

**【0358】**

経口投与が望ましい場合、当該化合物の塩は、任意で、それを胃の酸性環境から保護する組成物中に提供され得る。例えば、当該組成物は、その完全性を胃内で維持し、腸で活性な化合物を放出する腸溶性コーティング中に製剤化され得る。当該組成物はまた、制酸剤又は他のそのような成分と組み合わせて、製剤化され得る。

**【0359】**

投薬単位形態がカプセル剤である場合、それは、任意で、脂肪油等の液体担体をさらに含み得る。さらに、投薬単位形態は、任意で、投薬単位の物理形態を改変する様々な他の物質、例えば、糖及び他の腸溶性薬剤のコーティングをさらに含み得る。

10

**【0360】**

本発明の化合物はまた、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハース、スプリンクル、チューリングガム等の成分として投与され得る。シロップは、任意で、活性な化合物に加えて、甘味剤としてのショ糖、並びに特定の保存剤、色素及び着色剤及び香料を含み得る。

**【0361】**

本発明の化合物はまた、所望の作用を損なわない他の活性な物質と、又は、所望の作用を補う物質（例えば、制酸剤、H<sub>2</sub>ブロッカー、及び利尿剤）と、混合され得る。例えば、化合物が喘息又は高血圧を治療するために使用される場合、それは、それぞれ、他の気管支拡張剤及び抗高血圧剤とともに使用され得る。

20

**【0362】**

本発明の化合物を含む錠剤に含まれ得る医薬上許容される担体の例としては、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料、及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性コーティングが施された錠剤は、腸溶性コーティングのために、胃酸の作用に耐え、中性又はアルカリ性の腸で溶解又は崩壊する。糖衣が施された錠剤は、異なる層の医薬上許容される物質が適用される圧縮錠剤であり得る。フィルムコーティングが施された錠剤は、ポリマー又は他の適切なコーティングによりコーティングが施された圧縮錠剤であり得る。多重圧縮錠剤は、先述した医薬上許容される物質を利用して1より多い圧縮サイクルによって作製された圧縮錠剤であり得る。着色剤もまた、錠剤において使用され得る。香料及び甘味剤は、錠剤において使用され得、チュアブル錠剤及びロゼンジの形成において特に有用である。

30

**【0363】**

使用され得る液体経口剤形の例としては、水溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒剤から再構成された溶液及び／又は懸濁液、並びに、発泡性顆粒剤から再構成された発泡性調製物が挙げられるが、これらに限定されない。

**【0364】**

使用され得る水溶液の例としては、エリキシル及びシロップが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で使用される場合、エリキシルは、透明で甘味がある水性アルコール性の調製物を指す。エリキシルで使用され得る医薬上許容される担体の例としては、溶媒が挙げられるが、これに限定されない。使用され得る溶媒の特定の例としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール及びシロップが挙げられる。本明細書中で使用される場合、シロップは、糖（例えば、ショ糖）の濃縮水溶液を指す。シロップは、任意で、保存剤をさらに含み得る。

40

**【0365】**

エマルジョンは、一方の液体が別の液体の全体に亘って小さな粒の形態で分散されている二相系を指す。エマルジョンは、任意で、水中油又は油中水エマルジョンであり得る。エマルジョンで使用され得る医薬上許容される担体の例としては、非水性液体、乳化剤及び保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。

**【0366】**

液体経口剤形へと再構成される非発泡性顆粒剤で使用され得る医薬上許容される物質の

50

例としては、希釈剤、甘味剤及び湿潤剤が挙げられる。

【0367】

液体経口剤形へと再構成される発泡性顆粒剤で使用され得る医薬上許容される物質の例としては、有機酸及び二酸化炭素源が挙げられる。

【0368】

着色剤及び香料は、任意で、上記剤形のすべてにおいて使用され得る。

【0369】

使用され得る保存剤の特定の例としては、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸性添加物(benzoic add)、安息香酸ナトリウム及びアルコールが挙げられる。

【0370】

エマルジョンで使用され得る非水性液体の特定の例としては、鉱物油及び綿実油が挙げられる。

【0371】

使用され得る乳化剤の特定の例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及び界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられる。

【0372】

使用され得る懸濁化剤の特定の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム(Veegum)及びアカシアが挙げられる。希釈剤としては、乳糖及びショ糖が挙げられる。甘味剤としては、ショ糖、シリップ、グリセリン及び人工甘味剤(例えば、サイクラミン酸ナトリウム及びサッカリン)が挙げられる。

【0373】

使用され得る湿潤剤の特定の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

【0374】

使用され得る有機酸の特定の例としては、クエン酸及び酒石酸が挙げられる。

【0375】

発泡性組成物で使用され得る二酸化炭素源としては、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、承認され証明された水溶性F D & C色素のいずれか、及びその混合物が挙げられる。

【0376】

使用され得る香料の特定の例としては、果物等の植物から抽出された天然香料、及び好みの風味の感覚を生ずる化合物の合成混合物が挙げられる。

【0377】

固体剤形の場合、例えば、炭酸プロピレン、植物油又はトリグリセリド中の、溶液又は懸濁液は、好みしくは、ゼラチンカプセル中に封入される。そのような溶液、並びに、その調製及び封入は、米国特許第4,328,245号；同第4,409,239号；及び同第4,410,545号に開示されている。液体剤形の場合、例えば、ポリエチレングリコール中の、溶液は、投与のために簡単に測るために十分な量の医薬上許容される液体担体(例、水)で、希釈され得る。

【0378】

あるいは、液体又は半固体経口製剤は、活性化合物を又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル(例、炭酸プロピレン)及び他のそのような担体中に溶解又は分散し、これらの溶液又は懸濁液を硬質又は軟質ゼラチンカプセル殻に封入することによって、調製され得る。他の有用な製剤としては、米国特許第Re2,819号及び同第4,358,603号に記載されているものが挙げられる。

【0379】

注射剤、溶液及びエマルジョン

本発明はまた、本発明の化合物を非経口投与(皮下、筋肉内又は静脈内注射)によって概

10

20

30

40

50

して特徴付けられる)によって投与するために設計された組成物に関する。注射剤は、任意の慣用の形態で、例えば、液体溶液若しくは懸濁液、注射前の液体中の溶液若しくは懸濁液に適した固体形態として、又は、エマルジョンとして、調製され得る。

#### 【0380】

本発明の注射剤とともに使用され得る賦形剤の例としては、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。注射可能な組成物はまた、任意で、少量の非毒性の補助物質(例えば、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝化剤、安定剤、溶解性増強剤、並びに、例えば、酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート及びシクロデキストリン等の他のそのような薬剤)を含み得る。一定レベルの投薬量が維持されるような持続放出系または徐放系(slow-release or sustained-release system)の埋め込み(例、米国特許第3,710,795号を参照のこと)も本明細書中で意図される。そのような非経口組成物に含まれる活性化合物の割合は、その具体的な性質、並びに、化合物の活性及び対象の必要性に大きく依存する。10

#### 【0381】

製剤の非経口投与としては、静脈内、皮下及び筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用の製剤としては、注射用に準備された滅菌溶液、使用直前に溶媒と組み合わせられるように準備された滅菌乾燥可溶性製品(例えば、皮下錠剤を含む、本明細書中で記載した凍結乾燥粉末)、注射用に準備された滅菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせられるように準備された滅菌乾燥不溶性製品及び滅菌エマルジョンが挙げられる。溶液は水性、非水性のどちらであってもよい。20

#### 【0382】

静脈内投与される場合、適切な担体の例としては、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、及び、増粘剤及び可溶化剤(例えば、グルコース、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール並びにこれらの混合物)を含む溶液が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0383】

非経口製剤で任意で使用され得る医薬上許容される担体の例としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝化剤、抗酸化剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート化剤、及び他の医薬上許容される物質が挙げられるが、これらに限定されない。30

#### 【0384】

任意で使用され得る水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張性デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロース及び乳酸リンゲル注射液が挙げられる。

#### 【0385】

任意で使用され得る非水性非経口ビヒクルの例としては、植物起源の不揮発性油、綿実油、コーン油、ゴマ油及びピーナツ油が挙げられる。

#### 【0386】

静菌性又は静真菌性の濃縮物中の抗菌剤は、特に、製剤が、複数回投与容器に詰められ、従って、保存され複数のアリコートが取り去られるように設計されている場合に、非経口製剤に添加され得る。使用され得る抗菌剤の例としては、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピルp-ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサール、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムが挙げられる。40

#### 【0387】

使用され得る等張剤の例としては、塩化ナトリウム及びデキストロースが挙げられる。使用され得る緩衝化剤の例としては、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。使用され得る抗酸化剤の例としては、硫酸水素ナトリウムが挙げられる。使用され得る局所麻酔剤の例としては、塩酸プロカインが挙げられる。使用され得る懸濁剤及び分散剤の例としては50

、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが挙げられる。使用され得る乳化剤の例としては、ポリソルベート80（TWEEN 80）が挙げられる。金属イオンの封鎖剤又はキレート化剤としては、EDTAが挙げられる。

#### 【0388】

医薬上の担体はまた、任意で、水混和性ビヒクルの場合、エチルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを、pH調整の場合、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸又は乳酸を含み得る。

#### 【0389】

非経口製剤中のアクチベーターの濃度は、所望の薬理学的效果を生じるのに十分な医薬上有効な量を注射剤が投与するように、調節され得る。アクチベーターの正確な濃度及び/又は使用されるべき投薬量は、当該分野で公知であるように、患者又は動物の年齢、体重及び状態に最終的には依存するであろう。

#### 【0390】

単位投薬非経口製剤は、アンプル、バイアル又は針が付いた注射器中に詰められ得る。非経口投与用のすべての製剤は、当該分野で知られ実践されているように、滅菌されたものであるべきである。

#### 【0391】

注射剤は、局所又は全身投与用に設計され得る。典型的には、治療的に有効な投薬量は、処置される組織（単数又は複数）に対して、少なくとも約0.1%w/wから約90%w/w以上まで、好ましくは1%w/wより多い濃度のグルコキナーゼアクチベーターを含むように処方される。アクチベーターは、一度に投与されてもよいし、時間をおいて投与されるべき多数のより少量の用量に分けてもよい。正確な投薬量及び処置の持続時間は、組成物が非経口投与される部位、担体、及び、公知の試験プロトコールを用いて実験的にあるいはインビボ又はインビトロ試験データからの推定によって決定され得る他の変数の関数であろうことが理解される。濃度及び投薬量の値はまた、処置される個体の年齢によって変化し得ることが留意されるべきである。任意の特定の対象については、個々の必要性及び製剤を投与する又は投与を監督する人物の専門的な判断に従って、具体的な投薬量レジメンを経時的に調整する必要性があり得ることがさらに理解されるべきである。従って、本明細書中に記載した濃度範囲は、典型的なものであることが意図され、特許請求した製剤の範囲又は実施を制限しないことが意図される。

#### 【0392】

グルコキナーゼアクチベーターは、任意で、微粉末化された又は他の適切な形態で懸濁され得るか、あるいは、より溶解性の活性生成物を製造するために又はプロドラッグを製造するために、誘導体化され得る。得られる混合物の形態は、投与の意図した様式及び選択した担体又はビヒクル中の化合物の溶解性を含む多数の要因に依存する。効果的な濃度は、疾患状態の症状を改善するのに十分であり、実験的に決定され得る。

#### 【0393】

##### 凍結乾燥粉末

本発明の化合物はまた、溶液、エマルジョン及び他の混合物としての投与用に再構築され得る凍結乾燥粉末として調製され得る。凍結乾燥粉末はまた、固体又はゲルとして製剤化され得る。

#### 【0394】

滅菌凍結乾燥粉末は、デキストロース又は他の適切な賦形剤を含むリン酸ナトリウム緩衝溶液に、当該化合物を溶解することによって、調製され得る。その後の溶液の滅菌ろ過、続いて、当業者に公知の標準条件下での凍結乾燥は、所望の製剤をもたらす。簡潔に説明すると、凍結乾燥粉末は、任意で、デキストロース、ソルビトール、果糖、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、ショ糖又は他の適切な薬剤を、約1~20%、好ましくは約5~15%、適切な緩衝液（例えば、クエン酸塩、ナトリウム若しくはカリウムのリン酸塩又は当業者に公知の他のそのような緩衝液（典型的には、およそ中

10

20

30

40

50

性のpH)に、溶解することによって調製され得る。次いで、グルコキナーゼアクチベーターが、得られる混合物に、好ましくは室温超、より好ましくは約30~35で、添加され、それが溶解するまで攪拌される。得られる混合物は、所望の濃度までさらなる緩衝液を添加することによって希釈される。得られる混合物は、微粒子を取り除くため及び滅菌性を保証するために滅菌濾過又は処理され、凍結乾燥用のバイアル中に分けられる。各バイアルは、単回投薬量又は複数回投薬量のアクチベーターを含み得る。

#### 【0395】

##### 局所投与

本発明の化合物はまた、局所混合物として投与され得る。局所混合物は、局所及び全身投与に使用され得る。得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョン等であり得、クリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、フォーム、エアゾール、灌注、スプレー、坐剤、包帯、皮膚パッチ又は局所投与に適した任意の他の製剤として、製剤化される。

#### 【0396】

グルコキナーゼアクチベーターは、局所適用(例えば、吸入による)用のエアゾールとして製剤化され得る(米国特許第4,044,126号、同第4,414,209号、及び同第4,364,923号を参照のこと。これらは、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドの送達用のエアゾールを記載している)。気道への投与用のこれらの製剤は、噴霧器用のエアゾール若しくは溶液の形態、又は、単独若しくは乳糖等の不活性担体と組み合わせた吸入用の微細粉末としてあり得る。そのような場合、製剤の粒子は、典型的には、50ミクロン未満、好ましくは10ミクロン未満の直径を有する。

#### 【0397】

アクチベーターはまた、ゲル、クリーム、及びローションの形態で、局部または局所適用(local or topical application)用に、例えば、皮膚及び粘膜(例えば、眼の)への局所適用用に、そして、眼への適用用又は大槽内(intracisternal)若しくは髄腔内適用用に、製剤化され得る。局所投与は、経皮送達について、また、眼又は粘膜への投与について又は吸入療法について、意図される。単独又は他の医薬上許容される賦形剤と組み合わせたグルコキナーゼアクチベーターの点鼻液もまた、投与され得る。

#### 【0398】

##### 他の投与経路用の製剤

治療される疾患状態に応じて、他の投与経路(例えば、局所適用、経皮パッチ、及び直腸投与)もまた用いられ得る。例えば、直腸投与用の医薬剤形は、全身効果のための直腸坐剤、カプセル剤及び錠剤である。直腸坐剤は、本明細書中で使用され、体温で融解又は軟化して1種以上の薬理学的又は治療的に活性な成分を放出する、直腸内に挿入するための固体物を意味する。直腸坐剤において利用される医薬上許容される物質は、基剤又はビヒクル及び融点を上昇させるための薬剤である。基剤の例としては、カカオバター(カカオ脂)、グリセリン-ゼラチン、カルボワックス、(ポリオキシエチレングリコール)、並びに脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリグリセリドの適当な混合物が挙げられる。種々の基剤の組み合わせが使用され得る。坐剤の融点を上昇させるための薬剤としては、鯨口油及びワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮法によるか又は成形によって、調製され得る。直腸坐剤の典型的な重量は、約2~3gである。直腸投与用の錠剤及びカプセル剤は、経口投与用の製剤の場合と同じ医薬上許容される物質を使用し、同じ方法によって、製造され得る。

#### 【0399】

##### 製剤例

以下は、本発明の化合物とともに任意で使用され得る経口、静脈内及び錠剤の製剤の特定の例である。これらの製剤は、使用される特定の化合物及び製剤を使用しようとする適応症に応じて変わり得ることが留意される。

#### 【0400】

##### 経口製剤

10

20

30

40

50

本発明の化合物 10 ~ 100 mg  
 クエン酸一水和物 105 mg  
 水酸化ナトリウム 18 mg  
 香料  
 水 適量で 100 mL に

## 【0401】

## 静脈内製剤

本発明の化合物 0.1 ~ 10 mg  
 デキストロースー水和物 適量で等張性に  
 クエン酸一水和物 1.05 mg  
 水酸化ナトリウム 0.18 mg  
 注射用水 適量で 1.0 mL に

## 【0402】

## 錠剤製剤

本発明の化合物 1 %  
 微結晶セルロース 73 %  
 ステアリン酸 25 %  
 コロイド状シリカ 1 %

## 【0403】

## グルコキナーゼアクチベーターを含むキット

20

本発明はまた、グルコキナーゼと関連する疾患を治療するためのキット及び他の製品に関する。疾患は、グルコキナーゼ活性を上昇させること（例、グルコキナーゼのアップレギュレーション）で状態の病理学及び／又は徴候学が回復されるすべての状態を包含することが意図されることが留意される。

## 【0404】

一実施態様においては、説明書とともに、少なくとも 1 種の本発明のアクチベーターを含む組成物を含むキットが提供される。当該説明書は、当該組成物が投与されるべき疾患状態、保管情報、投与量情報及び／又は当該組成物の投与方法に関する指示を示し得る。本キットはまた、包装材料を含み得る。当該包装材料は、当該組成物を収容するための容器を含み得る。本キットはまた、任意で、追加要素（例えば、当該組成物投与用の注射器）を含み得る。当該キットは、単回又は複数回投薬形態で、当該組成物を含み得る。

30

## 【0405】

別の実施態様においては、包装材料とともに、少なくとも 1 種の本発明のアクチベーターを含む組成物を含む製品が提供される。当該包装材料は、当該組成物を収容するための容器を含み得る。当該容器は、任意で、当該組成物が投与されるべき疾患状態、保管情報、投与量情報及び／又は当該組成物の投与方法に関する指示を示すラベルを含み得る。当該キットはまた、任意で、追加要素（例えば、当該組成物投与用の注射器）を含み得る。当該キットは、単回又は複数回投薬形態で、当該組成物を含み得る。

## 【0406】

本発明のキット及び製品で使用される包装材料は、複数の分けられた容器（例えば、分けられたボトル又は分けられたホイルパケット）を形成し得ることが留意される。当該容器は、医薬上許容される材料で作られた当該分野で公知のような任意の慣用の形状又は形態（例えば、紙又は段ボール箱、ガラス又はプラスチックのボトル又はジャー、再封止可能なバッグ（例えば、異なる容器への配置のために錠剤の「詰め替え品」を保持するための）、又は治療スケジュールに従ってパックから押し出すための個々の投薬を有するプリスター・パック）であり得る。用いられる容器は、関与する正確な剤形に依存するだろう（例えば、慣用の段ボール箱は、液体懸濁液を保持するためには通常使用されないだろう）。1 より多い容器が、单一剤形を市販するための単一パッケージ中で、一緒に使用され得ることは実現可能である。例えば、錠剤がボトルに収容され、次いで、それが箱の中に収容され得る。典型的には、キットは、別個の成分を投与するための指示を含む。当該キット

40

50

ト形態は、別個の成分が異なる剤形（例、経口、局所、経皮及び非経口）で好ましくは投与される場合、異なる投薬間隔で投与される、又は、組み合わせの個々の成分の滴定が処方する医師によって望まれる場合、特に有利である。

#### 【0407】

本発明のキットの一特定の例は、いわゆるプリスター・パックである。プリスター・パックは、包装産業で周知であり、医薬の単位剤形（錠剤、カプセル剤等）の包装に広く使用されている。プリスター・パックは、一般的に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルでカバーされた比較的硬い材料のシートからなる。包装プロセスの間に、凹部がプラスチックホイルに形成される。当該凹部は、詰められるべき個々の錠剤又はカプセル剤のサイズ及び形状を有するか、又は、複数の詰められるべき錠剤及び/又はカプセル剤に合うようなサイズ及び形状を有し得る。次に、錠剤又はカプセル剤が当該凹部にそれ相応に配置され、比較的硬い材料のシートが、凹部が形成された方向とは逆にあるホイルの面のプラスチックホイルに対して封止される。結果として、錠剤又はカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の凹部に、所望に応じて、個別に封止されるか又は集合的に封止される。好ましくは、シートの強度は、凹部に手で圧力を付与し、それによって、凹部の場所のシートに開口部が形成されることにより、プリスター・パックから錠剤又はカプセル剤が取り出され得るようなものである。次いで、錠剤又はカプセル剤は、当該開口部を介して取り出され得る。

#### 【0408】

キットの別の具体的実施態様は、それらの意図される用途の順序で1日量を1つずつ分注するように設計された分注器である。好ましくは、分注器は、レジメンへのコンプライアンスをさらに促進するために、記憶補助が備えられる。そのような記憶補助の例は、分注された1日量の数を示す機械的カウンタである。そのような記憶補助の別の例は、液晶読み出しと一緒にになった電池式のマイクロチップメモリ、又は、例えば、最後の1日量を摂取した日付を読み上げ及び/又は次の用量を摂取すべき日付を思い出させる可聴式のリマインダーシグナルである。

#### 【0409】

##### 用量、ホスト及び安全性

本発明の化合物は、安定であり、安全に使用され得る。具体的には、本発明の化合物は、多くの対象（例、ヒト、非ヒト哺乳動物、及び非哺乳動物）のためのG K アクチベーターとして有用である。最適な用量は、例えば、対象の種類、対象の体重、投与経路、及び使用されている具体的な化合物の特定の特性等の状況に依存して、変動し得る。一般的には、成体（約60kgの体重）への経口投与のための一日量は、約1～1000mg、約3～300mg、又は約10～200mgである。一日量は、一日当たり単回投与又は複数回（例、2又は3）の部分で与えられ得ることが理解されるであろう。

#### 【0410】

##### 併用療法

多種多様の治療剤が、本発明のG K アクチベーターと治療上の相加又は相乗効果を有し得る。具体的には、本発明はまた、本発明のG K アクチベーターを、1以上の他の抗糖尿病性化合物と併用して使用することに関する。そのような他の抗糖尿病性化合物の例としては、ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）阻害剤のようなS 9 プロテアーゼ；プロテインチロシンホスファターゼ（PTPase）阻害剤及びグルタミン-フラクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ（G F A T ）阻害剤のようなインスリンシグナル伝達回路修飾因子；グルコース-6-リン酸（G 6 P a s e ）阻害剤、フラクトース-1,6-ビスホスファターゼ（F - 1 , 6 - B P a s e ）阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ（G P ）阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト及びホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（P E P C K ）阻害剤のような調節不全肝臓グルコース生産に影響する化合物；ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ（P D H K ）阻害剤；インスリン感受性エンハンサー（インスリン感受性改善薬）；インスリン分泌エンハンサー（インスリ分泌促進物質）；-グルコシダーゼ阻害剤；胃排出の阻害剤；他のグルコキナーゼ（G K ）

10

20

30

40

50

) アクチベーター ; G L P - 1 受容体アゴニスト ; U C P 修飾因子 ; R X R 修飾因子 ; G S K - 3 阻害剤 ; P P A R 修飾因子 ; メトホルミン ; インスリン ; 並びに  $\beta_2$  - アドレナリンアンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物は、そのような少なくとも 1 つの他の抗糖尿病性化合物と単一用量として同時、別個の用量として同時、あるいは連続的（すなわち、他方が投与される前又は後に他方が投与される）のいずれかで投与され得る。

#### 【0411】

本発明の化合物との併用療法の場合、他の抗糖尿病性化合物は、そのような化合物について自体公知の様式（例、経路及び投与形態）で投与され得る。本発明の化合物及び他の抗糖尿病性化合物は、連続して（すなわち、別個のときに）または同時に、2 つの別個の投与形態で順々に別個に若しくは 1 つの併用単一投与形態で、投与され得る。一特定の実施態様においては、他の抗糖尿病性化合物は、本発明の化合物と一緒に単一の、併用投与形態として投与される。抗糖尿病性化合物の用量は、そのような化合物について臨床的に用いられることが公知である範囲から選択され得る。糖尿病性合併症の治療用化合物、抗高脂血症化合物又は抗肥満化合物のいずれもが、上記抗糖尿病性化合物と同じ様式で、本発明の化合物と併用して使用され得る。

10

#### 【実施例】

#### 【0412】

#### グルコキナーゼアクチベーターの調製

本発明による化合物を合成するために様々な方法が開発できる。これらの化合物を合成するための代表的な方法は、実施例の中で提供される。しかしながら、本発明の化合物は、他者が考案し得る他の合成経路によっても合成され得ることに留意する。

20

#### 【0413】

本発明によるいくつかの化合物は、当該化合物に対して特定の立体化学を与える、他の原子と結合した原子（例、キラル中心）を有することが容易に認識されるであろう。本発明による化合物の合成は、異なった立体異性体（即ち、エナンチオマー及びジアステレオマー）の混合物の生成をもたらし得ることが認識される。具体的な立体化学が特定されていないとしても、化合物の記載は、異なる可能な全ての立体異性体を包含することを意図している。

#### 【0414】

30

異なった立体異性体の混合物を分離するための様々な方法が当該技術分野において知られている。例えば、ある化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて、一対のジアステレオ異性体化合物を形成することができる。それから、光学的に純粋なエナンチオマーを回収するために、当該ジアステレオマーを分離させることができる。解離性の錯体を、エナンチオマーを分割するために用いることもできる（例、結晶性ジアステレオ異性体塩）。ジアステレオマーは、典型的に、十分に異なる物理学的性質（例、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有しており、これらの相違性を利用して容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、典型的に、クロマトグラフィーによって、または溶解度の差に基づいた分離 / 分割技術によって分離することができる。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するために用いられ得る技術の、より詳細な記載は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)において見出すことができる。

40

#### 【0415】

本発明による化合物は、当該化合物の遊離塩基の形態と、医薬上許容される無機または有機酸とを反応させることにより、医薬上許容される酸付加塩として調製することができる。あるいは、化合物の医薬上許容される塩基付加塩は、当該化合物の遊離酸の形態と、医薬上許容される無機または有機塩基とを反応させることにより、調製することができる。化合物の医薬上許容される塩の調製に適した無機及び有機の酸並びに塩基は、本出願の定義の部分に説明されている。あるいは、当該化合物の塩の形態は、出発物質又は中間体の塩を用いて調製することができる。

50

## 【0416】

当該化合物の遊離酸又は遊離塩基の形態は、対応する塩基付加塩又は酸付加塩の形態から調製することができる。例えば、酸付加塩の形態の化合物は、適当な塩基（例、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）で処理することにより、対応する遊離塩基に変換することができる。塩基付加塩の形態の化合物は、適当な酸（例、塩酸など）で処理することにより、対応する遊離酸に変換することができる。

## 【0417】

本発明による化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法によって調製することができる。例えば、N-オキシドは、当該化合物の酸化されていない形態を、適当な不活性有機溶媒（例、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素）中において、酸化剤（例、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ-クロロペルオキシ安息香酸など）で約0°にて処理することによって調製することができる。あるいは、当該化合物のN-オキシドは、適当な出発物質のN-オキシドから調製することができる。

## 【0418】

酸化されていない形態の化合物は、適当な不活性有機溶媒（例、アセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど）中において、還元剤（例、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リンなど）で0~80°にて処理することにより、化合物のN-オキシドから調製することができる。

## 【0419】

当該化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に公知の方法により調製することができる（例、さらに詳細には、Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985を参照）。例えば、適当なプロドラッグは、誘導体化されていない化合物を適当なカルバミル化剤（例、1,1-アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカーボネートなど）と反応させることによって、調製することができる。

## 【0420】

当該化合物の保護誘導体は、当業者に公知の方法によって製造することができる。保護基の作製及びそれらの除去に適用できる技術の詳細な記載は、T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

## 【0421】

本発明による化合物は、本発明の工程の間に、溶媒和物（例、水和物）として簡便に調製又は形成してもよい。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフラン又はメタノールなどの有機溶媒を用いて、水／有機溶媒混合物から再結晶化することによって、簡便に調製してもよい。

## 【0422】

本発明による化合物はまた、当該化合物のラセミ混合物を光学活性な分割剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、当該ジアステレオマーを分離して、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製することもできる。エナンチオマーの分割は、化合物の共有結合したジアステレオマー誘導体を用いて行うことができるが、解離性の錯体が好ましい（例、結晶性ジアステレオ異性体塩）。ジアステレオマーは、異なる物理的性質（例、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、且つこれらの相違性を利用することによって容易に分離することができる。当該ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、又は、好ましくは、溶解度の差に基づいた分離／分割技術によって分離することができる。それから、光学的に純粋なエナンチオマーを、ラセミ化を生じない任意の実用的な手段によって、分割剤と共に回収する。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するために適用できる技術の、より詳細な記載は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見出すことができる。

10

20

30

40

50

## 【0423】

本明細書では、工程、スキーム及び実施例において用いられる記号及び慣例は、現代の科学文献、例えば、the Journal of the American Chemical Societyまたはthe Journal of Biological Chemistryにおいて用いられているものと一致する。アミノ酸残基を示すために、標準的な一文字 (single-letter) 又は三文字 (three-letter) の略記が一般的に用いられ、特に断りのない限り、これは L 配置であるものと推定される。特に断りのない限り、全ての出発物質は、商業上の供給者から入手し、更なる精製をせずに使用した。具体的に、以下の略記を、実施例及び本明細書を通じて用いることができる：

## 【0424】

【表1】

10

μL (マイクロリットル)	Ac (アセチル)
atm (気圧)	ATP (アデノシン三リン酸)
BOC (tert-ブチルオキシカルボニル)	BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロラيد)
BSA (牛血清アルブミン)	CBZ (ベンジルオキシカルボニル)
CDI (1, 1-カルボニルジイミダゾール)	DCC (ジシクロヘキシリカルボジイミド)
DCE (ジクロロエタン)	DCM (ジクロロメタン)
DMAP (4-ジメチルアミノピリジン)	DME (1, 2-ジメトキシエタン)
DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)	DMPU (N, N'-ジメチルプロピレンウレア)
DMSO (ジメチルスルホキシド)	EDCI (エチルカルボジイミド塩酸塩)
EDTA (エチレンジアミン四酢酸)	Et (エチル)
Et <sub>2</sub> O (ジエチルエーテル)	EtOAc (酢酸エチル)
FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル)	g (グラム)
h (時間)	HOAc または AcOH (酢酸)
HOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)	HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド)
HPLC (高速液体クロマトグラフィー)	Hz (ヘルツ)
i. v. (静脈内注射)	IBCF (イソブチルクロロホルメート)
i-PrOH (イソプロパノール)	L (リットル)
M (モラー)	mCPBA (メタクロロ過安息香酸)
Me (メチル)	MeOH (メタノール)
mg (ミリグラム)	MHz (メガヘルツ)
min (分)	mL (ミリリットル)
mM (ミリモラー)	mmol (ミリモル)
mol (モル)	MOPS (モルホリンプロパンスルホン酸)
mp (融点)	NaOAc (酢酸ナトリウム)
OMe (メトキシ)	psi (毎平方インチ当たりポンド)
RP (逆相)	RT (周囲温度)
SPA (シンチレーション近接アッセイ)	TBAF (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド)
TBS (t-ブチルジメチルシリル)	tBu (tert-ブチル)
TEA (トリエチルアミン)	TFA (トリフルオロ酢酸)
TFAA (トリフルオロ酢酸無水和物)	THF (テトラヒドロフラン)
TIPS (トリイソプロピルシリル)	TLC (薄層クロマトグラフィー)
TMS (トリメチルシリル)	TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル)
Tr (保持時間)	

20

30

40

## 【0425】

エーテル又は E t<sub>2</sub>Oへの言及は全てジエチルエーテルを意味し、ブライン (brine) は、NaCl の飽和水溶液を意味する。特に示されない限り、全ての温度は (摂氏温度) で表す。特に断りのない限り、全ての反応は、不活性雰囲気下で RT にて実施される。

## 【0426】

<sup>1</sup> H NMR スペクトルは、Bruker Avance 400を用いて記録した。化学シフトは、1

50

00万分の1( ppm )で表す。結合定数は、ヘルツ(Hz)の単位で表す。分裂パターンは、見掛けの多重度を記載し、s(シングレット)、d(ダブレット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、m(マルチプレット)、br(ブロード)として表す。

#### 【0427】

低分解能マススペクトル(MS)及び化合物純度データは、電子スプレーイオン化(ESI)源、UV検出器(220及び254nm)、及び蒸発光散乱検出器(ELSD)を備えたWaters ZQ LC/MSシングル四重極システムを用いて取得した。薄層クロマトグラフィーは、0.25mmのE. Merckシリカゲルプレート(60F-254)上で行い、UV光、5%エタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリン又はp-アニスアルデヒド溶液で視覚化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(230-400メッシュ、Merck)上で行った。

#### 【0428】

これらの化合物の調製に用いられる出発物質及び試薬は、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO)などの商業上の供給業者から入手可能であるか、又はFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; and Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989のような標準的な参考文献に記載されている手順に従って、当業者によく知られた方法によって調製することができる。

#### 【0429】

本出願を通じて引用されている全ての文献の全体の開示は、本明細書中に参考として援用される。

#### 【0430】

##### 本発明の化合物の合成スキーム

本発明による化合物は、以下に示された反応スキームにより合成してもよい。他の反応スキームは、当業者により容易に考案され得る。様々な異なる溶媒、温度及び他の反応条件が、反応の収率を最適化するために変更し得ることもまた、理解されるべきである。

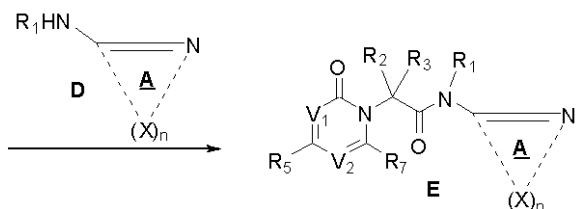
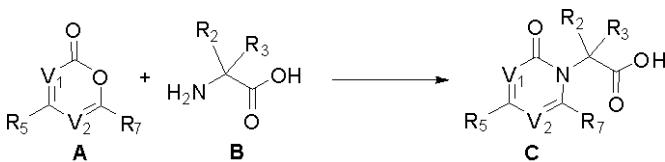
#### 【0431】

後述の反応において、最終生成物中における好ましい反応性官能基、例えば、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基、を保護して、当該反応におけるそれらの望ましくない関与を避けることが必要とされ得る。慣用の保護基を、標準的な方法(例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991を参照)に従って用いてもよい。

スキーム1:

#### 【0432】

#### 【化70】



10

20

30

40

50

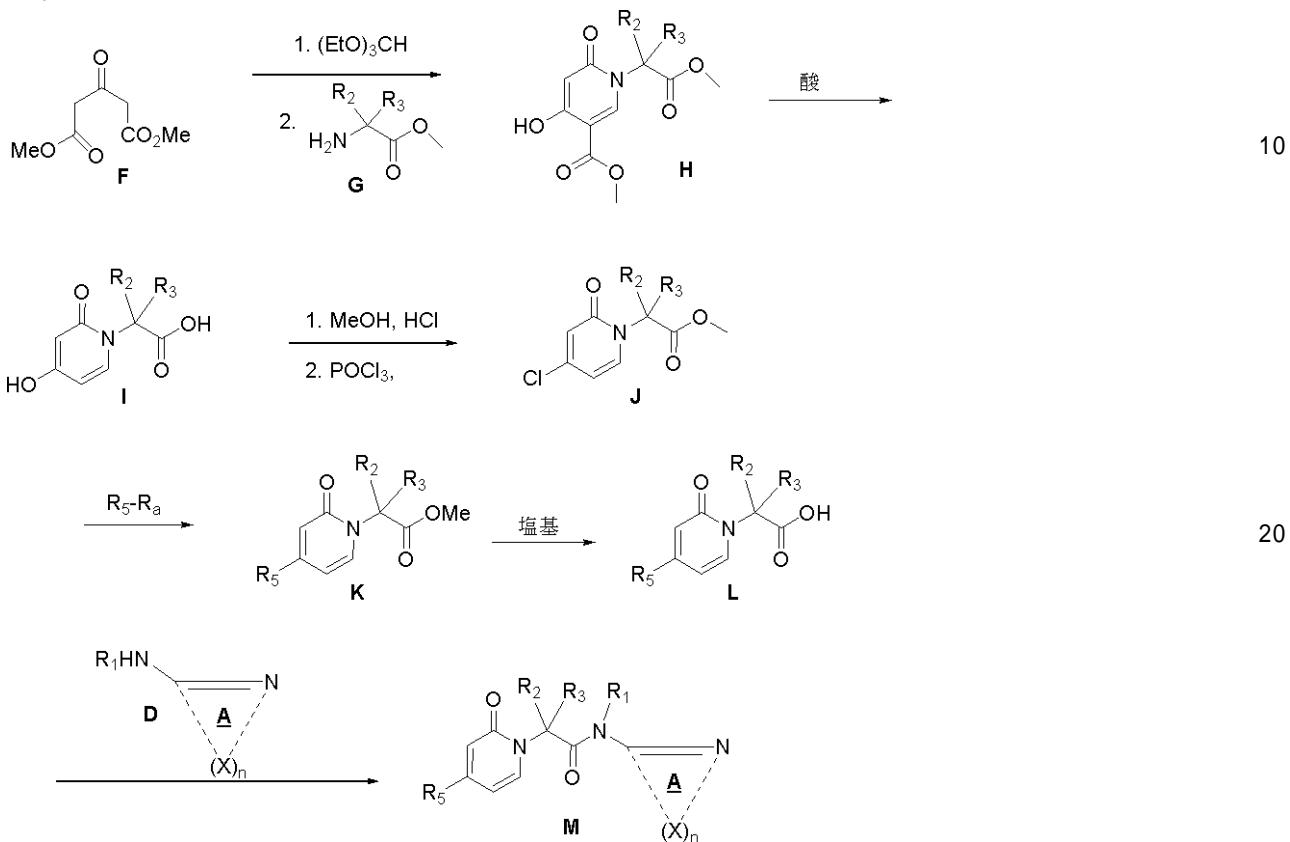
## 【0433】

スキーム 1 に関して、化合物 A はアミノ酸 B と縮合して、化合物 C を与える。化合物 C はアミノヘテロ環 D と結合して、化合物 E を与える。

スキーム 2 :

## 【0434】

## 【化71】



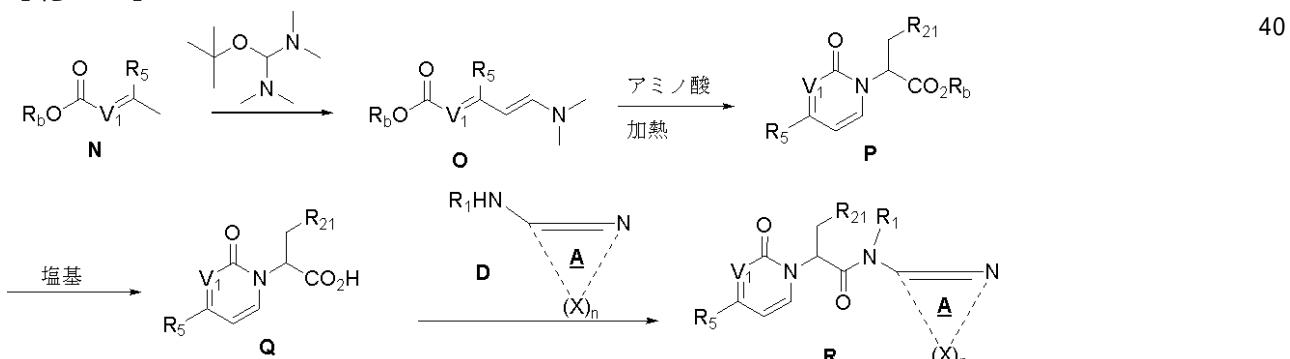
## 【0435】

スキーム 2 に関して、ジメチル 1, 3 - アセトンジカルボキシレート F はオルトギ酸トリエチルと縮合し、次いでアミノエステル G と環化して、化合物 H を与える。濃 HBr 中での脱カルボキシル化により化合物 I が得られ、次いでこれをエステル化及び塩素化することにより化合物 J が得られる。当該塩化物を求核試薬 R<sub>5</sub> - R<sub>a</sub> (ここで、R<sub>a</sub> は金属 (例、Na 又は Li) である) と置換することにより化合物 K が得られる。化合物 K は塩基 (例、LiOH) で処理され、酸 L が形成される。酸 L はアミノヘテロ環 D と結合して、化合物 M が得られる。

スキーム 3 :

## 【0436】

## 【化72】



## 【0437】

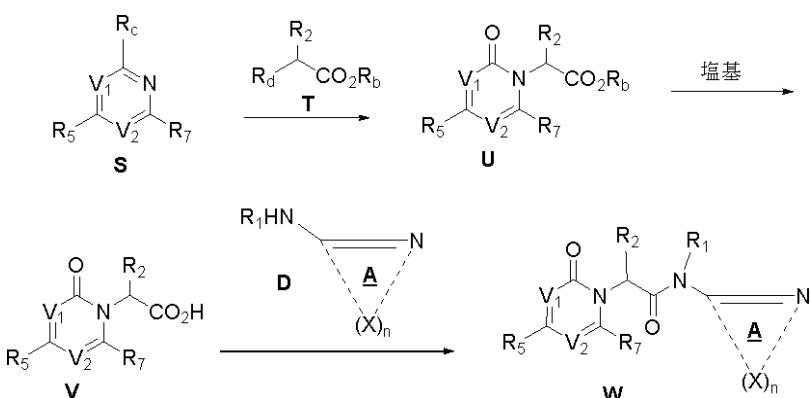
50

スキーム 3 について、ブテン酸エステル N (ここで、R<sub>b</sub> は (C<sub>1</sub> - 3) アルキルである) はアミノペンタジエノエート O に変換され、次いでこれはアミノエステルで環化され、化合物 P が得られる。化合物 P は塩基 (例、LiOH) で処理され、酸 Q が形成される。酸 Q はアミノヘテロ環 D と結合して、化合物 R が得られる。

スキーム 4 :

【0438】

【化73】



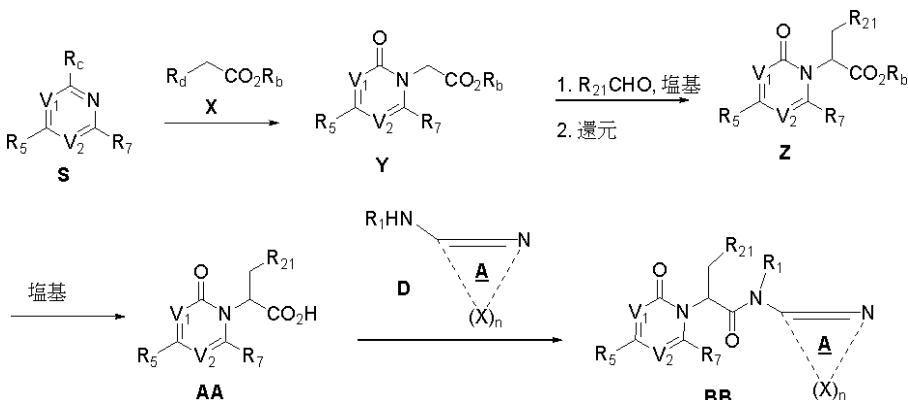
【0439】

スキーム 4 について、2 - ヒドロキシ - 、2 - アルコキシ - 又は2 - ハロ - ピリジン誘導体 S は、エステル T (ここで、R<sub>b</sub> は (C<sub>1</sub> - 3) アルキルであり、R<sub>d</sub> は脱離基 (例、ハロ) である) でアルキル化され、化合物 U が得られる。化合物 U は塩基 (例、LiOH) で処理され、酸 V が形成される。酸 V はアミノヘテロ環 D と結合して、化合物 W が得られる。

スキーム 5 :

【0440】

【化74】



【0441】

スキーム 5 について、2 - ヒドロキシ - 、2 - アルコキシ - 又は2 - ハロ - ピリジン誘導体 S は、エステル X (ここで、R<sub>b</sub> は (C<sub>1</sub> - 3) アルキルであり、R<sub>d</sub> は脱離基 (例、ハロ) である) でアルキル化され、化合物 Y が得られる。アルドール縮合、次いで還元により、化合物 Z が生じる。化合物 Z は塩基 (例、LiOH) で処理され、酸 AA が形成される。酸 AA はアミノヘテロ環 D と結合して、化合物 BB が得られる。

スキーム 6 :

【0442】

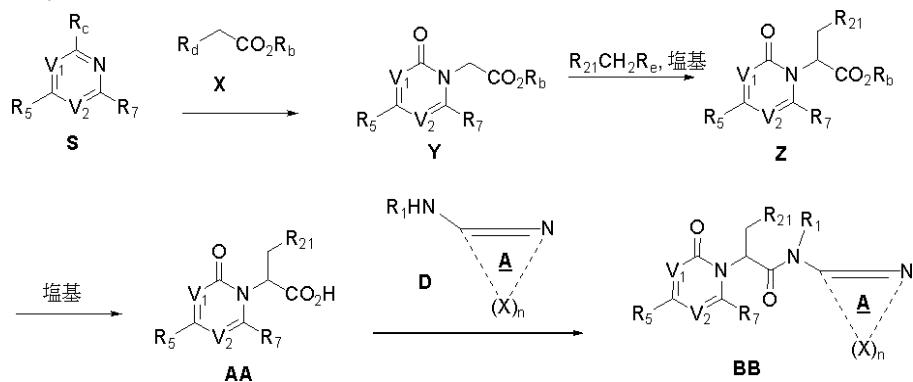
10

20

30

40

## 【化75】



10

## 【0443】

スキーム6に関して、2-ヒドロキシ-、2-アルコキシ-又は2-ハロ-ピリジン誘導体Sは、エステルX（ここで、R<sub>b</sub>は(C<sub>1-3</sub>)アルキルであり、R<sub>d</sub>は脱離基（例、ハロ）である）でアルキル化され、化合物Yが得られる。化合物Yの非置換の炭素が、R<sub>21</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>e</sub>（ここで、R<sub>e</sub>は脱離基（例、ハロ、(C<sub>1-3</sub>)アルキル）である）によってアルキル化され、化合物Zが得られる。化合物Zは塩基（例、LiOH）で処理され、酸AAが形成される。酸AAはアミノヘテロ環Dと結合して、化合物BBが得られる。

## 【0444】

20

キラル成分は、当業者に公知の任意の様々な技術を用いて、分離および精製することができる。例えば、キラル成分は、超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)を用いて、精製することができる。1つの特定の変形において、キラル解析SFC/M S分析は、Berger FCM 1100/1200超臨界流体ポンプ及びFCM1200改良流体ポンプを有するBerger SFCデュアルポンプ流体コントロールモジュール、Berger TCM 2000オープン、及びAlcott 718オートサンプラーから成るBerger解析SFCシステム(AutoChem, Newark, DE)を用いて実施される。統合されたシステムは、BI-SFC Chemstationソフトウェアのバージョン3.4により制御することができる。検出は、ESIインターフェイス及びスキャンあたり0.5秒で200-800Daのスキャン範囲を備え、ポジティブモードで操作されるWaters ZQ 2000検出器で行うことができる。クロマトグラフ分離は、調整剤(modifier)として10から40%のメタノールを用いて、および、酢酸アンモニウム(10 mM)を用いてまたは用いずに、ChiralPak AD-H、ChiralPak AS-H、ChiralCel OD-H、又はChiralCel OJ-Hカラム(5 μ、4.6 × 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA)により実施することができる。任意の様々な流速を利用することができ、例としては、100バールに設定された注入口の圧力で、1.5又は3.5 mL/分が挙げられる。さらに、様々な試料注入条件を用いることができ、例としては、濃度0.1 mg/mLのメタノール中、5又は10 μLのいずれかの試料注入が挙げられる。

30

## 【0445】

その他の変形において、分取キラル分離は、Berger MultiGram II SFC精製システムを用いて行われる。例えば、試料を、ChiralPak ADカラム(21 × 250 mm、10 μ)の上にロードすることができる。特定の変形において、分離のための流速は70 mL/分、注入容量は2 mLまで、及び注入口の圧力は130バールに設定することができる。有効性を向上させるために、スタックドインジェクション(stacked injection)を適用することができる。

40

## 【0446】

上記の反応手順又はスキームのそれぞれにおいては、種々の置換基を、本明細書で説明した以外の種々の置換基の中から選択してもよい。

## 【0447】

上記の反応スキームに基づいた本発明による特定の化合物の合成についての記載を本明細書で説明する。

50

## 【0448】

## グルコキナーゼアクチベーターの実施例

本発明は、本発明による特定の化合物の合成を記載する以下の実施例（しかしこれらに限定されない）によりさらに例示される。

## 【0449】

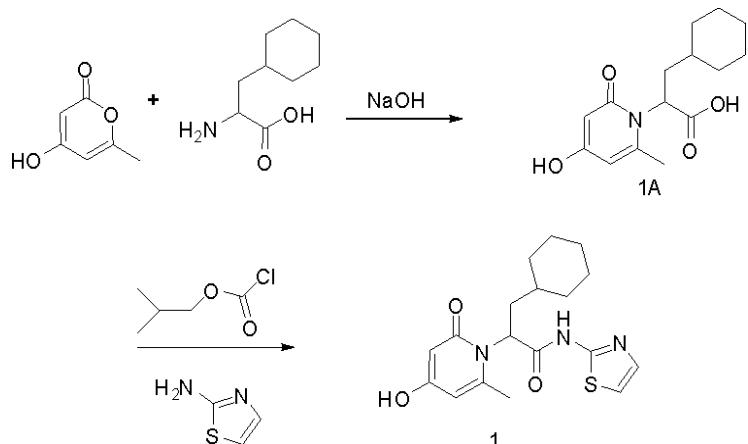
## 方法 A

方法 A を用いて調製される以下の表 1 に示された化合物は、実施例 1 に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 1 : 3 - シクロヘキシリ - 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド 10 酢酸塩

## 【0450】

## 【化 76】



## 【0451】

4 - ヒドロキシ - 6 - メチル - 2 - ピロン ( 1 . 1 0 g ) を室温で、2 - アミノ - 3 - シクロヘキシリプロパン酸 ( 1 . 5 g ) の 1 N NaOH 水溶液 ( 9 m l ) に少しづつ加えた。その混合物を還流させながら一晩加熱し、冷却し、9 mL の 1 N 塩酸で酸性化した。その後、その反応混合物を半分の容量まで濃縮し、沈殿物をろ過して、冷水で洗浄し、乾燥させて、化合物 1 Aを得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , MeOD ) 0 . 8 - 1 . 9 3 ( m , 1 3 H ) , 2 . 3 0 ( m , 1 H ) , 2 . 3 6 ( s , 3 H ) , 5 . 6 7 ( s , 1 H ) , 5 . 9 3 ( d , J = 4 H z , 1 H ) . [ M + H ] C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>に対する計算値 280 . 33 ; 実測値 280 . 3 .

## 【0452】

T H F ( 3 m l ) 中の化合物 1 A ( 0 . 1 6 m g ) のに、N - メチルモルホリン ( N M M , 0 . 0 9 m l ) を加え、フラスコを 0 °C に冷却した。この反応混合物に、イソブチルクロロホルムート ( 0 . 0 8 1 m l ) を滴下しながら加えた。20 分後、2 - アミノチアゾール ( 0 . 0 5 7 m g ) を加え、その反応物を室温まで温めて、一晩攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブライൻで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> の上で乾燥し、減圧濃縮した。HPLC で精製し、表題の化合物を無色固体 ( 3 6 m g ) として得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , MeOD ) 0 . 9 - 1 . 9 3 ( m , 1 3 H ) , 2 . 4 0 ( m , 1 H ) , 2 . 4 4 ( s , 3 H ) , 5 . 6 7 ( d , J = 4 H z , 1 H ) , 6 . 0 2 ( s , 1 H ) , 7 . 1 1 ( s , 1 H ) , 7 . 4 0 ( s , 1 H ) . [ M + H ] C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sに対する計算値 362 . 4 ; 実測値 362 . 5 .

## 【0453】

## 方法 B

方法 B を用いて調製される以下の表 1 に示された化合物は、実施例 2 に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 2 : 3 - シクロヘキシリ - 2 - ( 4 - メトキシ - 6 - メチル - 2 - オキソピリジン

10

20

30

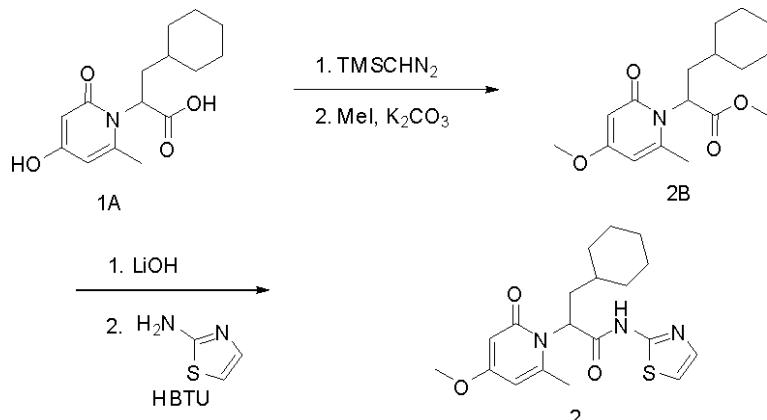
40

50

- 1 ( 2 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド トリフルオロ酢酸塩

【 0 4 5 4 】

【 化 7 7 】



10

【 0 4 5 5 】

13 ml のアセトニトリル中の化合物 1 A ( 0 . 36 g ) を 0 °C にて、トリメチルシリルジアゾメタン ( 1 . 93 ml の 2 M 溶液 ) で処理し、その反応物を室温まで温めて、一晩攪拌した。その反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、DMF ( 5 ml ) に再溶解した。この溶液に  $K_2CO_3$  及びヨウ化メチル ( それぞれ 3 当量 ) を加え、その反応物を室温で一晩攪拌した。その生成物を酢酸エチル中に抽出して、水及びブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、減圧濃縮して化合物 2 B を得た。 [  $M + H$  ]  $C_{17}H_{25}NO_4$  に対する計算値 308.38 ; 実測値 308.4.

20

【 0 4 5 6 】

化合物 2 B ( 0 . 131 g ) のジオキサン ( 4 ml ) 溶液に、1 . 27 ml の 1 N LiOH 溶液を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分離した水層を 1 N 塩酸で pH 2 まで酸性化した。その水層を酢酸エチル ( 2 × ) で抽出し、水及びブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  の上で乾燥させ、減圧濃縮して中間体の酸を得た。 [  $M + H$  ]  $C_{16}H_{23}NO_4$  に対する計算値 294.36 ; 実測値 294.4.

30

【 0 4 5 7 】

DMF ( 3 ml ) 中の中間体の酸に、HBTU ( 0 . 33 g ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 0 . 15 ml ) を加えた。20 分後、2 - アミノチアゾール ( 0 . 065 g ) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その混合物を水及びブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  の上で乾燥させ、減圧濃縮して化合物 2 を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 0 . 9 - 1 . 38 ( m , 7 H ), 1 . 58 - 1 . 82 ( m , 5 H ), 2 . 39 ( s , 3 H ), 2 . 46 ( m , 1 H ), 3 . 76 ( s , 3 H ), 5 . 81 ( s , 1 H ), 5 . 84 ( s , 1 H ), 6 . 97 ( d , J = 4 Hz , 1 H ), 7 . 42 ( d , J = 4 Hz , 1 H ). [  $M + H$  ]  $C_{18}H_{23}N_3O_3S$  に対する計算値 376.49 ; 実測値 376.4.

40

【 0 4 5 8 】

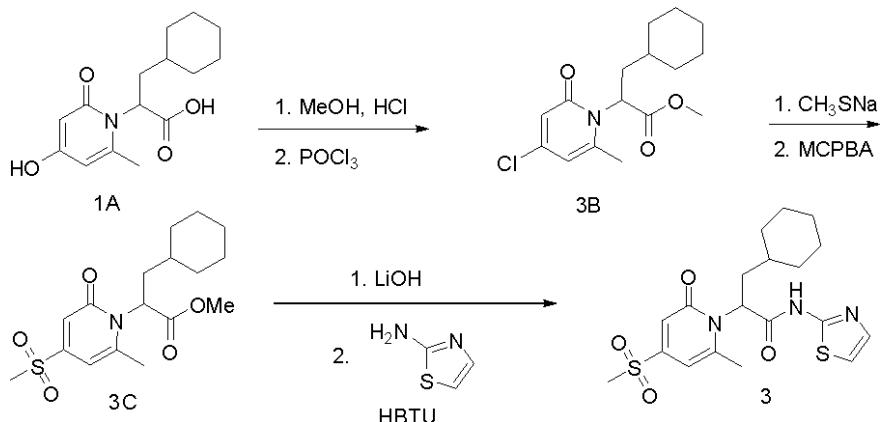
方法 C

方法 C を用いて調製される以下の表 1 に示された化合物は、実施例 3 に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 3 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - メチル - 4 - ( メチルスルホニル ) - 2 - オキソピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド トリフルオロ酢酸塩

【 0 4 5 9 】

## 【化78】



## 【0460】

化合物1A(2g)のメタノール(30ml)溶液に、濃HCl(2ml)を一度に加えた。溶液を3時間還流させて、室温まで冷却し、濃縮して、碎いた氷の上に注いだ。得られた固体物をろ過し、冷水で洗浄し、乾燥させて、相当するエステルを定量的収率を得た。

## 【0461】

無水アセトニトリル(5ml)中の、化合物1Aの中間体エステル(0.53g)、Et<sub>4</sub>NCl(1.19g)及び乾燥N,N-ジメチルアニリン(0.22ml)の高速攪拌溶液に、周囲温度で、窒素下にて、POCl<sub>3</sub>(0.41ml)を加えた。反応物を、予め加熱しておいた油浴の中に置き、100で15分間還流させた。次いで、反応混合物をロータリーエバポレーターで蒸発させ、得られた油状物をジクロロメタンに溶解し、碎いた氷の上に注いだ。層を分離して、その有機相を水、5%NaHCO<sub>3</sub>及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮して化合物3Bを得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.8-1.7(m, 13H), 2.27(s, 3H), 2.35(m, 1H), 3.64(s, 3H), 6.03(d, J=4Hz, 1H), 6.40(d, J=4Hz, 1H)。[M+H] C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>C<sub>1</sub>NO<sub>3</sub>に対する計算値312.80、実測値312.8。

## 【0462】

DMSO(5ml)中の化合物3B(0.29g)に、ナトリウムメチルチオラート(0.066g)を加え、溶液を80で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル中に抽出し、水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮して油状物を得た。ジクロロメタン(6ml)中のその油状物に、MCPBA(0.318g)を加え、反応物を室温で3時間攪拌した。過剰のMCPBAを亜硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、その有機層を水、5%NaHCO<sub>3</sub>及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮して化合物3Cを得た。[M+H] C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Sに対する計算値356.50、実測値356.5。

## 【0463】

化合物3C(0.131g)のジオキサン(4ml)溶液に、1.27mlの1N LiOH溶液を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、分離した水層を1N塩酸でpH2まで酸性化した。水層を酢酸エチル(2×)で抽出し、水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮して中間体の酸を得た。[M+H] C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>Sに対する計算値342.42、実測値342.5。

## 【0464】

DMF(3ml)中のの中間体の酸に、HBTU(0.33g)及びEt<sub>3</sub>N(0.15ml)を加えた。20分後、2-アミノチアゾール(0.065g)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を酢酸エチル中に抽出し、その有機層を水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮した。HPLCで精製し、表

10

20

30

40

50

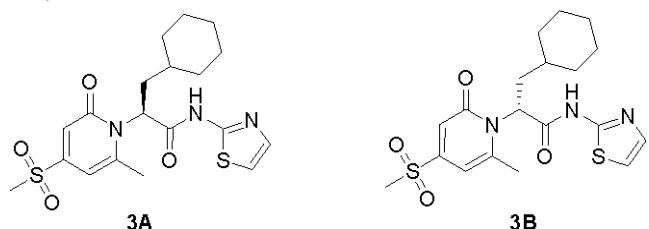
題の化合物(3)を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.9 - 1.35 (m, 7H), 1.60 - 1.82 (m, 5H), 2.47 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 5.0 (bs, 1H), 6.45 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.42 (d, J = 4 Hz, 1H). [M + H] C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値 424.5 ; 実測値 424.5.

## 【0465】

化合物3を、移動相A：液体CO<sub>2</sub>及び移動相B：メタノールを有するキラルカラム(ChiralPak OJ-H)を用い、流速20分/mlにて、SFCの条件下でそのエナンチオマーに分離した。[M + H] C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値 424.5 ; 実測値 424.5 10

## 【0466】

## 【化79】

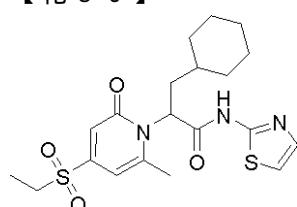


## 【0467】

実施例4：3-シクロヘキシリ-2-(4-(エチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩 20

## 【0468】

## 【化80】



## 【0469】

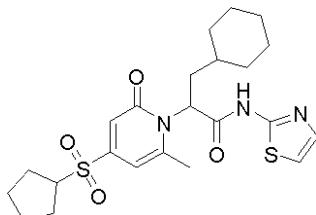
表題の化合物は、ナトリウムエタンチオラートを用いたこと以外は、実施例3に関連して記載されたものと同様の手順を用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.95 - 1.30 (m, 5H), 1.28 (t, J = 4 Hz, 3H), 1.4 - 1.90 (m, 7H), 2.59 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 3.10 (q, J = 4 Hz, 2H), 4.8 (bs, 1H), 6.54 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4 Hz, 1H). [M + H] C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値 438.5 ; 実測値 438.5. 30

## 【0470】

実施例5：3-シクロヘキシリ-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

## 【0471】

## 【化81】



## 【0472】

表題の化合物は、ナトリウムシクロペンチルチオラートを用いたこと以外は、実施例3に関連して記載されたものと同様の手順を用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.90 - 1.35 (m, 5 H), 1.45 - 2.20 (m, 16 H), 2.58 (s, 3 H), 2.71 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 6.54 (d, J = 4 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 4 Hz, 1 H). [M + H] C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値 478.6; 実測値 478.6.

10

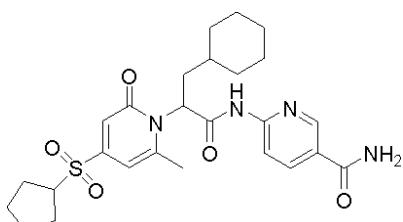
## 【0473】

実施例6：6-(3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-1(2 H)-イル)プロパンアミド)ニコチンアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【0474】

20

## 【化82】



## 【0475】

表題の化合物は、ナトリウムシクロペンチルチオラートを用いたこと以外は、実施例3に関連して記載されたものと同様の手順を用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.90 - 1.4 (m, 5 H), 1.6 - 2.20 (m, 16 H), 2.48 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 6.56 (bs, 1 H), 6.96 (bs, 1 H), 8.26 (bs, 2 H), 8.77 (bs, 1 H). [M + H] C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sに対する計算値 515.6; 実測値 514.6.

30

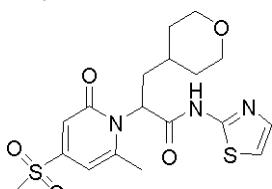
## 【0476】

実施例7：2-(6-メチル-4-(メチルスルホニル)-1(2 H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【0477】

## 【化83】

40



## 【0478】

表題の化合物は、第1工程において2-アミノ-3-シクロヘキシルプロパン酸の代わりに2-アミノ-3-(4-テトラヒドロピラニル)-プロピオン酸を用いたこと以外は、実施例3に関連して記載されたものと同様の手順を用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.3 - 1.9 (m, 7 H), 2.61 (s, 3 H), 2.

50

8.7 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 4.0 (m, 2H),  
 , 4.89 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.14 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4 Hz, 1H), [M + H] C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Sに対する計算値 426.5; 実測値 426.5.

## 【0479】

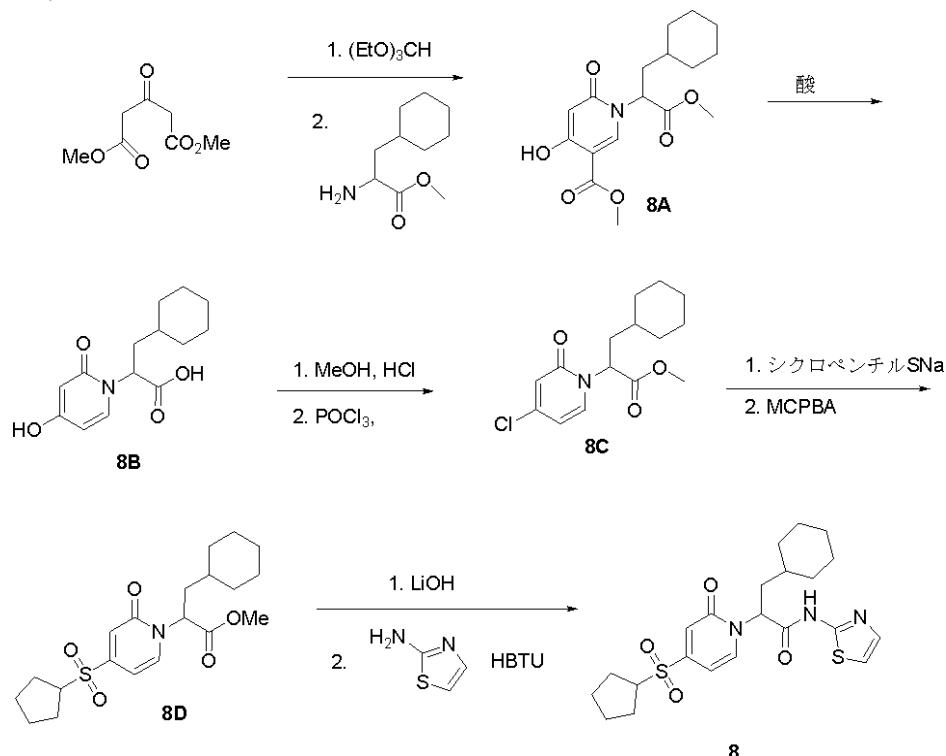
## 方法D

方法Dを用いて調製される以下の表1に示された化合物は、実施例8に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例8：3-シクロヘキシリル-2-(4-(シクロペンチルスルホニル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド トリフルオロ酢酸塩

## 【0480】

## 【化84】



## 【0481】

ジメチル1,3-アセトンジカルボキシレート(0.87g)に、オルトギ酸トリエチル(0.741g)を加え、次いで無水酢酸(0.969g)を加えた。得られた溶液を135で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物に0にて、メタノール(30ml)中の2-アミノ-3-シクロヘキシリルプロパン酸メチルを加え、その溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮して化合物8Aを得た。[M + H] C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>に対する計算値 338.37、実測値 338.4。

## 【0482】

化合物8A(1.0g)を30mlの48%濃HBrに溶解し、その溶液を170で2日間還流した。反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸塩溶液及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮して化合物8Bを得た。[M + H] C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>に対する計算値 266.3、実測値 266.3

## 【0483】

表題の化合物は、実施例3に関連して記載されたものと同様の手順において、化合物8Bを用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 - 1.25

10

20

30

40

50

(m, 5 H), 1.59 - 2.18 (m, 16 H), 3.51 (m, 1 H), 6.18 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 4, 8 Hz, 2 H), 7.04 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 1 H), [M + H] C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値 464.6; 実測値 464.6.

## 【0484】

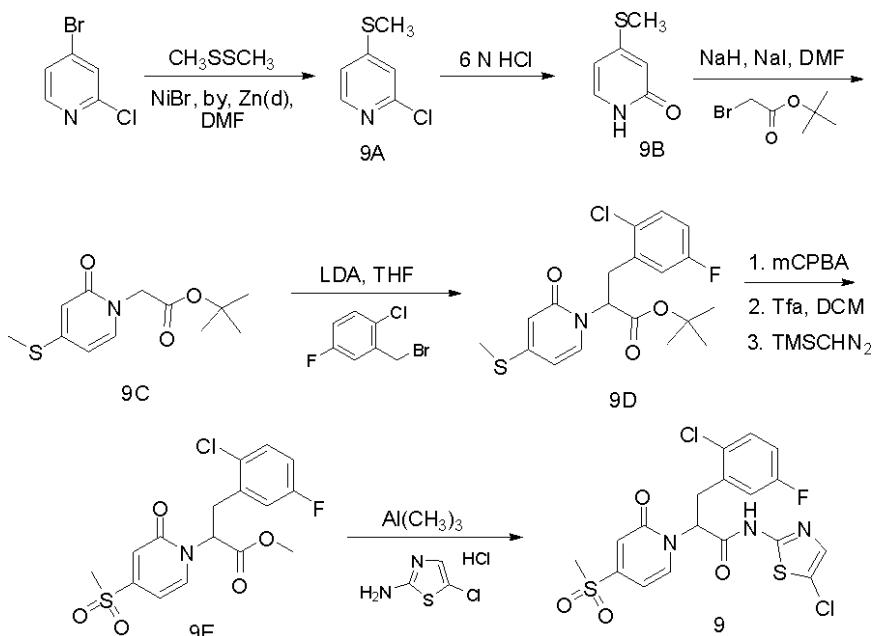
## 方法 E

方法 E を用いて調製される以下の表 1 に示された化合物は、実施例 9 に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 9 : 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - (メチルスルホニル) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) プロパンアミド 10

## 【0485】

## 【化85】



## 【0486】

4 - ブロモ - 2 - クロロピリジン (5.0 g, 26 mmole)、NiBr (0.567 g, 2.6 mmole)、2,2' - ピピリジン (0.406 g, 2.6 mmole)、亜鉛末 (3.4 g, 5.2 mmole) 及び 1,2 - ジメチルジスルファン (1.2 g, 13 mmole) を DMF (25 mL) 溶液に加え、混合物を N<sub>2</sub> 下で 100 °C にて 18 時間加熱した。粗反応混合物から溶媒を真空下で除去し、オレンジガムを MeOH で処理した。生じた沈殿物 (ppt) は、ろ過して廃棄した。そのろ液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 5% MeOH を用いてシリカカラムクロマトグラフィーで精製し；化合物 9A を透明油状物 (1.1 g, 27% 収率) として得た； [M + H] C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClNS に対する計算値 159.99；実測値 160.1.

## 【0487】

化合物 9A (2.0 g, 12.5 mmole) を、6 N HCl (4 mL) の入ったマイクロ波バイアルに加え、混合物を 200 °C で 1 時間加熱した。その溶媒を真空下で除去し、MeOH を加えた。分取 HPLC で生成物 9B を単離し、黄褐色の固体 (0.75 g, 42% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.48 (s, 3 H) 6.36 - 6.43 (m, 2 H) 7.30 (d, J = 7.33 Hz, 1 H); [M + H] C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NOS に対する計算値 142.02；実測値 142.1.

## 【0488】

化合物 9B (0.228 g, 1.61 mmole) を DMF (5 mL) に溶解し、その

10

20

30

40

50

溶液を0まで冷却し、NaH(0.043g, 1.77mmole)を加えた。反応が静まってから、NaI(0.265g, 1.77mmole)を2-ブロモ酢酸tert-ブチル(0.345g, 1.77mmole)と共に加え、その混合物を3時間かけてRTまで温めた。その後、溶媒を真空下で除去し、粗残渣をカラムクロマトグラフィーに供し、1:1 EtOAc/ヘキサンで、次いで100%EtOAcで溶出し、生成物9Cを白色固体(0.14g, 34%収率)として得た。[M+H]C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>Sに対する計算値256.09；実測値256.1。

## 【0489】

化合物9C(0.140g, 0.55mmole)をTHF(10mL)に溶解し、-78まで冷却した。1.8M LDA溶液(0.455mL, 0.82mmole)を加え、得られた橙色の溶液を15分間攪拌した。この混合物に、2-(ブロモメチル)-1-クロロ-4-フルオロベンゼン(0.184g, 0.82mmole)を加え、その反応物を一晩RTまで温めた。粗反応混合物をEtOAcとH<sub>2</sub>Oとの間で分配し、その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーに供し、ヘキサン/EtOAcのグラジエントで溶出し、生成物9Dを白色固体(0.161g, 74%収率)として得た。[M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>C1FNO<sub>3</sub>Sに対する計算値342.03；実測値342.1。

## 【0490】

化合物9D(0.161g, 0.41mmole)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)に溶解し、その溶液を0まで冷却し、mCPBA(0.175g, 1.01mmole)を加えた。20分後、冷却浴を取り除き、反応混合物をさらに2時間攪拌した。

## 【0491】

L C / M Sは、所望のスルホンへの変換を示した；反応物をNaHCO<sub>3</sub>(飽和)で洗浄し、その有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させた。粗残渣をカラムクロマトグラフィーに供し、生成物(0.140g)を油状物として得た。次いで、この物質を、TFAの50%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)溶液で15分間処理した。溶媒を真空下で除去し、少量のMeOHを加え、真空下で除去して残留したTFAを除去した(3×)。次いで、MeOHを加え、続いてトリメチルシリルジアゾメタンを黄色の状態が続くまで加えた。AcOHで反応を停止し、溶媒を真空下で除去し、粗精製物9Eを得た。[M+H]C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>C<sub>1</sub>FNO<sub>5</sub>Sに対する計算値388.03；実測値388.0。

## 【0492】

4mLの冷却したDCE(0)に1Mの(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Al(0.8mL)を加え、その混合物を5分間攪拌した。5-クロロチアゾール-2-アミン塩酸塩(0.069g, 0.40mmole)を加え、その反応混合物を40分かけてRTまで温めた。化合物9E(0.052g, 0.134mmole)のDCE(3mL)溶液を加え、その反応混合物を110で2時間加熱した。反応を1N HClで停止し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。その有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。その粗残渣の分取HPLCにより、化合物9を黄褐色の固体(0.023g, 35%収率)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 3.15(s, 3H) 3.49-3.67(m, 1H) 3.67-3.81(m, 1H) 5.86(dd, J=9.35, 6.06Hz, 1H) 6.71(dd, J=7.20, 1.89Hz, 1H) 6.94-7.10(m, 3H) 7.31(s, 1H) 7.39(dd, J=8.72, 5.18Hz, 1H) 7.89(d, J=7.33Hz, 1H)；[M+H]C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>C<sub>1</sub>2FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>に対する計算値489.98；実測値489.8。

## 【0493】

## 方法 F

方法Fを用いて調製される以下の表1に示された化合物は、鈴木カップリングによって実施例61から調製した。

## 【0494】

## 方法 G

10

20

30

40

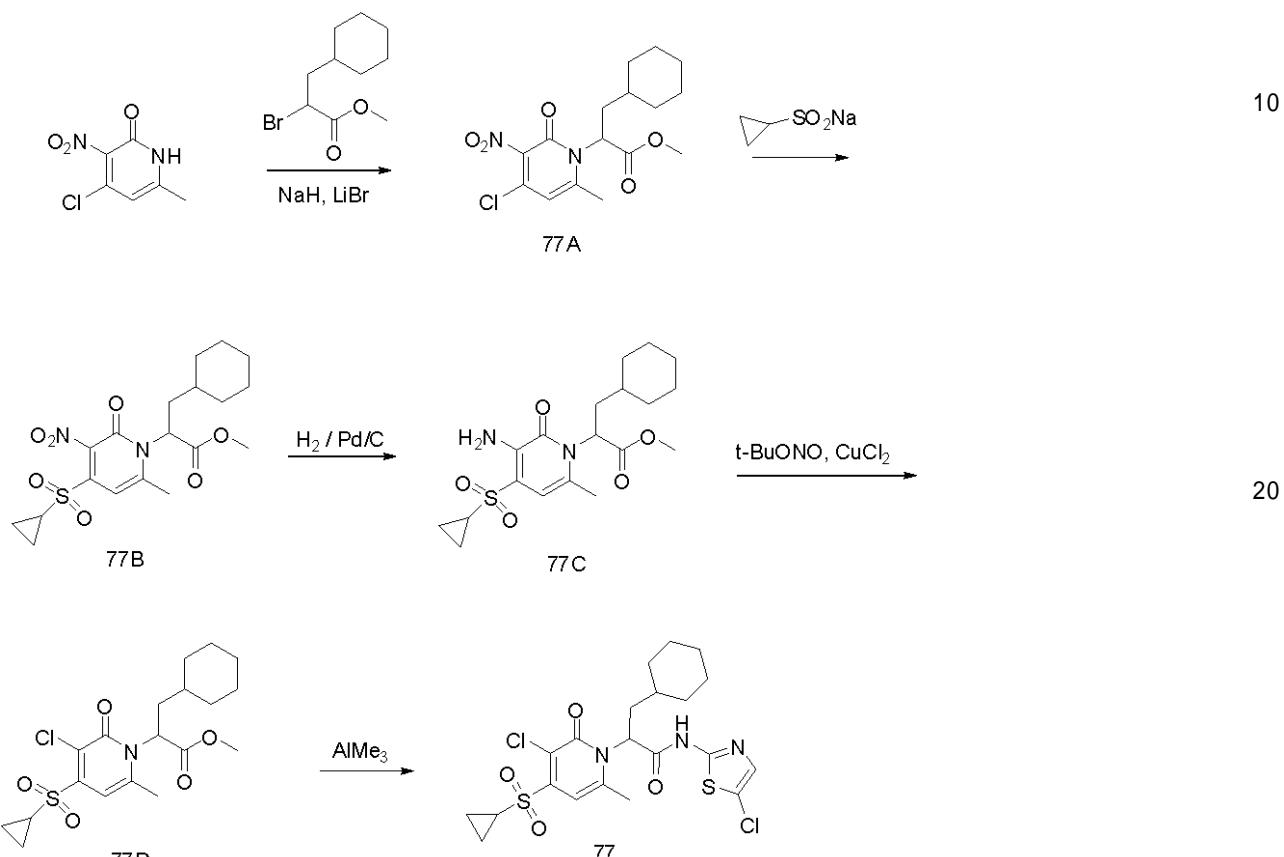
50

方法Gを用いて調製される以下の表1に示された化合物は、実施例77に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例77：2-(3-クロロ-4-(シクロプロピルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシリルプロパンアミド

【0495】

【化86】



【0496】

10m1のDMF中の4-クロロ-6-メチル-3-ニトロピリジン-2(1H)-オノン(1g, 5.3mmol)に0にて、NaH(0.133g, 5.56mmol)を加えた。10分後、LiBr(0.9g, 10.6mmol)を加え、反応物を室温で15分間攪拌し、続いて3m1のDMF中の2-ブロモ-3-シクロヘキシリルプロパン酸メチルを加えた。その反応物を、65で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル中に抽出し、その有機層を水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮して油状物を得て、これを、ヘキサン中の75%EtOAcを用いたシリカクロマトグラフィーで精製して、化合物77Aを油状物(1.32g, 70%収率)として得た。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>に対する計算値356.80；実測値356.9.

【0497】

化合物77A(0.38g, 1.14mmol)をDMF(5m1)に溶解させ、これにシクロプロパンスルフィン酸ナトリウム(0.13g, 1.09mmol)を加えた。その反応混合物を80で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル中に抽出し、その有機層を水及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の上で乾燥させ、減圧濃縮して、化合物77Bを油状物として定量的収率で得た。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Sに対する計算値427.48；実測値427.6.

【0498】

EtOH(6m1)中の化合物77B(0.44g, 1.04mmol)に、触媒量のPd/Cを加え、その反応混合物を脱気し、水素ガスを流し込んだ(flush)。反応物を水素下で一晩攪拌した。セライトを通してPd/Cをろ過し、ろ液を濃縮し、化合物77

C を油状物として定量的収率で得た。 [ M + H ] C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S に対する計算値  
429.48 ; 実測値 429.6 .

【 0 4 9 9 】

アセトニトリル中の亜硝酸 t - ブチル (0.160 g, 1.56 mmol) 及び塩化第二銅 (0.167 g, 1.24 mmol) に、77°C (0.41 g, 1.04 mmol) を室温で加え、溶液を 65 度で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル中に抽出し、その有機層を水及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  の上で乾燥させ、減圧濃縮して油状物を得て、これを、ヘキサン中の 25% EtOAc を用いたシリカクロマトグラフィーで精製して、化合物 77D を油状物 (0.06 g, 14% 収率) として得た。[M + H] C<sub>19</sub>H<sub>36</sub>C<sub>1</sub>NO<sub>5</sub>S に対する計算値 416.93; 実測値 417.0.

10

$\begin{bmatrix} 0 & 5 & 0 & 0 \end{bmatrix}$

実施例 9（方法 E）に関連して記載された手順を用いて、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Al の存在下にて、化合物 77D を 5 - クロロ - 2 - アミノチアゾールで処理することにより、化合物 77 を得た。

[ 0 5 0 1 ]

方法 H

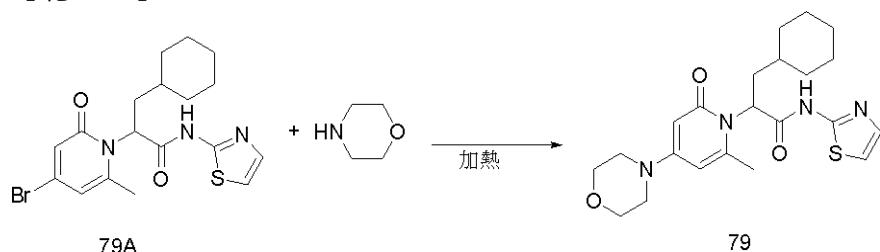
方法 H を用いて調製される以下の表 1 に示された化合物は、実施例 7 9 に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 7 9 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - メチル - 4 - モルホリノ - 2 - オキソピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

20

【 0 5 0 2 】

【化 8.7】



【 0 5 0 3 】

実施例9(方法C)に関連して記載された手順を用いて化合物79Aを合成した。DMF(3ml)中の化合物79A(100mg, 0.24mmol)及びモルホリン(61.0mg, 0.71mmol)を140°Cで一晩加熱した。その生成物をHPLCにより精製し、化合物79(86.7mg)を得た。 $[M + H]^+$  C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sに対する計算値 431.57, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)。ppm 0.96(m, 3H) 1.21(m, 5H) 1.66(m, 5H) 1.87(m, 2H) 2.24(m, 1H) 2.37(m, 4H), 3.76(m, 5H) 5.58(m, 1H) 6.16(n(s, 1H) 6.64(d, J = 4Hz, 1H) 7.02(d, J = 4Hz, 1H).

30

【 0 5 0 4 】

方法 1

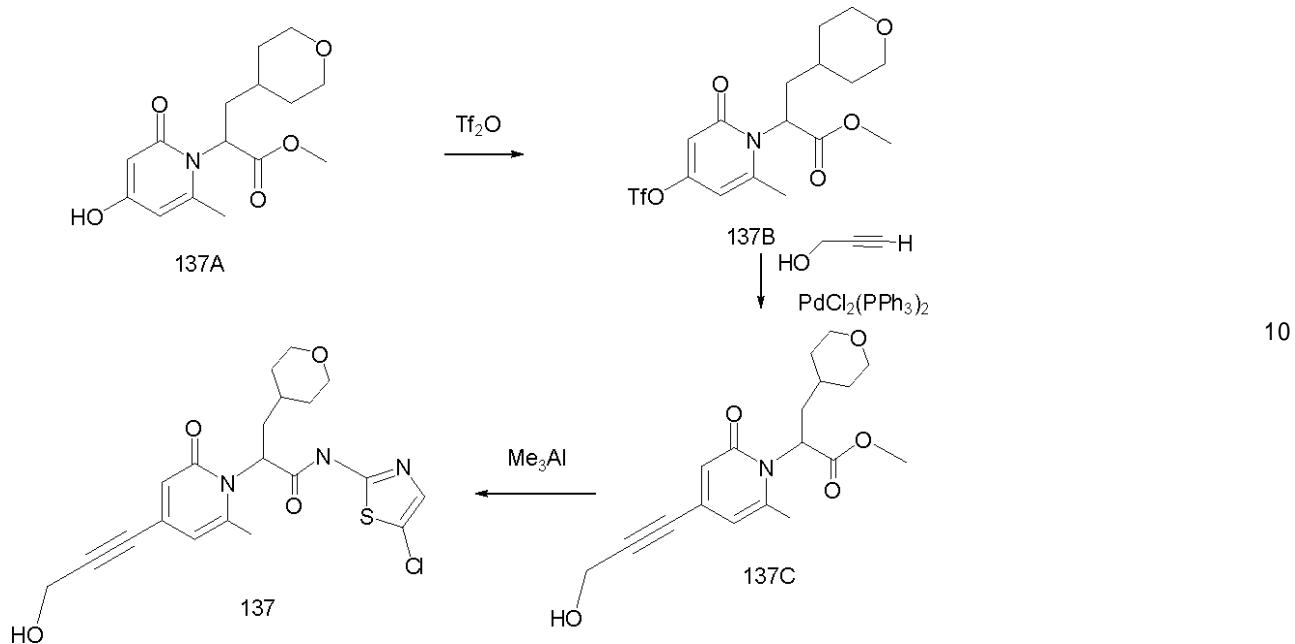
方法1を用いて調製される以下の表1に示された化合物は、実施例1-37に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 137 : N - ( 5 - クロロチアソール - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - ( 3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イニル ) - 6 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) プロパンアミド :

【 0 5 0 5 】

40

## 【化 8 8】



## 【0506】

実施例 1 (方法 A) に関連して記載された手順を用いて化合物 137A を合成した。化合物 137A (0.51 g, 1.75 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.365 ml, 2.625 mmol) を加えた。反応混合物を 0 まで冷却した。Tf<sub>2</sub>O (0.353 ml, 2.10 mmol) をゆっくりと滴しながら加え、反応混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を減圧除去した。残渣を DMF (2 ml) に溶解し、マイクロ波バイアル (vial) に移した。プロパルギルアリコール (0.173 ml, 1.93 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8.3 mg, 0.035 mmol)、iPrNET<sub>3</sub> (0.355 ml, 2.04 mmol) を加え、その混合物をマイクロ波中で 100 にて 15 分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通してろ過し、濃縮して化合物 137Bを得た。[M + H] C 18 H 24 N O 5 に対する計算値 334.16; 実測値 334.21。表題の化合物 (137) は、実施例 9 (方法 E) に関連して記載された手順を用いて合成した。

20  
30

## 【0507】

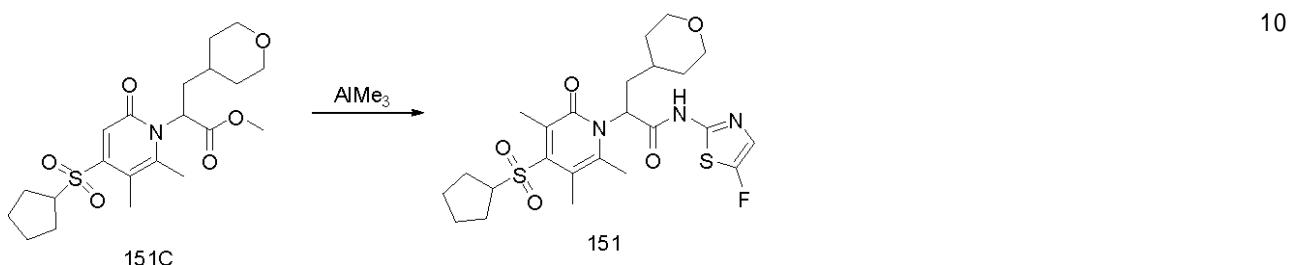
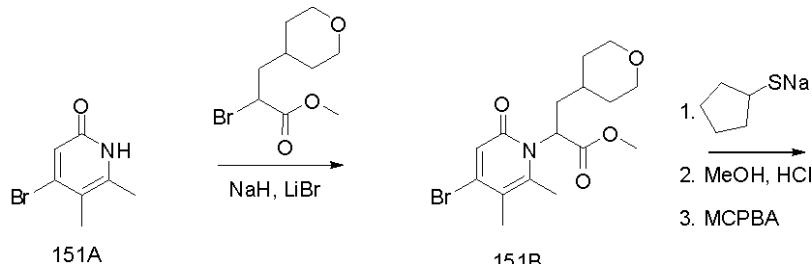
## 方法 J

方法 J を用いて調製される以下の表 1 に示された化合物は、実施例 151 に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 151 : 2 - (4 - (シクロペンチルスルホニル) - 3 , 5 , 6 - トリメチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - N - (5 - フルオロチアゾール - 2 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) プロパンアミド

## 【0508】

## 【化89】



## 【0509】

化合物 151A を、*Tetrahedron* 62, 2006, 6945-6954 に報告されたとおりに合成した。化合物 151B は、実施例 77 (方法 G) に関連して記載された手順を用いて合成した。化合物 151C は、実施例 3 (方法 C) に関連して記載された手順を用いて合成し、実施例 9 (方法 E) に関連して記載された手順を用いて表題の化合物 (151) を合成した。

## 【0510】

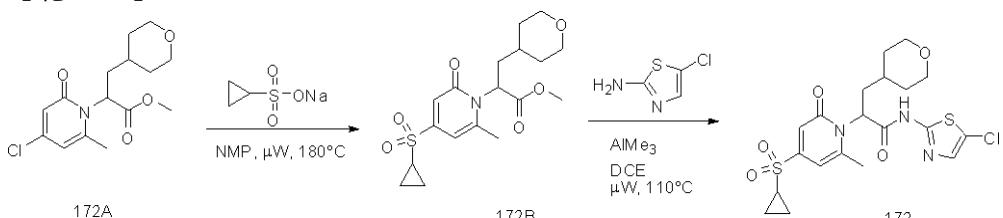
## 方法 K

方法 K を用いて調製される以下の表 1 に示された化合物は、実施例 172 に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 172 : N - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - (シクロプロピルスルホニル) - 6 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イル) - 3 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) プロパンアミド

## 【0511】

## 【化90】



## 【0512】

化合物 172A を、実施例 1 (方法 A) に関連して記載された手順を用いて合成した。

## 【0513】

172A (1.28 g, 4.08 mmol) 及びシクロプロピルスルフィン酸ナトリウム塩 (1.08 g, 8.50 mmol) の混合物に、乾燥 N - メチル - 2 - ピロリドン (NMP) (5, 8 mL) を加えた。反応物をマイクロ波中に置き、180 で 45 分間加熱した。その反応物を冷却し、EtOAc で希釈し、セライトを通してろ過した。そのろ液に、1 N HCl を加えた。層を分離して、その有機相をブライൻで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> の上で乾燥させ、減圧濃縮して化合物 172B を得た。

## 【0514】

DCE (4 mL) 中の 5 - クロロチアゾール - 2 - アミン塩酸塩 (0.545 g, 3.19 mmol) に、2 M (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Al (1.59 mL, 3.18 mmol) を、N<sub>2</sub> 下で 0 にて 15 分間、滴下しながら加えた。次いで、化合物 1B (0.204 g,

20

30

40

50

0.531 mmol e) の DCE (4 ml) 溶液を、その反応混合物に滴下しながら加えた。加えた後、氷浴を取り除き、反応物を室温で 0.5 時間攪拌し、次いでマイクロ波中で 110 にて 1 時間加熱した。1N HCl で反応を停止させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。その有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> の上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。粗残渣の分取 HPLC により、化合物 172 を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFO) RM-d) ppm 1.10 - 1.22 (m, 2H) 1.29 - 1.46 (m, 4H) 1.59 - 1.88 (m, 2H) 2.36 - 2.61 (m, 4H) 2.66 (d, J = 3.79 Hz, 1H) 3.40 (td, J = 11.24, 5.81 Hz, 2H) 3.97 (d, J = 11.12 Hz, 5H) 6.53 (br. s., 1H) 6.95 (br. s., 1H) 7.24 (s, 1H). 10

## 【0515】

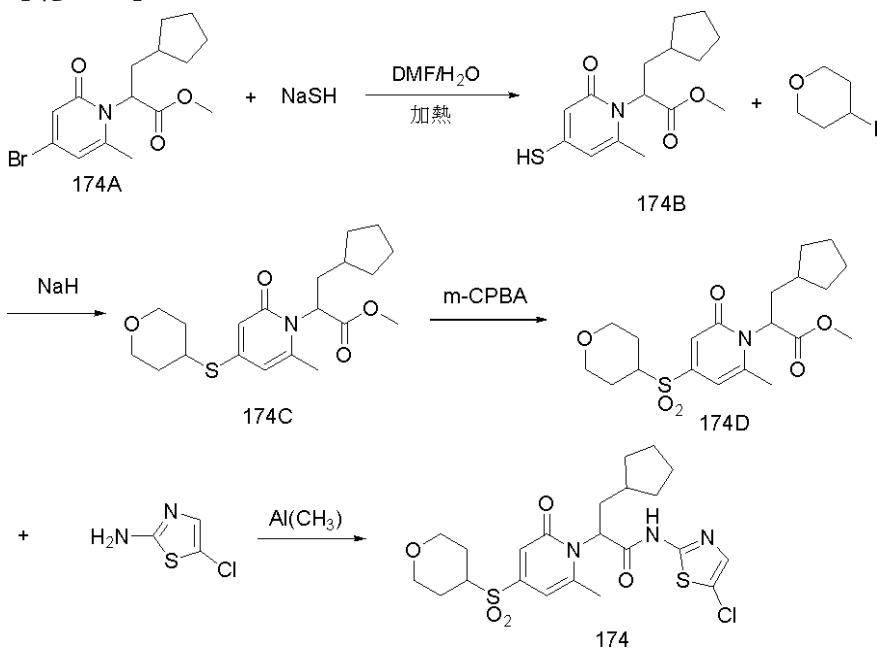
## 方法 L

方法 L を用いて調製される以下の表 1 に示された化合物は、実施例 174 に関連して記載されたものと同様の手順を用いて調製した。

実施例 174 : N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシリル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド

## 【0516】

## 【化91】



## 【0517】

化合物 174 A を、化合物 3 に関連して記載された手順を用いて合成した。化合物 174 A (1.315 g, 3.85 mmol) の DMF (14 ml) 溶液に、水硫化ナトリウム (323.0 mg, 5.77 mmol) の H<sub>2</sub>O (3 ml) 溶液を加えた。その反応混合物を、100 にて、マイクロ波加熱に 30 分間供した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムの上で乾燥させ、高真空中で濃縮して化合物 174 B を 1.043 g 得た。化合物 174 B (500.0 mg, 1.69 mmol) の DMF (8 ml) 溶液に、0 で水素化ナトリウムを加え、続いて、4-ヨードテトラヒドロ-2H-ピラン溶液を加えた。その混合物を、窒素下で 80 にて一晩加熱した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムの上で乾燥させ、高真空中で濃縮して化合物 174 C (273 mg)を得た。化合物 174 C を m-クロロペルオキシ安息香酸で酸化し、化合物 174 D を得た。化合物 9 に関連して記載された手順を用いて、化合物 174 を生成した。[M + H] C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>C<sub>1</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> に対する計算値 515.06；実測値 515. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) . ppm 1.04 ( 40

10

20

30

40

50

m, 1H) 1.28 (m, 1H) 1.59 (m, 5H) 1.84 (m, 6H) 2.12 (m, 1H) 2.60 (m, 4H) 3.41 (m, 2H) 3.54 (m, 1H) 4.03 (m, 2H) 5.29 (m, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.82 (s, 1H) 7.29 (s, 1H).

## 【0518】

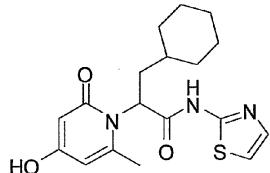
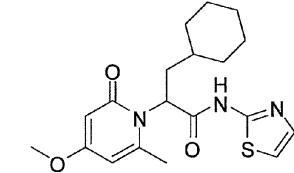
上記の反応スキーム及びその変形は、表1に記載された以下の化合物を調製するために用いられている。

## 【0519】

## 【表2-1】

10

表1

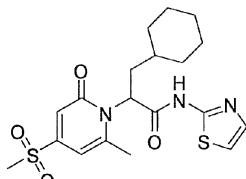
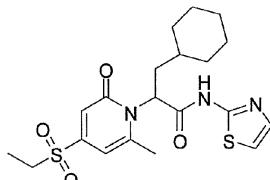
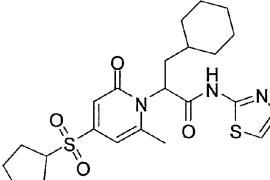
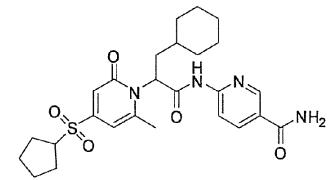
実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
1	 3-シクロヘキシル-2-(4-ヒドロキシ-6-メチル-2-オキソヒリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンimidamide	A	$C_{15}H_{21}NO_4$ に対する計算値 280.33; 実測値 280.3	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 0.8 - 1.93 (m, 13 H), 2.30 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 5.67 (s, 1H), 5.93
2	 3-シクロヘキシル-2-(4-メトキシ-6-メチル-2-オキソヒリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンimidamide	B	$C_{18}H_{23}N_3O_3S$ に対する計算値 376.49; 実測値 376.4.	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 0.9 - 1.38 (m, 7 H), 1.58-1.82 (m, 5 H), 2.39 (s, 3 H), 2.46 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 5.81 (s, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 6.97 (d, $J$ = 4 Hz, 1 H), 7.42 (d, $J$ = 4 Hz, 1 H).

## 【0520】

20

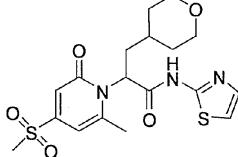
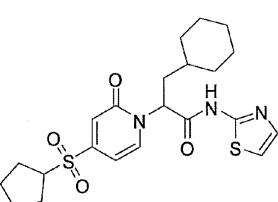
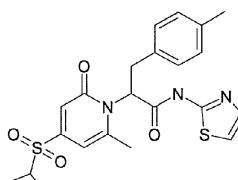
30

【表 2 - 2】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
3	 3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-(メチルスルホニル)-2-オキソヒドリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド	C	$C_{16}H_{22}ClNO_3$ に対する計算値 312.80 実測値 312.8	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.8 – 1.7 (m, 13 H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 3.64 (s, 3 H), 6.03 (d, <i>J</i> =4Hz, 1 H), 6.40 (d, <i>J</i> =4Hz, 1 H). [M+H]
4	 3-シクロヘキシル-2-(4-(エチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソヒドリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド	C	$C_{20}H_{27}N_3O_4S_2$ に対する計算値 438.5; 実測値 438.5	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.95 – 1.30 (m, 5 H), 1.28 (t, <i>J</i> =4 Hz, 3 H), 1.4–1.90 (m, 7 H), 2.59 (s, 3 H), 2.73 (m, 1 H), 3.10 (q, <i>J</i> =4 Hz, 2 H), 4.8 (bs, 1 H), 6.54 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 6.90 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H).
5	 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロヘキルスルホニル)-6-メチル-2-オキソヒドリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド	C	$C_{23}H_{31}N_3O_4S_2$ に対する計算値 478.6; 実測値 478.6	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.90 – 1.35 (m, 5 H), 1.45–2.20 (m, 16 H), 2.58 (s, 3 H), 2.71 (m, 1 H), 3.45 (m, 1 H), 6.54 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 6.88 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 7.10 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H).
6	 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロヘキルスルホニル)-6-メチル-2-オキソヒドリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)ニコチノン	C	$C_{26}H_{34}N_4O_5S$ に対する計算値 515.6; 実測値 514.6	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.90 – 1.4 (m, 5 H), 1.6–2.20 (m, 16 H), 2.48 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 6.56 (bs, 1 H), 6.96 (bs, 1 H), 8.26 (bs, 2 H), 8.77 (bs, 1 H).

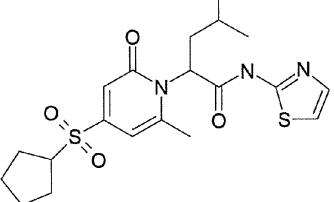
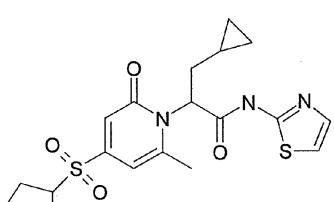
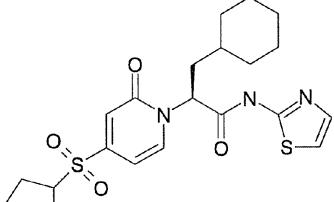
【0521】

【表 2 - 3】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
7		C	$C_{18}H_{23}N_3O_5S$ に対する計算値 426.5; 実測値 426.5	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.3 - 1.9 (m, 7 H), 2.61 (s, 3 H), 2.87 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.45 (m, 2 H), 4.0 (m, 2 H), 4.89 (bs, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7.47 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H).
8		D	$C_{22}H_{29}N_3O_4S_2$ に対する計算値 464.16; 実測値 464.0	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.90 - 1.25 (m, 5 H), 1.59-2.18 (m, 16 H), 3.51 (m, 1 H), 6.18 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 4, 8 Hz, 2 H), 7.04 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H)
9		E	$C_{18}H_{15}Cl_2FN_3O_4S_2$ に対する計算値 489.98; 実測値 489.8.	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.15 (s, 3 H) 3.49 - 3.67 (m, 1 H) 3.67 - 3.81 (m, 1 H) 5.86 (dd, <i>J</i> =9.35, 6.06 Hz, 1 H) 6.71 (dd, <i>J</i> =7.20, 1.89 Hz, 1 H) 6.94 - 7.10 (m, 3 H) 7.31 (s, 1 H) 7.39 (dd, <i>J</i> =8.72, 5.18 Hz, 1 H) 7.89 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)
10		C	$C_{24}H_{27}N_3O_4S_2$ に対する計算値 486.14; 実測値 486.02	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.62-2.09 (m, 11 H), 2.30 (s, 3H), 3.45 (m, 1 H), 3.62 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 5.0 (bs, 1H), 6.24 (s, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.02 (m, 3 H), 7.41 (d, <i>J</i> = 3 Hz, 1 H)

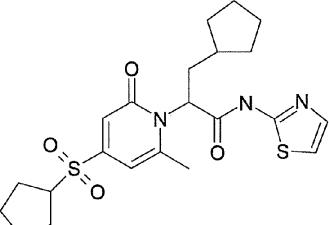
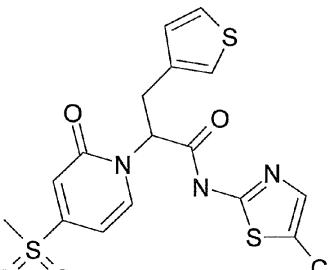
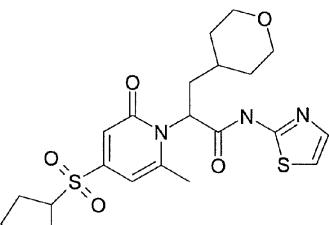
【0522】

【表 2 - 4】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
11	 <p>2-(4-(シクロヘンスルホニル)-6-メチル-2-オキソリジン-1(2H)-イル)-4-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ペプチダミド</p>	C	$C_{20}H_{27}N_3O_4S_2$ に対する計算値 438.14; 実測値 437.98	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 0.97 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 3 H), 1.01 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 3 H), 1.59-2.16 (m, 10 H), 2.52 (m, 1 H), 2.58 (s, 3H), 3.48 (m, 1 H), 4.89 (bs, 1H), 6.52 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H).
12	 <p>2-(4-(シクロヘンスルホニル)-6-メチル-2-オキソリジン-1(2H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>	C	$C_{20}H_{25}N_3O_4S_2$ に対する計算値 436.13; 実測値 436.0	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ 0.18 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H), 0.71 (m, 2 H), 0.82 (m, 1 H), 1.90 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 2.22 (m, 4 H), 2.42 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.89 (s, 3H), 3.81 (q, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 5.41 (bs, 1H), 6.83 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H)
13	 <p>(S)-3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロヘンスルホニル)-6-メチル-2-オキソリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>	C	$C_{22}H_{29}N_3O_4S_2$ に対する計算値 464.16; 実測値 464.10	

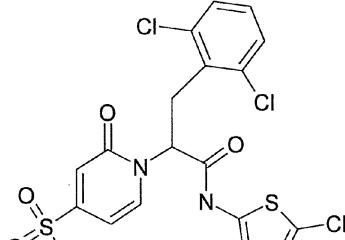
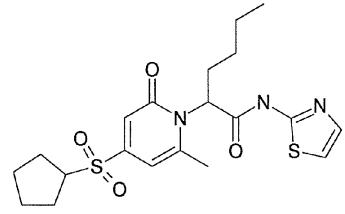
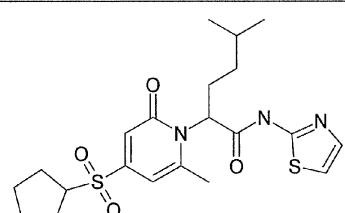
【 0 5 2 3 】

【表 2 - 5】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
14	 3-シクロヘンチル-2-(4-(シクロヘンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソヒリジン-1(2H)-イミド)-N-(チアゾール-2-イル)プロハニミド	C	$C_{22}H_{29}N_3O_4S_2$ に対する計算値 464.16; 実測値 464.10	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.06- 1.26 (m, 2 H), 1.47-2.15 (m, 16 H), 2.53 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 3.48 (q, $J$ = 8 Hz, 1 H), 4.90 (bs, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.03 (d, $J$ = 4 Hz, 1 H), 7.44 (d, $J$ = 4 Hz, 1 H)
15	 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(メチルスルホニル)-2-オキソヒリジン-1(2H)-イル)-3-(チオフェノン-3-イル)プロハニミド	E	$C_{16}H_{16}ClN_3O_4S_3$ に対する計算値 443.98; 実測値 443.8	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.13 (s, 3 H) 3.48 (d, $J$ =9.85 Hz, 2 H) 6.00 (dd, $J$ =10.23, 5.94 Hz, 1 H) 6.71 (dd, $J$ =7.45, 1.89 Hz, 1 H) 6.95 (dd, $J$ =5.05, 1.01 Hz, 1 H) 6.99 (d, $J$ =2.02 Hz, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.29 (d, $J$ =7.83 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.01 (d, $J$ =7.58 Hz, 1 H)
16	 2-(4-(シクロヘンチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソヒリジン-1(2H)-イル)-3-(チオヒドロ-2H-ビラン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロハニミド	C	$C_{22}H_{29}N_3O_5S_2$ に対する計算値 480.15; 実測値 480.10	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.30- 1.45 (m, 3 H), 1.6 – 2.15 (m, 12 H), 2.50 (s, 3 H), 2.65 (m, 1 H), 3.25 (bs, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.55 (m, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H)

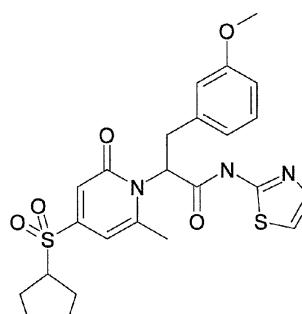
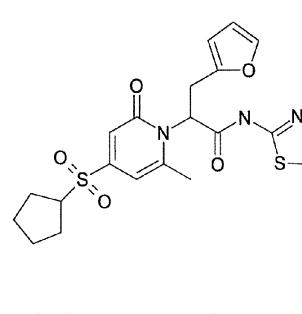
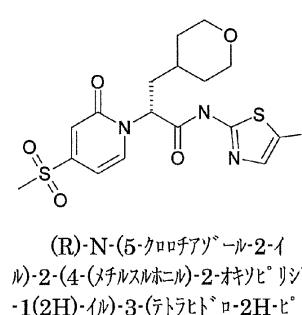
【 0 5 2 4 】

【表 2 - 6】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
17		E	$C_{18}H_{15}C_{13}N_3O_4S_2$ に対する計算値 505.95; 実測値 506.0	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 3.06 (s, 3 H) 3.72 (dd, 1 H) 3.89 (dd, <i>J</i> =14.15, 6.32 Hz, 1 H) 5.85 (br. s., 1 H) 6.64 (dd, <i>J</i> =7.07, 1.77 Hz, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 3 H) 7.25 (s, 2 H) 7.73 (br. s., 1 H)
18		C	$C_{20}H_{27}N_3O_4S_2$ に対する計算値 438.14; 実測値 438.10	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.91 (t, <i>J</i> =8 Hz, 3 H), 1.09-2.16 (m, 14 H), 2.44 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.48 (m, 1 H), 4.89 (bs, 1H), 6.51 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.04 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H).
19		C	$C_{21}H_{29}N_3O_4S_2$ に対する計算値 452.16; 実測値 452.10	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.90 (d, <i>J</i> =8 Hz, 3 H), 0.93 (d, <i>J</i> =8 Hz, 3 H), 1.26-2.36 (m, 13 H), 2.48 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.55 (m, 1 H), 4.89 (bs, 1H), 6.54 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H).

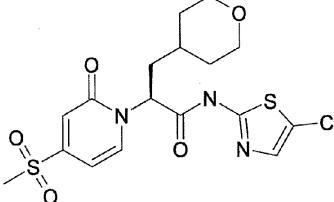
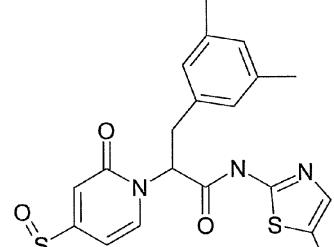
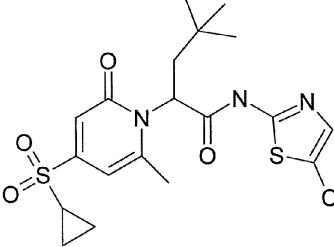
【0525】

【表 2 - 7】

実例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
20		C	$C_{24}H_{27}N_3O_5S_2$ に対する計算値 502; 実測値 502	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1.60 (s, 3 H) 1.77 - 1.87 (m, 2 H) 1.87 - 1.98 (m, 2 H) 1.98 - 2.11 (m, 4 H) 3.40 - 3.50 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.76 - 3.91 (m, 1 H) 4.93 - 5.06 (m, 1 H) 6.26 (br. s., 1 H) 6.55 (br. s., 1 H) 6.65 (d, $J$ =7.58 Hz, 1 H) 6.77 (dd, $J$ =8.21, 2.65 Hz, 1 H) 7.01 (d, $J$ =2.78 Hz, 2 H) 7.16 (t, $J$ =7.96 Hz, 1 H) 7.44 (d, $J$ =3.54 Hz, 1 H)
21		C	$C_{21}H_{23}N_3O_5S_2$ に対する計算値 462.11; 実測値 462.0	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1.59-2.11 (m, 9 H), 2.16 (s, 3H), 3.45 (m, 1 H), 3.76 (m, 2H), 5.10 (bs, 1 H), 6.00 (d, $J$ =4 Hz, 1 H), 6.26 (m, 1 H), 6.36 (s, 1 H), 6.94 (s, 2 H), 7.06 (d, $J$ =4 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.41 (d, $J$ =4 Hz, 1 H)
22		E	$C_{17}H_{21}ClN_3O_5S_2$ に対する計算値 446.05; 実測値 446.12	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 1.39 (br. s., 1 H) 1.42 (d, $J$ =3.54 Hz, 2 H) 1.63 (d, $J$ =12.13 Hz, 1 H) 1.71 (br. s., 1 H) 1.86 - 2.09 (m, 1 H) 2.13 - 2.36 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.21 - 3.44 (m, 2 H) 3.97 (d, $J$ =11.62 Hz, 2 H) 5.93 (dd, $J$ =8.84, 6.32 Hz, 1 H) 6.75 (dd, $J$ =7.20, 1.89 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.40 (d, $J$ =2.02 Hz, 1 H) 7.76 (d, $J$ =7.33 Hz, 1 H)

【0526】

【表 2 - 8】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
23		E	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 446.05; 実測値 446.12	10
24		E	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 466.06; 実測値 466.1	20
25		C	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 458.09; 実測値 458.0	30

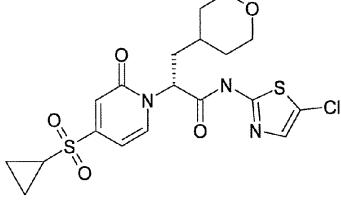
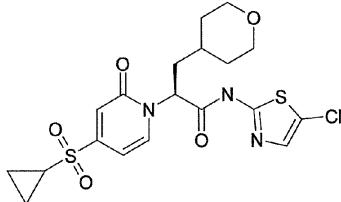
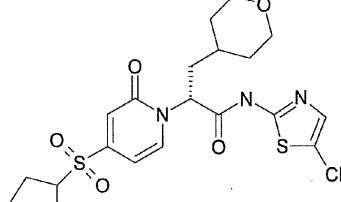
【0527】

【表 2 - 9】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
26		E	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 400.01; 実測値 400.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.16 - 1.36 (m, 1 H) 1.26 (s, 0 H) 1.72 (s, 3 H) 2.05 (s, 0 H) 2.89 - 3.06 (m, 2 H) 3.09 (s, 3 H) 6.05 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.93 (d, J=7.33 Hz, 1 H)
27		C	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 502; 実測値 502	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.54 - 1.73 (m, 4 H) 1.76 - 1.87 (m, 4 H) 1.89 (s, 3 H) 3.26 - 3.35 (m, 1 H) 3.44 - 3.54 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.79 - 3.91 (m, 1 H) 5.30 - 5.40 (m, 1 H) 6.34 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 6.73 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 6.91 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.21 (d, J=3.54 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=3.54 Hz, 1 H)
28		C	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 488; 実測値 488	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.64 - 1.86 (m, 4 H) 1.87 - 1.99 (m, 4 H) 2.01 (s, 3 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 3.69 - 3.81 (m, 1 H) 5.42 (dd, J=10.48, 3.92 Hz, 1 H) 6.48 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.60 - 6.66 (m, 2 H) 6.81 - 6.87 (m, 2 H) 6.91 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=4.04 Hz, 1 H)

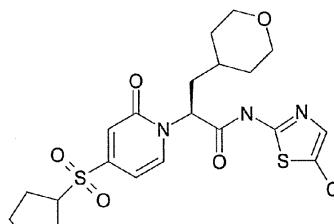
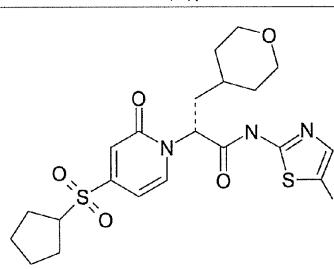
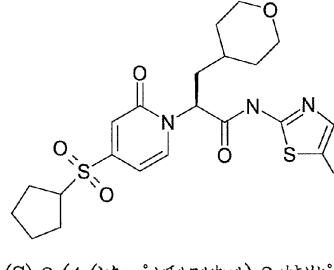
【 0 5 2 8 】

【表 2 - 10】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
29		E	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 472.07; 実測値 472.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.14 - 1.20 (m, 2 H) 1.22 - 1.42 (m, 7 H) 1.60 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 1.69 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 1.99 - 2.24 (m, 2 H) 2.67 - 2.86 (m, 1 H) 3.87 (br. s., 2 H) 5.94 (dd, J=10.61, 5.31 Hz, 1 H) 6.80 (dd, J=7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 8.08 (d, J=7.33 Hz, 1 H)
30		E	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 472.07; 実測値 472.1	
31		D	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 500.10; 実測値 500.00	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.30-2.24 (m, 15 H), 3.33 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 6.35 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J = 4, 8 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 1 H)

【0529】

【表 2 - 11】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
32	 <p>(S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(4-(シクロヘキルスルホニル)-2-オキソビリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-4-イル)プロパンアミド</p>	D	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 500.10; 実測値 500.00	10
33	 <p>(R)-2-(4-(シクロヘキルスルホニル)-2-オキソビリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-4-イル)プロパンアミド</p>	D	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 484.58; 実測値 484.50	20
34	 <p>(S)-2-(4-(シクロヘキルスルホニル)-2-オキソビリジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-4-イル)プロパンアミド</p>	D	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 484.58; 実測値 484.5	30

【0530】

【表2-12】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
35		E	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 456.10; 実測値 456.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.04 - 1.54 (m, 8 H) 1.59 - 1.82 (m, 2 H) 2.01 (s, 1 H) 2.22 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 1 H) 2.50 (dd, <i>J</i> =12.51, 3.16 Hz, 1 H) 3.22 - 3.44 (m, 2 H) 3.84 - 4.07 (m, 2 H) 6.08 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 1 H) 6.74 (dd, <i>J</i> =7.20, 1.64 Hz, 1 H) 7.12 (br. s., 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.85 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)
36		E	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 456.10; 実測値 456.1	
37		D	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 514.12; 実測値 514.10	

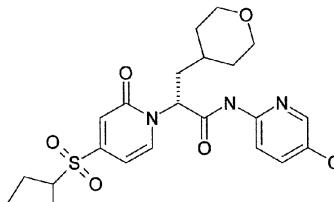
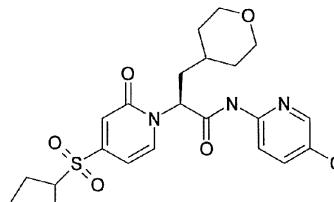
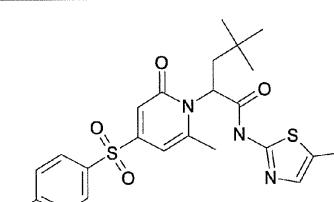
【0531】

【表 2 - 13】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
38		D	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 514.12; 実測値 514.10		10
39		D	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 498.15; 実測値 498.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.30–2.24 (m, 14 H), 2.53 (s, 3 H), 2.57 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.49 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 4.92 (bs, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 7.02 (d, J= 4 Hz, 1 H)	20
40		D	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 498.15; 実測値 498.1		30

【0532】

【表2-14】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
41		D	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 494.14; 実測値 494.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.18–2.20 (m, 15 H), 3.36 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 5.99 (t, J = 4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H)
42		D	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 494.14; 実測値 494.10	
43		C	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 492.13; 実測値 492.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 0.93 (s, 9 H) 2.44 (s, 3 H) 2.57 (br. s., 3 H) 2.79 (d, J=15.41 Hz, 2 H) 4.77 (br. s., 1 H) 6.50 (br. s., 1 H) 6.89 (br. s., 1 H) 7.02 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.35 (m, J=8.34 Hz, 2 H) 7.81 (m, J=8.08 Hz, 2 H)

【0533】

【表 2 - 15】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
44		C	$C_{23}H_{29}N_3O_7S_2$ に対する計算値 524.14; 実測値 524.10	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.20-2.26 (m, 15 H), 3.33 (m, 2 H), 3.51 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.92 (m, 2 H), 6.42 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H)	10
45		C	$C_{23}H_{29}N_3O_7S_2$ に対する計算値 524.14; 実測値 524.10		20
46		C			30

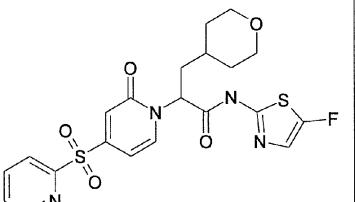
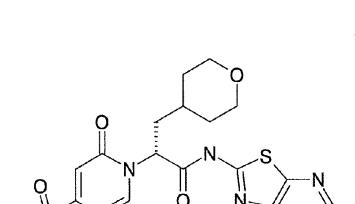
【0 5 3 4】

【表2-16】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
47		C	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S に対する計算値 503.19; 実測値 503.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.35-2.22 (m, 15 H), 3.36 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 5.95 (m, 1 H), 6.74 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.95 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H)
48		E	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 519.14; 実測値 519.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97-1.17 (m, 2 H) 1.18-1.46 (m, 5 H) 1.46-1.60 (m, 1 H) 1.68-1.81 (m, 2 H) 1.88-1.99 (m, 1 H) 2.18-2.33 (m, 1 H) 2.45 (br. s., 1 H) 3.25-3.42 (m, 2 H) 3.85-3.96 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 6.51 (br. s., 1 H) 6.76 (br. s., 1 H) 6.82 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.09-8.34 (m, 3 H)
49		E	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 519.14; 実測値 519.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.97-1.17 (m, 2 H) 1.18-1.46 (m, 5 H) 1.46-1.60 (m, 1 H) 1.68-1.81 (m, 2 H) 1.88-1.99 (m, 1 H) 2.18-2.33 (m, 1 H) 2.45 (br. s., 1 H) 3.25-3.42 (m, 2 H) 3.85-3.96 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 6.51 (br. s., 1 H) 6.76 (br. s., 1 H) 6.82 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 8.09-8.34 (m, 3 H)

【0535】

【表 2 - 1 7】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
50	 <p>N-(5-fluorotiazole-2-yl)-2-(2-oxo-4-(pyridin-2-ylmethyl)butyryl)tetrahydrofuran-3-carboxamide</p>	E	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 493.09; 実測値 493.18	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.13 - 1.35 (m, 3 H) 1.35 - 1.44 (m, 1 H) 1.53 - 1.76 (m, 2 H) 1.90 (ddd, <i>J</i> =14.02, 8.21, 5.81 Hz, 1 H) 2.19 (dt, <i>J</i> =14.08, 6.98 Hz, 1 H) 3.18 - 3.42 (m, 1 H) 3.79 - 3.99 (m, 2 H) 5.93 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 1 H) 6.87 (dd, <i>J</i> =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.09 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H) 7.57 (dd, <i>J</i> =12.50, 1.14 Hz, 1 H) 7.72 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 7.99 (td, <i>J</i> =7.77, 1.64 Hz, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 8.73 (d, <i>J</i> =4.55 Hz, 1 H)
51	 <p>(R)-2-(4-(cyclopropylmethyl)phenyl)-2-oxobutyryl-3-(tetrahydropyran-2-yl)-N-(5-methylisoxazol-3-yl)-N-[5,4-b]isoxazol-2-yl)propanamide</p>	E	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 489.12, 実測値 489.28	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 0.66 - 0.95 (m, 1 H) 1.00 - 1.18 (m, 2 H) 1.18 - 1.36 (m, 2 H) 1.36 - 1.49 (m, 3 H) 1.76 - 1.83 (m, 2 H) 1.91 - 2.05 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.42 - 2.51 (m, 1 H) 3.30 - 3.42 (m, 2 H) 3.95 (dd, <i>J</i> =11.49, 2.91 Hz, 2 H) 6.51 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 1 H) 6.79 (dd, <i>J</i> =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.41 (dd, <i>J</i> =8.21, 4.67 Hz, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 8.20 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H) 8.31 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.26 Hz, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H)

【表2-18】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
52		E	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 489.12, 実測値 489.28	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 0.66 - 0.95 (m, 1 H) 1.00 - 1.18 (m, 2 H) 1.18 - 1.36 (m, 2 H) 1.36 - 1.49 (m, 3 H) 1.76 - 1.83 (m, 2 H) 1.91 - 2.05 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H) 2.42 - 2.51 (m, 1 H) 3.30 - 3.42 (m, 2 H) 3.95 (dd, <i>J</i> =11.49, 2.91 Hz, 2 H) 6.51 (t, <i>J</i> =7.71 Hz, 1 H) 6.79 (dd, <i>J</i> =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.41 (dd, <i>J</i> =8.21, 4.67 Hz, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 8.20 (d, <i>J</i> =1.26 Hz, 1 H) 8.31 (dd, <i>J</i> =8.34, 1.26 Hz, 1 H) 8.51 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H)
53		E	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 484.11, 実測値 484.27	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 0.76 - 1.54 (m, 6 H) 1.65 - 1.72 (m, 1 H) 1.73 - 1.81 (m, 1 H) 2.12 - 2.28 (m, 2 H) 2.69 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 2 H) 3.12 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 6.03 (dd, <i>J</i> =10.23, 5.68 Hz, 1 H) 6.89 (dd, <i>J</i> =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.13 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 8.16 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)
54		D	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 524.10; 実測値 524.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.92- 1.83 (m, 15 H), 2.53 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 2.65 (m, 1 H), 4.88 (bs, 1 H), 6.53 (d, <i>J</i> =3 Hz, 1 H), 6.58 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 6.88 (d, <i>J</i> =3 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> =3 Hz, 1 H).

【0537】

【表2-19】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
55		J	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S に対する計算値 454.17; 実測値 454.20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.31 - 1.50 (m, 3 H) 1.58 (d, <i>J</i> =11.62 Hz, 1 H) 1.75 (d, <i>J</i> =11.12 Hz, 1 H) 1.92 - 2.06 (m, 1 H) 2.18 - 2.30 (m, 1 H) 2.44 (s, 3 H) 3.27 - 3.38 (m, 2 H) 3.94 (t, <i>J</i> =12.38 Hz, 2 H) 5.01 (s, 2 H) 5.73 (dd, <i>J</i> =9.98, 5.18 Hz, 1 H) 6.09 - 6.20 (m, 2 H) 7.14 (br. s., 1 H) 7.32 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 5 H).
56		D	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 491.13; 実測値 491.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26-2.16 (m, 15 H), 3.36 (m, 2 H), 3.59 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 5.98 (dd, <i>J</i> =4, 8 Hz, 1 H), 6.72 (dd, <i>J</i> =4, 8 Hz, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 7.92 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1 H)
57		D	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 491.13; 実測値 491.10	

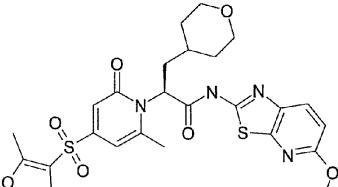
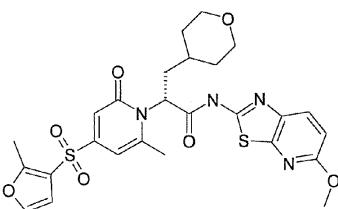
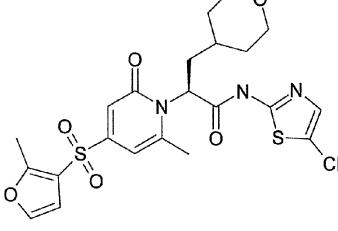
【0538】

【表 2 - 20】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
58		D	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 547.16; 実測値 547.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 1.25- 2.24 (m, 15 H), 3.26 (m, 2 H), 3.85 (m, 1 H), 3.86 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 5.99 (dd, J = 4, 12 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 12 Hz), 6.97 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 8 Hz, 1 H)
59		D	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 547.16; 実測値 547.10	
60		D	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>3</sub> に対する計算値 527.09; 実測値 527.09	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 0.99 (m, 2H) 1.20 (m, 3H) 1.36 (m, 1H) 1.69 (m, 5H) 1.76 (m, 1H) 2.49 (m, 4H), 5.21 (m, 1H) 6.72 (s, 1H) 6.88 (s, 1H) 7.26 (m, 2H) 7.89 (d, J = 4 Hz, 1H) 8.03 (d, J = 8 Hz, 1H)
61		C	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Sに対する計算値 425.36; 実測値 425.36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.02 (m, 2H) 1.24 (m, 3H) 1.37 (m, 1H) 1.73 (m, 5H) 1.86 (m, 1H) 2.49 (m, 4H) 5.24 (m, 1H) 6.57 (s, 1H) 6.63 (s, 1H) 7.12 (d, J = 4 Hz, 1H) 7.42 (d, J = 0 Hz, 1H)

【0539】

【表 2 - 21】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
62		D	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 573.14; 実測値 573.14	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d-MeOD) δ 1.25-1.37 (m, 3 H), 1.66-1.77 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.67 (m, 1 H), 3.34 (m, 2 H), 3.45 (m, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 5.26 (bs, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.75 (d, J = 4 Hz), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 1 H)
63		D	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 573.14; 実測値 573.14	
64		D	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 526.08; 実測値 526.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d-CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.29-1.42 (m, 3 H), 1.61-1.75 (m, 4 H), 2.52 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.74 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 4.75 (bs, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 4 Hz), 6.89 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 4 Hz, 1 H)

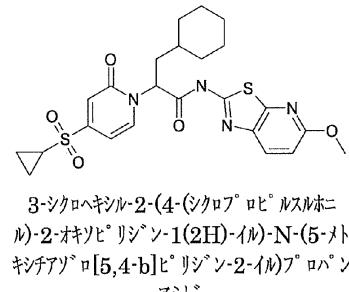
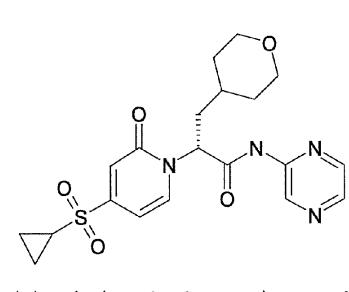
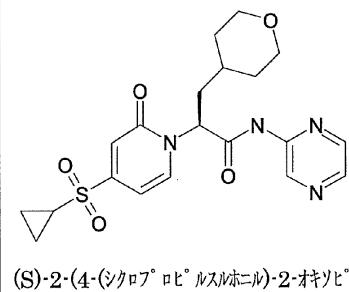
【0540】

【表 2 - 22】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
65		D	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S に対する計算値 526.08; 実測値 526.0	10
66		E	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 435.16; 実測値 435.1	20
67		E	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 537.14; 実測値 537.1	30

【0541】

【表 2 - 2 3】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
68	 3-シクロヘキシル-2-(4-(シクロプロピルメチルスルホニル)-2-オキソヒドロ-1(2H)-イソindle-N-(5-メチルイソブチリル)-[5,4-b]ビュリジン-2-イル)アミド	E	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 517.15; 実測値 517.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.98 - 1.34 (m, 10 H) 1.60 - 1.89 (m, 5 H) 2.00 - 2.21 (m, 2 H) 2.81 (dd, J=12.76, 3.16 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 6.00 (dd, J=10.61, 5.56 Hz, 1 H) 6.78 - 6.91 (m, 2 H) 7.04 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.90 - 8.00 (m, 1 H) 8.10 (d, J=7.33 Hz, 1 H)	10
69	 (R)-2-(4-(シクロプロピルメチルスルホニル)フェニル)-2-オキソヒドロ-1(2H)-イソindle-N-(シクロペントキル)-3-(テトラヒドロ-2H-ビュラン-4-イル)プロパンアミド	E	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> Sに対する計算値 433.15; 実測値 433.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 - 1.49 (m, 7 H) 1.57 - 1.77 (m, 2 H) 2.04 - 2.26 (m, 2 H) 2.73 - 2.87 (m, 1 H) 3.30 (d, J=1.77 Hz, 2 H) 3.90 (dd, J=9.85, 8.84 Hz, 2 H) 6.03 (dd, J=10.86, 5.56 Hz, 1 H) 6.82 (dd, J=7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.33 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 9.32 (s, 1 H)	20
70	 (S)-2-(4-(シクロプロピルメチルスルホニル)フェニル)-2-オキソヒドロ-1(2H)-イソindle-N-(シクロペントキル)-3-(テトラヒドロ-2H-ビュラン-4-イル)プロパンアミド	E	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> Sに対する計算値 433.15; 実測値 433.1		30

【 0 5 4 2 】

【表 2 - 2 4】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
71		E	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 537.14; 実測値 537.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.21 - 1.45 (m, 2 H) 1.60 (d, J=12.13 Hz, 1 H) 1.68 (d, J=11.87 Hz, 1 H) 1.89 (dd, J=9.98, 5.68 Hz, 1 H) 1.99 - 2.22 (m, 2 H) 3.16 - 3.40 (m, 4 H) 3.59 (t, J=6.19 Hz, 2 H) 3.75 - 3.98 (m 重複 s, 5 H) 6.00 (dd, J=10.61, 5.56 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 6.79 (dd, J=7.20, 2.15 Hz, 1 H) 7.05 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=7.33 Hz, 1 H)
72		E	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 537.14; 実測値 537.1	
73		E	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> Sに対する計算値 435.16; 実測値 435.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.05 - 1.20 (m, 2 H) 1.21 - 1.46 (m, 6 H) 1.62 (br. s., 2 H) 1.97 - 2.19 (m, 2 H) 2.78 (dd, J=12.51, 3.16 Hz, 1 H) 3.34 (s, 2 H) 3.73 - 3.82 (m, 3 H) 3.84 - 4.00 (m, 2 H) 5.91 (dd, J=9.73, 6.44 Hz, 1 H) 6.44 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=7.20, 1.89 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=7.33 Hz, 1 H)

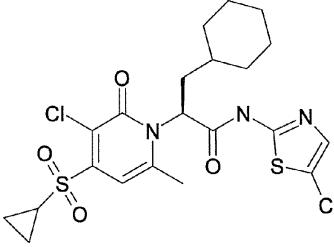
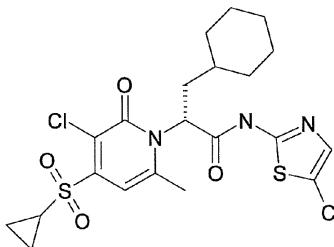
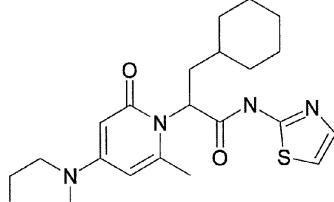
【0543】

【表 2 - 25】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
74		E	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 435.16; 実測値 435.1		10
75		E	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 517.15; 実測値 517.1		20
76		E	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 517.15; 実測値 517.1		30

【0544】

【表 2 - 2 6】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
77	 <p>(S)-2-(3-クロロ-4-(シクロプロピルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド</p>	G	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S に対する計算値 518.07; 実測値 518.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.90-2.10 (m, 17 H), 2.43 (s, 3 H), 3.08 (m, 1 H), 5.48 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H)
78	 <p>(R)-2-(3-クロロ-4-(シクロプロピルメチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド</p>	G	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S に対する計算値 518.07; 実測値 518.0	
79	 <p>3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-モルボリノ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド</p>	H	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S に対する計算値 431.57, 実測値 431.557	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 0.96 (m, 3H) 1.21 (m, 5H) 1.66 (m, 5H) 1.87 (m, 2H) 2.24 (m, 1H) 2.37 (m, 4H), 3.76 (m, 5H) 5.58 (m, 1H) 6.16n (s, 1H) 6.64 (d, J = 4 Hz, 1H) 7.02 (d, J = 4 Hz, 1H)

【0545】

【表 2 - 2 7】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
80		C	$C_{23}H_{26}ClN_3O_4S_3$ に対する計算値 541.12; 実測値 541.12	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD). $\delta$ ppm 1.03 (m, 2H) 1.26 (m, 4H) 1.71 (m, 2H) 1.79 (m, 2H) 1.87 (m, 2H) 2.45 (m, 1H) 2.54 (s, 3H) 4.86 (d, $J$ = 4 Hz, 2H) 5.29 (m, 1H) 6.58 (s, 1H) 6.64 (s, 1H) 7.00 (t, $J$ = 4, 4 Hz, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.43 (d, $J$ = 4 Hz, 1H)
81		C	$C_{23}H_{27}N_3O_5S_2$ に対する計算値 490; 実測値 490	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ ). $\delta$ ppm 0.88 - 1.06 (m, 2H) 1.07 - 1.32 (m, 4H) 1.64 (m, 4H) 1.71 (br. s., 3H) 2.32 - 2.45 (m, 1H) 2.50 (m, 2H) 4.45 (d, $J$ =2.78 Hz, 2H) 4.83 - 5.02 (m, 1H) 6.27 (br. s., 1H) 6.37 - 6.41 (m, 1H) 6.45 - 6.51 (m, 1H) 6.87 (br. s., 1H) 6.98 - 7.04 (m, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.45 (t, $J$ =3.54 Hz, 1H)
82		C	$C_{30}H_{36}FN_3O_4S_2$ に対する計算値 586; 実測値 586	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ ). $\delta$ ppm 0.85 - 1.04 (m, 2H) 1.06 - 1.30 (m, 4H) 1.53 - 1.76 (m, 3H) 1.75 - 1.87 (m, 4H) 1.87 - 2.01 (m, 4H) 2.01 - 2.18 (m, 4H) 2.33 - 2.46 (m, 1H) 2.46 - 2.61 (m, 2H) 3.39 - 3.54 (m, 1H) 4.02 (d, $J$ =7.07 Hz, 2H) 4.77 - 5.00 (m, 1H) 6.45 (br. s., 1H) 6.91 - 7.05 (m, 3H) 7.08 - 7.23 (m, 3H)

【 0 5 4 6 】

【表 2 - 28】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
83		C	$C_{24}H_{28}ClN_3O_5S_2$ に対する計算値 539.08; 実測値 539.08	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD). $\delta$ ppm 0.97 (m, 2H) 1.22 (m, 3H) 1.37 (m, 1H) 1.69 (m, 5H) 1.83 (m, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.54 (m, 7H) 5.24 (m, 1H) 6.32 (s, 1H) 6.64 (s, 1H) 6.81 (s, 1H) 7.26 (s, 1H)
84		E	$C_{23}H_{26}N_3O_6S_2$ に対する計算値 504.12 実測値 504	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ ppm 1.15 (dd, $J=7.83, 2.53$ Hz, 2H) 1.23 - 1.31 (m, 3H) 1.34 (dd, $J=11.62, 4.80$ Hz, 2H) 1.42 - 1.53 (m, 1H) 1.53 - 1.61 (m, 1H) 1.82 (d, $J=12.63$ Hz, 1H) 2.27 (d, $J=14.40$ Hz, 1H) 2.26 (dd, $J=15.41, 4.04$ Hz, 1H) 2.80 (td, $J=8.21, 4.04$ Hz, 1H) 3.34 (t, $J=11.62$ Hz, 2H) 3.80 - 3.98 (m, 2H) 5.57 (dd, $J=9.60, 5.31$ Hz, 1H) 6.81 (dd, $J=7.33, 2.02$ Hz, 1H) 7.05 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.19 (dd, $J=8.84, 2.27$ Hz, 1H) 7.45 (d, $J=8.84$ Hz, 1H) 7.55 (d, $J=2.27$ Hz, 1H) 8.04 (d, $J=7.07$ Hz, 1H)
85		C	$C_{23}H_{26}ClN_3O_4S_3$ に対する計算値 541.12; 実測値 541.12	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD). $\delta$ ppm 1.03 (m, 2H) 1.26 (m, 4H) 1.71 (m, 2H) 1.79 (m, 2H) 1.87 (m, 2H) 2.45 (m, 1H) 2.54 (s, 3H) 4.86 (d, $J = 4$ Hz, 2H) 5.29 (m, 1H) 6.58 (s, 1H) 6.64 (s, 1H) 7.00 (t, $J = 4, 4$ Hz, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.43 (d, $J = 4$ Hz, 1H)

【0547】

【表 2 - 29】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
86		C	$C_{23}H_{26}ClN_3O_4S_3$ に対する計算値 541.12; 実測値 541.12	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD). $\delta$ ppm 1.03 (m, 2H) 1.26 (m, 4H) 1.71 (m, 2H) 1.79 (m, 2H) 1.87 (m, 2H) 2.45 (m, 1H) 2.54 (s, 3H) 4.86 (d, $J = 4$ Hz, 2H) 5.29 (m, 1H) 6.58 (s, 1H) 6.64 (s, 1H) 7.00 (t, $J = 4$ , 4 Hz, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.43 (d, $J = 4$ Hz, 1H)
87		H	$C_{22}H_{30}N_4O_2S$ に対する計算値 415.57; 実測値 415.57	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD). $\delta$ ppm 0.89 (m, 2H) 1.21 (m, 4H) 1.65 (m, 4H) 1.87 (m, 2H) 2.06 (m, 4H) 2.30 (m, 1H) 2.49 (s, 3H) 3.43 (m, 4H) 5.11 (m, 1H) 6.06 (s, 1H) 6.32 (s, 1H) 6.87 (d, $J = 4$ Hz, 1H) 7.34 (d, $J = 4$ Hz, 1H)
88		E	$C_{26}H_{34}N_4O_7S_2$ に対する計算値 579.19; 実測値 579.0	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 1.28 - 1.49 (m, 9H) 1.53 - 1.79 (m, 2H) 2.01 (t, $J=6.57$ Hz, 2H) 2.07 - 2.29 (m, 2H) 3.30 (d, $J=1.77$ Hz, 5H) 3.56 (t, $J=6.57$ Hz, 2H) 3.85 - 3.95 (m, 2H) 3.96 (s, 3H) 6.02 (dd, $J=10.36$ , 5.56 Hz, 1H) 6.77 (dd, $J=7.33$ , 1.77 Hz, 1H) 6.86 (d, $J=8.84$ Hz, 1H) 7.01 (d, $J=2.02$ Hz, 1H) 7.96 (d, $J=8.84$ Hz, 1H) 8.12 (d, $J=7.33$ Hz, 1H)

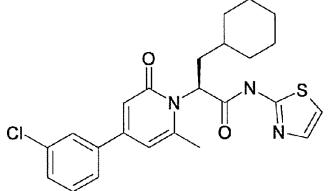
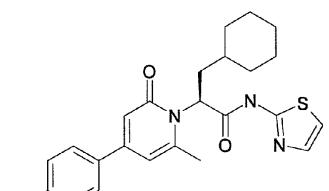
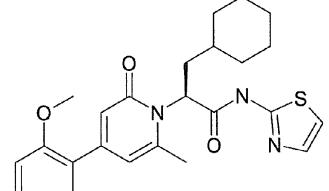
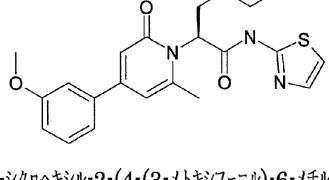
【0548】

【表 2 - 30】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
89		C	$C_{28}H_{40}N_4O_5S_2$ に対する計算値 577; 実測値 577	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 0.89 - 1.10 (m, 2 H) 1.10 - 1.35 (m, 4 H) 1.36 - 2.19 (m, 15 H) 2.53 - 2.74 (m, 3 H) 2.89 - 3.75 (m, 5 H) 3.80 - 4.11 (m, 4 H) 4.33 - 4.64 (m, 2 H) 4.82 - 5.06 (m, 1 H) 6.68 (br. s., 1 H) 6.93 (br. s., 1 H) 7.67 (br. s., 1 H)	10
90		F	$C_{24}H_{28}N_3O_2S$ に対する計算値 422.19; 実測値 421.9		20
91		F	$C_{24}H_{27}ClN_3O_2S$ に対する計算値 456.15; 実測値 456.3		30

【0549】

【表 2 - 3 1】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
92		F	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 456.15; 実測値 455.9		10
93		F	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 456.15; 実測値 456.3		20
94		F	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S に対する計算値 452.20; 実測値 451.9		
95		F	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S に対する計算値 452.20; 実測値 452.3		30

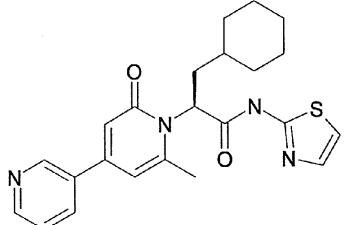
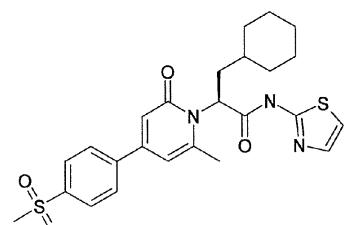
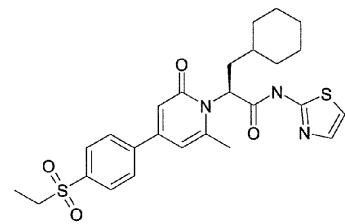
【0550】

【表 2 - 3 2】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
96		F	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S に対する計算値 452.20; 実測値 452.3		10
97		F	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 447.19; 実測値 447.1		
98		F	C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 447.19; 実測値 447.1		20
99		F	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S に対する計算値 412.17; 実測値 412.3		30

【0551】

【表 2 - 3 3】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
100		F	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 423.19; 実測値 423.1		10
101		F	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 500.17; 実測値 500.3		20
102		F	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 514.18; 実測値 514.3		30

【0552】

【表 2 - 3 4】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
103		F	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S に対する計算値 486.16; 実測値 486.3		10
104		F	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S に対する計算値 462.19; 実測値 462.3		20
105		F	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 440.18; 実測値 440.3		30

【 0 5 5 3 】

【表 2 - 3 5】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
106		F	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Sに対する計算値 474.14; 実測値 473.9		10
107		F	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 478.16; 実測値 477.9		20
108		F	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 478.16; 実測値 478.3		30

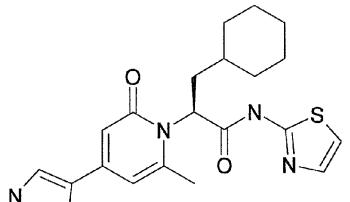
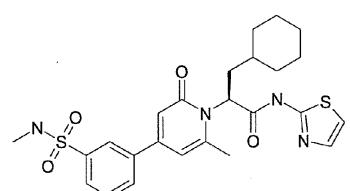
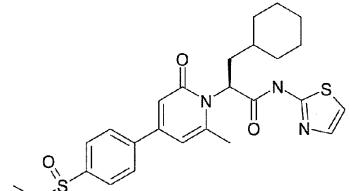
【0554】

【表2-36】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
109		F	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 440.18; 実測値 440.3	10
110		F	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 440.18; 実測値 440.3	
111		F	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 442.16; 実測値 442.3	20
112		F	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 515.18; 実測値 515.1	30

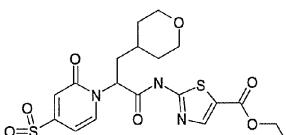
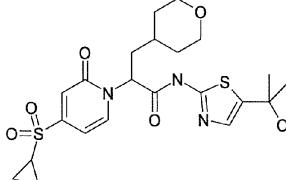
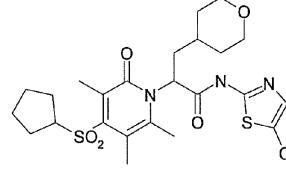
【0555】

【表2-37】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
113		F	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 412.18; 実測値 412.3	10
114		F	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 515.18; 実測値 515.5	20
115		F	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 515.18; 実測値 515.1	30

【0556】

【表 2 - 3 8】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
116		E	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 510.13; 実測値 510	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.15 (ddd, J=7.96, 4.17, 4.04 Hz, 2 H) 1.25 (s, 1 H) 1.30 - 1.55 (m, 2 H) 1.37 (t, J=7.20 Hz, 6 H) 1.61 - 1.76 (m, 2 H) 1.98 (d, J=6.06 Hz, 1 H) 2.25 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 2.49 (dd, J=12.63, 3.28 Hz, 1 H) 3.25 - 3.35 (m, 2 H) 3.92 (br. s., 1 H) 3.95 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 4.35 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 6.14 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 6.75 (dd, J=7.20, 1.89 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H)
117		E	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 496.15; 実測値 496.03	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). δ ppm 1.17 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 1.22 - 1.46 (m, 6 H) 1.54 - 1.68 (m, 7 H) 1.68 - 1.74 (m, 1 H) 2.03 - 2.22 (m, 3 H) 2.80 (dd, J=12.13, 3.28 Hz, 1 H) 3.24 - 3.40 (m, 1 H) 3.88 (d, J=10.36 Hz, 2 H) 5.96 (dd, J=10.23, 5.43 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 8.09 (d, J=7.33 Hz, 1 H)
118		J	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 543.11. 実測値 543.11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). δ ppm 1.41 (m, 2H) 1.68 (m, 4H) 1.89 (m, 6H) 2.08 (m, 3H) 2.38 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.67 (s, 3H) 3.35 (m, 2H) 3.62 (m, 1H) 3.97 (m, 2H) 5.44 (m, 1H) 7.25 (s, 1H)

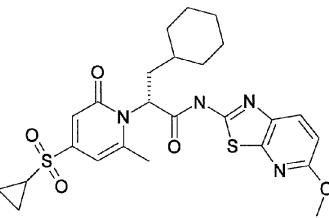
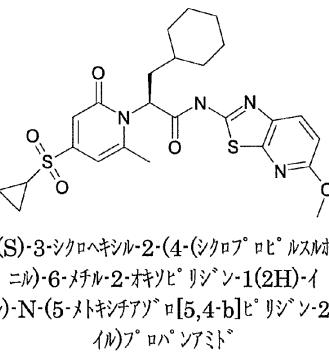
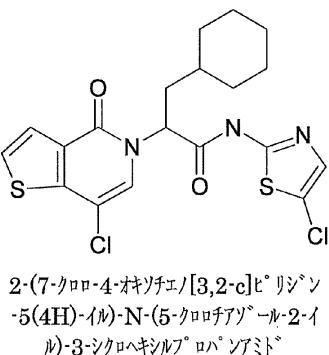
【 0 5 5 7 】

【表2-39】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
119		C	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>3</sub> に対する計算値 597.96. 実測値 597.9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). δ ppm 1.39 (m, 2H) 1.67 (m, 2H) 1.80 (m, 2H) 1.99 (m, 2H) 2.51 (s, 3H) 3.36 (m, 2H) 3.95 (m, 2H) 5.71 (m, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.26 (s, 1H) 7.34 (s, 1H)	10
120		E	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 579.19; 実測値 579.0		20
121		E	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 579.19; 実測値 579.0		30

【0558】

【表 2 - 40】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
122		D	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 531.17; 実測値 531.10		10
123		D	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 531.17; 実測値 531.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d-CDCl <sub>3</sub> ) δ 0.97-1.39 (m, 11 H), 1.65-1.78 (m, 6 H), 2.51 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 4.00 (s, 3 H), 5.0 (bs, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 6.82 (d, J = 8 Hz), 7.0 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1 H)	20
124		J	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 457.41; 実測値 457.40	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 0.97-1.25 (m, 7 H), 1.58-1.80 (m, 5 H), 1.98-2.11 (m, 1 H), 6.0 (q, J = 4, 8 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.59 (s, 2 H), 7.71 (s, 1 H)	30

【0559】

【表2-41】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
125		E	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 500.19; 実測値 499.9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.30 - 1.44 (m, 4 H) 1.58 (d, J=11.37 Hz, 1 H) 1.71 (d, J=11.87 Hz, 1 H) 2.00 - 2.19 (m, 4 H) 2.20 - 2.24 (m, 2 H) 3.54 (br. s., 2 H) 3.88 (t, J=11.37 Hz, 4 H) 3.93 (s, 3 H) 4.53 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 5.85 (dd, J=11.12, 5.05 Hz, 1 H) 6.31 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H)
126		F	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 500.17; 実測値 500.3	
127		E	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 518.13; 実測値 518.3	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.16 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 1.25 - 1.50 (m, 5 H) 1.63 (br. s., 1 H) 1.72 (d, J=10.36 Hz, 1 H) 2.01 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 2.21 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 2.53 (ddd, J=7.64, 4.99, 3.03 Hz, 1 H) 2.69 - 3.05 (m, 1 H) 3.24 - 3.45 (m, 2 H) 3.69 - 3.91 (m, 3 H) 3.94 (d, J=10.61 Hz, 2 H) 5.96 - 6.08 (m, 1 H) 6.73 (dd, J=7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.97, 2.40 Hz, 1 H) 7.27 - 7.31 (m, 2 H) 7.58 - 7.81 (m, 1 H) 7.89 (dd, J=7.33, 2.02 Hz, 1 H)

【0560】

【表 2 - 4 2】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
128		E	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 532.16; 実測値 532	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.18 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H) 1.24 - 1.36 (m, 3 H) 1.36 - 1.49 (m, 3 H) 1.60 - 1.68 (m, 1 H) 1.68 - 1.78 (m, 1 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 2.18 - 2.32 (m, 1 H) 2.81 (t, <i>J</i> =4.80 Hz, 1 H) 3.28 (s, 6 H) 3.29 - 3.40 (m, 2 H) 3.84 - 3.97 (m, 2 H) 5.99 (dd, <i>J</i> =10.74, 5.18 Hz, 1 H) 6.83 (dd, <i>J</i> =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.03 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H) 7.08 (d, <i>J</i> =9.35 Hz, 1 H) 8.06 - 8.18 (m, 2 H)
129		H	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Sに対する計算値 463.99; 実測値 463.99	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.14 (m, 6H) 1.69 (m, 4H) 1.80 (m, 1H) 1.95 (m, 5H) 2.09 (m, 1H) 3.48 (m, 4H) 5.94 (m, 1H) 6.50 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1H) 6.62 (s, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.90 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1H)
130		E	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 522.08; 実測値 522	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.10 - 1.22 (m, 1 H) 1.17 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 1.40 (dd, <i>J</i> =12.38, 5.56 Hz, 3 H) 1.36 - 1.48 (m, 2 H) 1.64 (d, <i>J</i> =12.13 Hz, 1 H) 1.69 - 1.77 (m, 1 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 2.54 (dd, <i>J</i> =12.51, 3.16 Hz, 1 H) 3.32 - 3.42 (m, 3 H) 3.90 - 4.00 (m, 2 H) 6.04 (dd, <i>J</i> =9.60, 6.32 Hz, 1 H) 6.73 (dd, <i>J</i> =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.15 (d, <i>J</i> =1.77 Hz, 1 H) 7.41 (dd, <i>J</i> =8.59, 2.02 Hz, 1 H) 7.73 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 7.79 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H) 7.91 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)

【 0 5 6 1 】

【表2-43】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
131	<p>2-(4-(シクロ pentylidene)-2-オキソビ<sup>°</sup>リゾン-1(2H)-イル)-N-(6-フルオロベニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-4-イル)プロパンアミド</p>	E	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 506.11; 実測値 506	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.18 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 1.13 - 1.24 (m, 1 H) 1.31 - 1.49 (m, 5 H) 1.60 - 1.69 (m, 1 H) 1.69 - 1.79 (m, 1 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.10 - 2.23 (m, 1 H) 2.56 (dd, <i>J</i> =7.45, 4.93 Hz, 1 H) 3.30 - 3.36 (m, 3 H) 3.92 - 4.01 (m, 2 H) 6.06 (dd, <i>J</i> =9.47, 6.19 Hz, 1 H) 6.74 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.19 (t, <i>J</i> =8.21 Hz, 1 H) 7.51 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.76 (dd, <i>J</i> =8.72, 4.67 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 1 H)
132	<p>(R)-2-(4-(シクロ pentylidene)-2-オキソビ<sup>°</sup>リゾン-1(2H)-イル)-N-(5-(2-メトキシブ<sup>°</sup>ロバ<sup>°</sup>ン-2-イル)チアゾー-ル-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-4-イル)プロパンアミド</p>	E	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 510.17; 実測値 510	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 0.71 - 0.94 (m, 2 H) 1.10 - 1.80 (m, 14 H) 1.87 - 2.02 (m, 1 H) 2.17 - 2.33 (m, 1 H) 2.48 (t, <i>J</i> =4.17 Hz, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.24 - 3.41 (m, 2 H) 3.93 (d, <i>J</i> =14.40 Hz, 2 H) 6.09 (s, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.88 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)
133	<p>(S)-2-(4-(シクロ pentylidene)-2-オキソビ<sup>°</sup>リゾン-1(2H)-イル)-N-(5-(2-メトキシブ<sup>°</sup>ロバ<sup>°</sup>ン-2-イル)チアゾー-ル-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノ-4-イル)プロパンアミド</p>	E	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 510.17; 実測値 510	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 0.71 - 0.94 (m, 2 H) 1.10 - 1.80 (m, 14 H) 1.87 - 2.02 (m, 1 H) 2.17 - 2.33 (m, 1 H) 2.48 (t, <i>J</i> =4.17 Hz, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.24 - 3.41 (m, 2 H) 3.93 (d, <i>J</i> =14.40 Hz, 2 H) 6.09 (s, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i> =7.07 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.88 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)

【0562】

【表 2 - 4 4】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
134		C	$C_{22}H_{24}ClN_3O_5S_3$ に対する計算値 543.09; 実測値 543.09	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). $\delta$ ppm 1.36 (m, 2H) 1.59 (m, 3H) 2.18 (m, 1H) 2.50 (m, 4H) 3.35 (m, 2H) 3.95 (m, 2H) 4.60 (s, 2H) 4.97 (m, 1H) 6.26 (s, 1H) 6.85 (s, 1H) 7.02 (m, 1H) 7.07 (d, $J = 4$ Hz, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.34 (d, $J = 4$ Hz, 1H)
135		J	$C_{24}H_{32}ClN_3O_5S_2$ に対する計算値 543.11. 実測値 543	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). $\delta$ ppm 1.41 (m, 2H) 1.68 (m, 4H) 1.89 (m, 6H) 2.08 (m, 3H) 2.38 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.67 (s, 3H) 3.35 (m, 2H) 3.62 (m, 1H) 3.97 (m, 2H) 5.44 (m, 1H) 7.25 (s, 1H)
136		J	$C_{24}H_{32}ClN_3O_5S_2$ に対する計算値 543.11. 実測値 543	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). $\delta$ ppm 1.41 (m, 2H) 1.68 (m, 4H) 1.89 (m, 6H) 2.08 (m, 3H) 2.38 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.67 (s, 3H) 3.35 (m, 2H) 3.62 (m, 1H) 3.97 (m, 2H) 5.44 (m, 1H) 7.25 (s, 1H)

【0563】

【表 2 - 4 5】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
137		I	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S に対する計算値 436.10. 実測値 436.30	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.21 - 1.42 (m, 2 H) 1.51 - 1.73 (m, 3 H) 2.26 - 2.65 (m, 2 H) 2.37 (s, 3 H) 3.26 - 3.38 (m, 2 H) 3.90 (d, <i>J</i> =9.60 Hz, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 6.03 - 6.13 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 7.19 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H)
138		E	C <sub>26</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 546.15; 実測値 546	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.16 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H) 1.33 - 1.50 (m, 5 H) 1.61 (br. s., 1 H) 1.70 (br. s., 1 H) 1.96 (d, <i>J</i> =4.80 Hz, 1 H) 2.23 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 1 H) 2.50 (dd, <i>J</i> =12.51, 3.16 Hz, 1 H) 3.25 - 3.40 (m, 2 H) 3.94 (d, <i>J</i> =11.12 Hz, 2 H) 3.94 (br. s., 1 H) 4.08 (s, 2 H) 5.93 (t, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 6.69 (dd, <i>J</i> =7.20, 1.89 Hz, 1 H) 7.02 (t, <i>J</i> =8.46 Hz, 2 H) 7.19 (dd, <i>J</i> =8.34, 5.31 Hz, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.75 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)

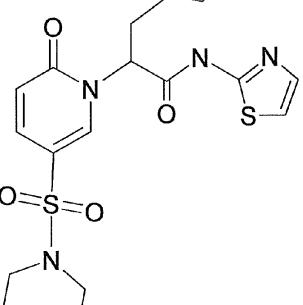
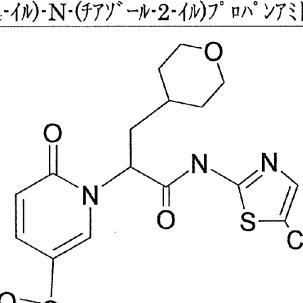
【 0 5 6 4 】

10

20

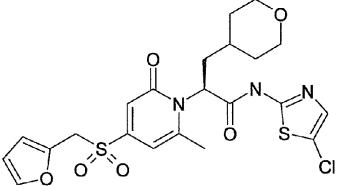
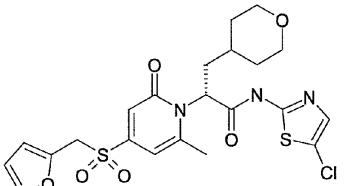
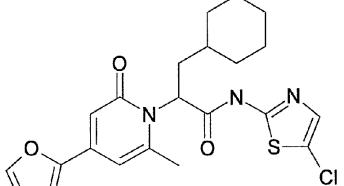
30

【表 2 - 4 6】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
139	 <p>2-(2-オキソ-5-(ピリジン-1-イルスルホニル)ヒドロキシ-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ヘン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>	J	<p><math>C_{20}H_{27}N_4O_5S_2</math>に対する計算値 467.13; 実測値 467.30</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, CHLOROFORM-<math>d</math>) <math>\delta</math> ppm 1.23 - 1.38 (m, 2 H) 1.39 - 1.51 (m, 1 H) 1.57 - 1.71 (m, 2 H) 1.83 - 1.91 (m, 4 H) 2.03 (ddd, <math>J</math>=14.21, 8.78, 5.81 Hz, 1 H) 2.18 (ddd, <math>J</math>=14.27, 7.33, 7.20 Hz, 1 H) 3.19 - 3.38 (m, 6 H) 3.82 - 3.92 (m, 2 H) 6.18 (t, <math>J</math>=7.96 Hz, 1 H) 6.82 (d, <math>J</math>=9.35 Hz, 1 H) 7.06 (d, <math>J</math>=3.54 Hz, 1 H) 7.69 (d, <math>J</math>=3.54 Hz, 1 H) 7.72 (dd, <math>J</math>=9.60, 2.53 Hz, 1 H) 8.38 (d, <math>J</math>=2.27 Hz, 1 H)</p>
140	 <p>N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-5-(ピリジン-1-イルスルホニル)ヒドロキシ-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ヘン-4-イル)プロパンアミド</p>	J	<p><math>C_{20}H_{26}ClN_4O_5S_2</math>に対する計算値 501.10; 実測値 501.30</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, CHLOROFORM-<math>d</math>) <math>\delta</math> ppm 1.26 - 1.39 (m, 2 H) 1.40 - 1.49 (m, 1 H) 1.64 (d, <math>J</math>=12.13 Hz, 2 H) 1.88 (d, <math>J</math>=13.39 Hz, 4 H) 1.96 - 2.07 (m, 1 H) 2.12 - 2.26 (m, 1 H) 3.15 - 3.43 (m, 6 H) 3.75 - 4.01 (m, 2 H) 6.07 - 6.27 (m, 1 H) 6.91 (d, <math>J</math>=9.60 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.75 (dd, <math>J</math>=9.47, 2.40 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H)</p>

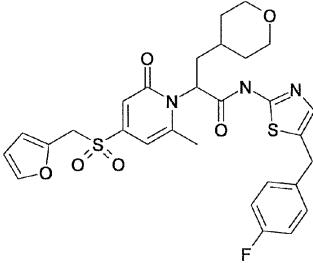
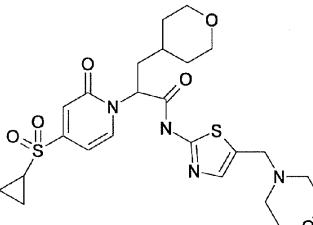
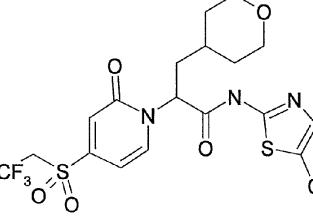
( 0 5 6 5 )

【表 2 - 4 7】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
141		C	$C_{22}H_{24}ClN_3O_6S_2$ に対する計算値 527; 実測値 527	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1.27 - 1.44 (m, 2 H) 1.44 - 1.55 (m, 1 H) 1.63 (br. s., 3 H) 2.38 - 2.60 (m, 4 H) 3.26 - 3.41 (m, $J=11.81$ , 11.81, 7.07, 1.89 Hz, 2 H) 3.90 - 4.02 (m, 2 H) 4.48 (s, 2 H) 4.84 - 5.03 (m, 1 H) 6.27 (br. s., 1 H) 6.41 (dd, $J=3.28$ , 1.77 Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.40 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H)
142		C	$C_{22}H_{24}ClN_3O_6S_2$ に対する計算値 527; 実測値 527	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1.27 - 1.44 (m, 2 H) 1.44 - 1.55 (m, 1 H) 1.63 (br. s., 3 H) 2.38 - 2.60 (m, 4 H) 3.26 - 3.41 (m, $J=11.81$ , 11.81, 7.07, 1.89 Hz, 2 H) 3.90 - 4.02 (m, 2 H) 4.48 (s, 2 H) 4.84 - 5.03 (m, 1 H) 6.27 (br. s., 1 H) 6.41 (dd, $J=3.28$ , 1.77 Hz, 1 H) 6.49 (d, $J=3.28$ Hz, 1 H) 6.89 (s, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.40 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H)
143		F	$C_{21}H_{23}ClN_4O_6S$ に対する計算値 447.12; 実測値 447.10	$^1H$ NMR (400 MHz, d-DMSO) $\delta$ 0.87-0.97 (m, 2 H), 1.1-1.22 (m, 5 H), 1.53-1.81 (m, 6 H), 1.98-2.11 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 6.71 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.51 (s, 3 H), 8.36 (s, 1 H),

【0566】

【表2-48】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
144		C	$C_{29}H_{30}FN_3O_6S_2$ に対する計算値 600; 実測値 600	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) $\delta$ ppm 1.23 - 1.43 (m, 2 H) 1.45 - 1.80 (m, 4 H) 2.33 - 2.61 (m, 4 H) 3.27 - 3.40 (m, 2 H) 3.94 (dd, $J$ =11.49, 3.66 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 4.80 - 4.97 (m, 1 H) 6.25 (br. s., 1 H) 6.37 - 6.43 (m, 1 H) 6.48 (d, $J$ =3.28 Hz, 1 H) 6.87 (br. s., 1 H) 6.94 - 7.04 (m, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H)
145		E	$C_{24}H_{33}N_4O_6S_2$ に対する計算値 537.18; 実測値 537	$^1H$ NMR (400 MHz, MeOD) $\delta$ ppm 1.20 (d, $J$ =7.83 Hz, 1 H) 1.27 - 1.50 (m, 5 H) 1.58 - 1.78 (m, 2 H) 2.13 (t, $J$ =6.57 Hz, 1 H) 2.74 (dd, $J$ =12.63, 3.03 Hz, 1 H) 3.17 - 3.42 (m, 4 H) 3.33 (d, $J$ =1.77 Hz, 6 H) 3.79 - 4.03 (m, 5 H) 4.53 (s, 2 H) 6.00 (dd, $J$ =9.35, 6.32 Hz, 1 H) 6.81 (dd, $J$ =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.05 (d, $J$ =1.77 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 8.05 (d, $J$ =7.33 Hz, 1 H)
146		E	$C_{18}H_{20}ClF_3N_3O_5S_2$ に対する計算値 514.04; 実測値 514.1	$^1H$ NMR (400 MHz, d-CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm 1.36 (d, $J$ =15.92 Hz, 2 H) 1.55 - 1.74 (m, 4 H) 1.93 (d, $J$ =6.32 Hz, 1 H) 2.21 (d, $J$ =6.57 Hz, 1 H) 3.24 - 3.37 (m, 3 H) 3.88 - 3.96 (m, 2 H) 6.19 - 6.29 (m, 1 H) 6.76 (d, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.07 (d, $J$ =7.33 Hz, 1 H)

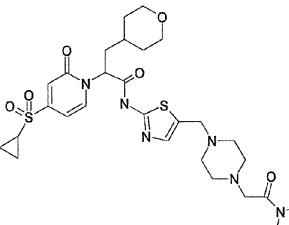
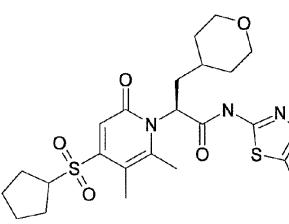
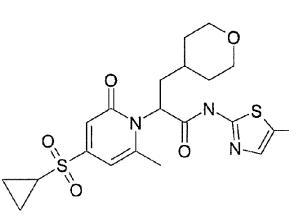
【0567】

【表 2 - 4 9】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
147	<p>2-(4-(シクロプロピルメチル)-2-オキソビリジン-1(2H)-イル)-N-(5-((4-メチルフェニル)メチル)チアゾール-2-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ビラン-4-イル)フロバンソアミド</p>	E	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 550.21; 実測値 550	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.21 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 2 H) 1.38 (d, <i>J</i> =4.80 Hz, 4 H) 1.36 (br. s., 1 H) 1.57 - 1.78 (m, 2 H) 2.05 (br. s., 1 H) 2.11 (br. s., 1 H) 2.50 - 2.60 (m, 3H) 2.79 - 2.97 (m, 4 H) 3.26 - 3.42 (m, 6 H) 3.81 (s, 2 H) 3.95 (d, <i>J</i> =11.62 Hz, 2 H) 4.51 (br. s., 2 H) 6.01 (dd, <i>J</i> =9.73, 5.94 Hz, 1 H) 6.75 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.96 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)
148	<p>(R)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル)ビリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ビラン-4-イル)フロバンソアミド</p>	E	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 514.04; 実測値 514.1	20
149	<p>(S)-N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(2-オキソ-4-(2,2,2-トリフルオロエチルスルホニル)ビリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ビラン-4-イル)フロバンソアミド</p>	E	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 514.04; 実測値 514.1	30

【0568】

【表 2 - 50】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
150		E	C <sub>28</sub> H <sub>41</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 621.25; 実測値 621	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.19 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H) 1.39 (dd, <i>J</i> =10.23, 7.45 Hz, 3 H) 1.27 - 1.50 (m, 2 H) 1.65 (d, <i>J</i> =9.85 Hz, 1 H) 1.72 (d, <i>J</i> =10.11 Hz, 1 H) 1.84 - 2.08 (m, 1 H) 2.08 - 2.31 (m, 1 H) 2.58 (dd, <i>J</i> =12.63, 3.28 Hz, 1 H) 2.98 (d, <i>J</i> =5.31 Hz, 6 H) 3.01 - 3.09 (m, 4 H) 3.28 - 3.42 (m, 6 H) 3.87 - 4.00 (m, 4 H) 4.04 (s, 2 H) 4.09 - 4.23 (m, 1 H) 6.00 (dd, <i>J</i> =9.47, 6.19 Hz, 1 H) 6.74 (dd, <i>J</i> =7.33, 2.02 Hz, 1 H) 7.12 (d, <i>J</i> =2.02 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =7.33 Hz, 1 H)
151		J	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 512.16; 実測値 512.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d-CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.32 - 1.45 (m, 2 H), 1.64 - 2.04 (m, 12 H), 2.12 - 2.20 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 5.67 (dd, <i>J</i> =4, 8 Hz, 1 H), 7.04 (d, <i>J</i> =3 Hz, 1 H), 7.33 (s, 1 H)
152		C	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 470.11; 実測値 470	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.17 (dd, <i>J</i> =7.83, 2.02 Hz, 2 H) 1.35 - 1.48 (m, 4 H) 1.53 - 1.78 (m, 3 H) 2.45 - 2.57 (m, 4 H) 2.58 - 2.69 (m, 1 H) 3.32 - 3.47 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.96 (dd, <i>J</i> =11.49, 2.40 Hz, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.00 (d, <i>J</i> =2.53 Hz, 1 H)

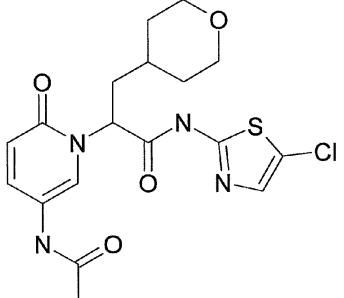
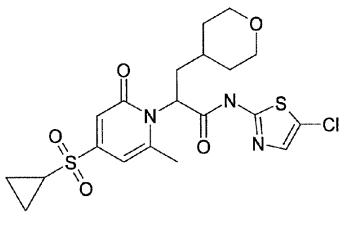
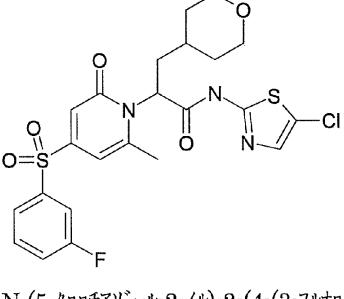
【0569】

【表2-51】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
153		J	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 512.16; 実測値 512.10	
154		G	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 469.13; 実測値 469.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.04-1.80 (m, 15 H), 2.39 (s, 3 H), 2.46 (m, 1 H), 2.61 (m, 1 H), 4.85 (bs, 1 H), 5.90 bs, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 7.02 (d, J=3 Hz, 1 H)
155		G	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 469.13; 実測値 469.10	

【0570】

【表2-52】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
156		E	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S に対する計算値 425.10; 実測値 424.91	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.31 - 1.40 (m, 3 H) 1.71 (dd, 2 H) 1.99 - 2.24 (m, 5 H) 3.24 - 3.46 (m, 2 H) 3.85 - 4.01 (m, 2 H) 5.91 (dd, J=10.36, 5.31 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.54 (dd, J=9.60, 2.27 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=2.02 Hz, 1 H)
157		C	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 486.08; 実測値 486	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.10 - 1.22 (m, 2 H) 1.29 - 1.46 (m, 4 H) 1.59 - 1.88 (m, 2 H) 2.36 - 2.61 (m, 4 H) 2.66 (d, J=3.79 Hz, 1 H) 3.40 (td, J=11.24, 5.81 Hz, 2 H) 3.97 (d, J=11.12 Hz, 5 H) 6.53 (br. s., 1 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.24 (s, 1 H)
158		C	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 540.08; 実測値 540	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.34 (t, J=12.51 Hz, 2 H) 1.67 (br. s., 4 H) 2.50 (s, 3 H) 2.72 (br. s., 1 H) 3.29 - 3.44 (m, 3 H) 3.95 (br. s., 2 H) 6.50 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.38 (td, J=8.21, 2.27 Hz, 1 H) 7.57 (td, J=7.96, 5.31 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=7.83 Hz, 1 H)

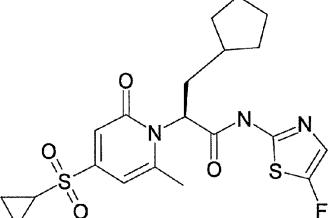
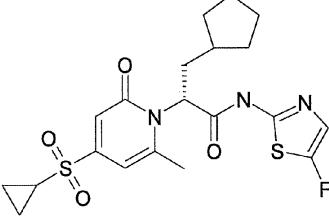
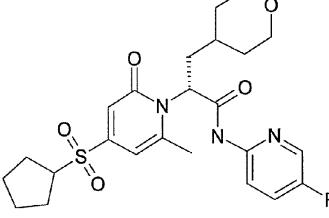
【0571】

【表2-53】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
159		C	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 524.10; 実測値 524	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.34 (br. s., 2 H) 1.63 (d, <i>J</i> =11.87 Hz, 4 H) 2.47 (br. s., 2 H) 2.61 (br. s., 1 H) 3.32 - 3.43 (m, 4 H) 3.95 (d, <i>J</i> =11.12 Hz, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.47 (m, 3 H) 7.53 - 7.73 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H)
160		L	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> に対する計算値 577.15; 実測値 577	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.03 (m, 2H) 1.24 (m, 3H) 1.40 (m, 1H) 1.73 (m, 5H) 1.89 (m, 1H) 2.27 (m, 2H) 2.52 (m, 3H) 2.60 (s, 3H) 3.22 (m, 4H) 3.61 (m, 1H) 5.32 (m, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.29 (s, 1H)
161		L	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> に対する計算値 560.70; 実測値 5607.06(s, 1H)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.03 (m, 2H) 1.24 (m, 3H) 1.43 (m, 1H) 1.72 (m, 5H) 1.90 (m, 1H) 2.29 (m, 2H) 2.50 9m, 3H) 2.60 (s, 3H) 3.22 (m, 4H) 3.61 (m, 1H) 5.31 (m, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.06(s, 1H)

【0572】

【表 2 - 5 4】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
162		D	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 454.12; 実測値 454.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.07-1.80 (m, 14 H), 2.45 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 4.89 (bs, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 4 Hz, 1 H)	10
163		D	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 454.12; 実測値 454.10		20
164		D	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 492.19; 実測値 492.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d-CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26-2.14 (m, 14 H), 2.54 (s, 3 H), 2.55 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 3.95 (m, 2 H), 4.90 (bs, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.17 (m, 1 H)	30

【0573】

【表 2 - 5 5】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
165		D	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 492.19; 実測値 492.10	10
166		D	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 508.16; 実測値 508.10	20
167		D	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 508.16; 実測値 508.10	30

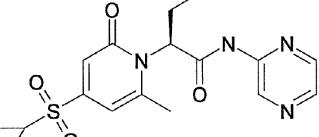
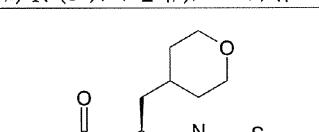
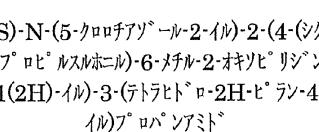
【0574】

【表 2 - 5 6】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
168		D	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 540.08; 実測値 540.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d-CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.10-1.68 (m, 7 H), 2.49 (s, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 4.90 (bs, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.68 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.01 (d, J = 8 Hz, 1 H)
169		D	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 540.08; 実測値 540.0	
170		D	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S に対する計算値 431.17; 実測値 431.10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.12-1.17 (m, 4 H), 1.35-1.78 (m, 11 H), 2.49 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 4.90 (bs, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 8.27 (t, J = 4 Hz, 1 H), 8.36 (d, J = 4 Hz, 1 H), 9.48 (s, 1 H)

【0575】

【表 2 - 5 7】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
171	 <p>(S)-3-циклопентил-2-(4-(циклогексил-2-октил)пиридин-1(2H)-イル)-N-(тетрагидро-2-ил)プロパンамид</p>	D	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S に対する計算値 431.17; 実測値 431.10	
172	 <p>(S)-N-(5-クロロアゾール-2-イル)-2-(4-(циклогексил-2-октил)пиридин-1(2H)-イル)-3-(тетрагидро-2H-тетрагидро-4-イル)プロパンамид</p>	K	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 486.08; 実測値 486	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.10 - 1.22 (m, 2 H) 1.29 - 1.46 (m, 4 H) 1.59 - 1.88 (m, 2 H) 2.36 - 2.61 (m, 4 H) 2.66 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 3.40 (td, <i>J</i> =11.24, 5.81 Hz, 2 H) 3.97 (d, <i>J</i> =11.12 Hz, 5 H) 6.53 (br. s., 1 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.24 (s, 1 H)
173	 <p>(R)-N-(5-クロロアゾール-2-イル)-2-(4-(циклогексил-2-октил)пиридин-1(2H)-イル)-3-(тетрагидро-2H-тетрагидро-4-イル)プロパンамид</p>	K	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 486.08; 実測値 486	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.10 - 1.22 (m, 2 H) 1.29 - 1.46 (m, 4 H) 1.59 - 1.88 (m, 2 H) 2.36 - 2.61 (m, 4 H) 2.66 (d, <i>J</i> =3.79 Hz, 1 H) 3.40 (td, <i>J</i> =11.24, 5.81 Hz, 2 H) 3.97 (d, <i>J</i> =11.12 Hz, 5 H) 6.53 (br. s., 1 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.24 (s, 1 H)

【 0 5 7 6 】

【表 2 - 5 8】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
174	<p>N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘンソチル-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ヒュラン-4-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド</p>	L	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 515.06; 実測値 515	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.04 (m, 1H) 1.28 (m, 1H) 1.59 (m, 5H) 1.84 (m, 6H) 2.12 (m, 1H) 2.60 (m, 4H) 3.41 (m, 2H) 3.54 (m, 1H) 4.03 (m, 2H) 5.29 (m, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.82 (s, 1H) 7.29 (s, 1H)
175	<p>3-シクロヘンソチル-N-(5-フルオロチアゾール-2-イル)-2-(6-メチル-2-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ヒュラン-4-イルスルホニル)ピリジン-1(2H)-イル)プロパンアミド</p>	L	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 498.61; 実測値 498	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.02 (m, 1H) 1.26 (m, 1H) 1.58 (m, 5H) 1.83 (m, 6H) 2.11 (m, 1H) 2.56 (m, 4H) 3.40 (t, J=12, 8 Hz, 2H) 3.52 (m, 1H) 4.01 (m, 2H) 5.28 (m, 1H) 6.67 (s, 1H) 6.81 (s, 1H) 7.05 (s, 1H)
176	<p>2-(4-(シクロヘンソチルスルホニル)-6-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)-N-(1-メチル-1H-ヒュラン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ヒュラン-4-イル)プロパンアミド</p>	D	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 477.21; 実測値 477.20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, d <sub>6</sub> -CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26-1.43 (m, 2 H), 1.62-2.13 (m, 13 H), 2.54 (s, 3 H), 2.76 (m, 1 H), 3.39 (m, 2 H), 3.44 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.98 (m, 2 H), 4.80 (bs, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.36 (d, J=4 Hz, 1 H)

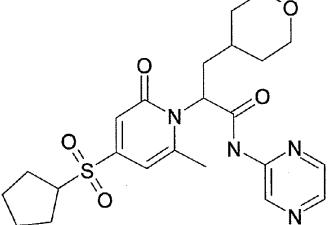
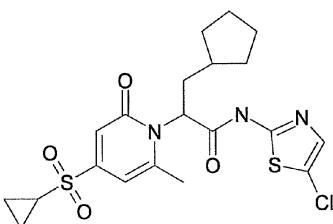
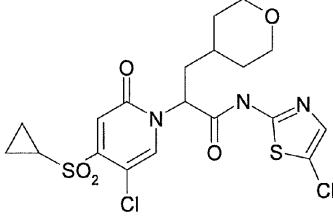
10

20

30

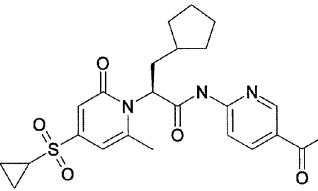
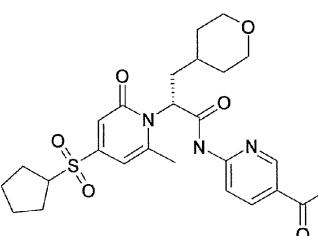
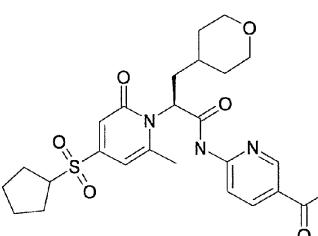
【0577】

【表 2 - 5 9】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
177		D	$C_{23}H_{30}N_4O_5S$ に対する計算値 475.19; 実測値 475.10	$^1H$ NMR (400 MHz, d-CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.26-2.12 (m, 14 H), 2.60 (s, 3 H), 2.76 (m, 1 H), 3.44 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 4.06 (s, 2 H), 4.95 (bs, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H)	10
178		D	$C_{20}H_{24}ClN_3O_4S_2$ に対する計算値 470.09; 実測値 470.0	$^1H$ NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.09-2.15 (m, 14 H), 2.46 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 4.95 (bs, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H)	20
179		H	$C_{19}H_{21}Cl_2N_3O_5S_2$ に対する計算値 507.43; 実測値 507	$^1H$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). δ ppm 1.21 (m, 3H) 1.43 (m, 4H) 1.69 (d, J = 12 Hz, 2H) 1.93 (m, 1H) 2.21 (m, 1H) 2.96 (m, 1H) 3.33 (m, 2H) 3.92 (m, 2H) 6.21 (t, J = 4, 8 Hz, 1H) 7.37 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.04 (s, 1H)	30

【0578】

【表 2 - 60】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
180		D	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S に対する計算値 473.18; 実測値 473.10		10
181		D	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S に対する計算値 517.20; 実測値 517.20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 1.20-2.09 (m, 14 H), 2.56 (s, 3 H), 2.59 (m, 1 H), 3.36 (m, 2 H), 3.50 (m, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 4.95 (bs, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.57 (d, J = 4 Hz, 1 H)	20
182		D	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S に対する計算値 517.20; 実測値 517.20		30

【0579】

【表 2 - 6 1】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
183		D	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 470.09; 実測値 470.0		10
184		D	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 470.09; 実測値 470.0		20
185		H	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 535.48; 実測値 535	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). δ ppm 1.39 (m, 3H) 1.86 (m, 10H) 2.22 ((m, 2H) 3.33 (m, 2H) 3.95 (m, 3H) 6.22 (t, J = 4, 8 Hz, 1H) 7.37 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.16 (s, 1H)	30

【0580】

【表2-62】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
186		H	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> ClFN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 519.02; 実測値 519	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). δ ppm 1.39 (m, 5H) 1.69 (m, 3H) 1.95 (m, 5H) 2.19 (m, 2H) 3.39 (m, 2H) 4.00 (m, 3H) 5.94 (t, J = 8, 8 Hz, 1H) 7.14 (d, J = 4 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.80 (s, 1H)	10
187		L	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> に対する計算値 577.15; 実測値 577	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.03 (m, 2H) 1.24 (3H) 1.40 (m, 1H) 1.73 (m, 5H) 1.89 (m, 1H) 2.27 (m, 2H) 2.52 (m, 3H) 2.60 (s, 3H) 3.22 (m, 4H) 3.61 (m, 1H) 5.32 (m, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.29 (s, 1H)	20
188		L	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub> に対する計算値 577.15; 実測値 577	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.03 (m, 2H) 1.24 (3H) 1.40 (m, 1H) 1.73 (m, 5H) 1.89 (m, 1H) 2.27 (m, 2H) 2.52 (m, 3H) 2.60 (s, 3H) 3.22 (m, 4H) 3.61 (m, 1H) 5.32 (m, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 7.29 (s, 1H)	30

【0581】

【表2-63】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
189		K	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 524.10; 実測値 524	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.34 (br. s., 2 H) 1.63 (d, <i>J</i> =11.87 Hz, 4 H) 2.47 (br. s., 2 H) 2.61 (br. s., 1H) 3.32 - 3.43 (m, 4 H) 3.95 (d, <i>J</i> =11.12 Hz, 2 H) 6.47 (s, 1H) 6.98 (br. s., 1H) 7.34 - 7.47 (m, 3 H) 7.53 - 7.73 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1H)
190		K	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 524.10; 実測値 524	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.34 (br. s., 2 H) 1.63 (d, <i>J</i> =11.87 Hz, 4 H) 2.47 (br. s., 2 H) 2.61 (br. s., 1H) 3.32 - 3.43 (m, 4 H) 3.95 (d, <i>J</i> =11.12 Hz, 2 H) 6.47 (s, 1H) 6.98 (br. s., 1H) 7.34 - 7.47 (m, 3 H) 7.53 - 7.73 (m, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1H)
191		L	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 515.06; 実測値 515	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.04 (m, 1H) 1.28 (m, 1H) 1.59 (m, 5H) 1.84 (m, 6H) 2.12 (m, 1H) 2.60 (m, 4H) 3.41 (m, 2H) 3.54 (m, 1H) 4.03 (m, 2H) 5.29 (m, 1H) 6.69 (s, 1H) 6.82 (s, 1H) 7.29 (s, 1H)

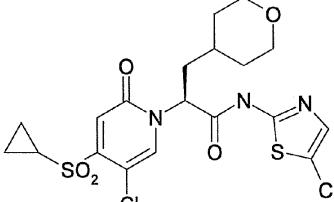
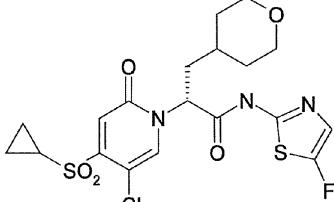
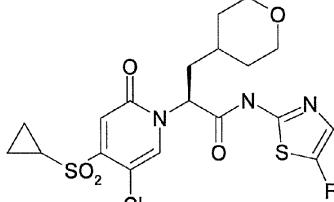
【0582】

【表 2 - 6 4】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
192		L	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 515.06; 実測値 515		10
193		L	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 498.61; 実測値 498	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD). δ ppm 1.02 (m, 1H) 1.26 (m, 1H) 1.58 (m, 5H) 1.83 (m, 6H) 2.11 (m, 1H) 2.56 (m, 4H) 3.40 (t, J = 12, 8 Hz, 2H) 3.52 (m, 1H) 4.01 (m, 2H) 5.28 (m, 1H) 6.67 (s, 1H) 6.81 (s, 1H) 7.05 (s, 1H)	
194		L	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 498.61; 実測値 498		20
195		H	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 507.43; 実測値 507		30

【0583】

【表 2 - 6 5】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ	
196	 (S)-2-(5-クロロ-4-(シクロペニチルメチルスルホニル)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-N-(5-クロロメチルスルホニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノン-4-イル)メチルアミド	H	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 507.43; 実測値 507	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). δ ppm 1.21 (m, 3H) 1.43 (m, 4H) 1.69 (d, J = 12 Hz, 2H) 1.93 (m, 1H) 2.21 (m, 1H) 2.96 (m, 1H) 3.33 (m, 2H) 3.92 (m, 2H) 6.21 (t, J = 4, 8 Hz, 1H) 7.37 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.04 (s, 1H)	10
197	 (R)-2-(5-クロロ-4-(シクロペニチルメチルスルホニル)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロメチルスルホニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノン-4-イル)メチルアミド	H	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClF <sub>1</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 489.97; 実測値 490.0		20
198	 (S)-2-(5-クロロ-4-(シクロペニチルメチルスルホニル)-2-オキソピリミジン-1(2H)-イル)-N-(5-フルオロメチルスルホニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラノン-4-イル)メチルアミド	H	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClF <sub>1</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> に対する計算値 489.97; 実測値 490.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d). δ ppm 1.21 (m, 3H) 1.39 (m, 4H) 1.69 (d, J = 12 Hz, 2H) 1.92 (m, 1H) 2.20 (m, 1H) 2.96 (m, 1H) 3.33 (m, 2H) 3.92 (m, 2H) 6.18 (t, J = 8, 4 Hz, 1H) 7.13 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 8.02 (s, 1H)	30

【0584】

【表 2 - 6 6】

実施例	構造	方法	LCMS ([M+H])	NMR データ
199	<p>3-シクロヘキシル-2-(1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>	J	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S に対する計算値 382.15; 実測値 282.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 0.82 - 1.00 (m, 2 H) 1.01 - 1.14 (m, 3 H) 1.50 - 1.64 (m, 1 H) 1.69 (d, <i>J</i> =12.63 Hz, 1 H) 1.77 (d, <i>J</i> =12.63 Hz, 1 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 2.14 (ddd, <i>J</i> =14.21, 7.58, 7.26 Hz, 1 H) 6.15 (t, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 6.63 (d, <i>J</i> =8.59 Hz, 1 H) 7.02 (d, <i>J</i> =5.56 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.67 (t, <i>J</i> =7.45 Hz, 1 H) 7.75 (d, <i>J</i> =4.29 Hz, 1 H) 8.48 (d, <i>J</i> =8.08 Hz, 1 H) 11.89 (br. s., 1 H)
200	<p>2-(2-オキソ-1,6-ナフチリジン-1(2H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ビラン-4-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>	J	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S に対する計算値 385.13; 実測値 385.26	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ ppm 1.34 (td, <i>J</i> =12.38, 4.29 Hz, 2 H) 1.59 - 1.70 (m, 2 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 1.87 - 1.93 (m, 1 H) 2.03 - 2.16 (m, 1 H) 3.21 - 3.39 (m, 4 H) 5.77 (dd, <i>J</i> =9.60, 3.79 Hz, 1 H) 6.93 (d, <i>J</i> =3.54 Hz, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.88 (d, <i>J</i> =6.82 Hz, 1 H) 8.38 - 8.51 (m, 2 H) 9.32 (s, 1 H)

## 【0585】

30

## 生物学的試験

グルコキナーゼアクチベーターとしての化合物の活性は、インビトロ、インビボ又は細胞株でアッセイすることができる。以下に、酵素学的グルコキナーゼ活性のアッセイを提供する。

## 【0586】

精製されたグルコキナーゼは、以下のようにして取得してもよい。ヒト酵素の全長配列の12~465残基をコードするDNAをPCRで増幅し、pFLAG-CTC (Sigma) のHindIII及びEcoRI部位にクローニングしてもよい。配列番号1は、グルコキナーゼの12~465残基に対応する。

## 【0587】

40

組み換えグルコキナーゼタンパク質の発現は、(pFLAG-CTC) プラスミドを組み込んでいるDH10b-T1r大腸菌細胞を、LB培地において形質転換及び増殖させることによって行ってもよい。この系におけるタンパク質の発現は、IPTGを培地に加えることによって誘導することができる。

## 【0588】

組み換えタンパク質は、Sepharose Q Fast Flow樹脂 (Pharmacia) に通過させることによって細胞抽出物から単離してもよい。この部分的に精製されたGK抽出物は、次いでPoros HQ10 (Applied Biosystems) に2番目に通過させることによって、さらに精製してもよい。GKの純度は、変性SDS-PAGEゲルで決定してもよい。精製したGKは、次いで最終濃度20.0 mg/mlに濃縮してもよい。液体窒素の中で瞬間冷凍した後、当

50

該タンパク質は、25 mM TRIS-HCl pH 7.6、50 mM NaCl、及び0.5 mM TCEPを含有する緩衝液の中で-78にて保存することができる。

#### 【0589】

当業者によって容易に理解され得るように、様々な他の発現システム及び宿主もグルコキナーゼの発現に適していることに留意すべきである。

#### 【0590】

化合物のGKの活性化特性は、黒色の384ウェルプレートの形式を用いて以下の反応条件下で決定してもよい：25 mM HEPES pH 7.2、25 mM NaCl、10 mM MgCl<sub>2</sub>、0.01% Brij 35、1 mM DTT、5 μM ATP、5 mM グルコース、2% DMSO。ATPの消費量は、等量のルシフェラーゼ試薬（ルシフェラーゼ+甲虫ルシフェリン--Promega社製KinaseGlo Luminescent Kinase Assayキット）を加えることによって、定量的に決定してもよい。発光強度はLJL Biosystems社製Analyst HTを用いることによって測定してもよい。10

#### 【0591】

そのアッセイ反応は以下のようにして開始してもよい：4 μlの基質混合物（12.5 μM ATP及び12.5 mM グルコース）をプレートの各ウェルに加え、次いで10%DMSOを含有する2 μlのアクチベーター（各アクチベーターについて11データ点を得るために2倍連続希釈）を加えた。4 μLの1.25 nM GK溶液を加えて反応を開始させてもよい。次いで反応混合物を室温で60分間インキュベートしてもよく、10 μLのルシフェラーゼ試薬を加えることによって停止及び進行させてもよい。得られた反応混合物の発光強度は、室温で10分間インキュベートした後で測定してもよい。20 発光強度はLJL Biosystems社製Analyst HTを用いて測定してもよい。

#### 【0592】

pK<sub>act</sub> 値は、化合物濃度及び発光強度を標準の阻害／活性化の式に当てはめた非線形曲線によって計算してもよい。K<sub>act</sub> は、飽和アクチベーター濃度を用いて観察されるGK活性の最大の増加の50%を示す濃度である。

#### 【0593】

本発明の選定した化合物のpK<sub>act</sub> 値を表2に示す。

表2：例示された化合物のGKに対するpK<sub>act</sub> 及び%ACT<sub>max</sub>

#### 【0594】

30

【表3-1】

実施例	pK <sub>act</sub>	
1	< 4.8	
2	< 4.8	
3	4.8 - 5.8	
4	4.8 - 5.8	
5	> 5.8	
6	> 5.8	
7	< 4.8	
8	> 5.8	10
9	< 4.8	
10	< 4.8	
11	> 5.8	
12	4.8 - 5.8	
13	> 5.8	
14	> 5.8	
15	< 4.8	
16	4.8 - 5.8	
17	< 4.8	
18	4.8 - 5.8	
19	4.8 - 5.8	
20	< 4.8	20
21	< 4.8	
22	< 4.8	
23	4.8 - 5.8	
24	< 4.8	
25	> 5.8	
26	< 4.8	
27	< 4.8	
28	< 4.8	
29	< 4.8	
30	> 5.8	
31	< 4.8	
32	> 5.8	30
33	4.8 - 5.8	
34	> 5.8	
35	> 5.8	
36	< 4.8	
37	4.8 - 5.8	
38	> 5.8	
39	< 4.8	
40	> 5.8	
41	< 4.8	
42	> 5.8	
43	4.8 - 5.8	
45	> 5.8	40
46	> 5.8	

【0595】

【表3-2】

実施例	pK <sub>act</sub>	
47	< 4.8	
48	4.8 - 5.8	
49	> 5.8	
50	> 5.8	
51	< 4.8	
52	4.8 - 5.8	
53	< 4.8	
54	> 5.8	10
55	4.8 - 5.8	
56	< 4.8	
57	4.8 - 5.8	
58	< 4.8	
59	> 5.8	
60	> 5.8	
61	< 4.8	
62	4.8 - 5.8	
63	< 4.8	
64	4.8 - 5.8	
65	< 4.8	
66	< 4.8	20
67	< 4.8	
68	> 5.8	
69	< 4.8	
71	< 4.8	
72	4.8 - 5.8	
73	< 4.8	
74	4.8 - 5.8	
75	4.8 - 5.8	
76	> 5.8	
77	> 5.8	
78	4.8 - 5.8	
79	< 4.8	30
80	4.8 - 5.8	
81	> 5.8	
82	> 5.8	
83	> 5.8	
84	< 4.8	
85	> 5.8	
87	< 4.8	
88	4.8 - 5.8	
89	> 5.8	
90	< 4.8	
91	< 4.8	
92	< 4.8	40
93	< 4.8	
95	4.8 - 5.8	

【0596】

【表3-3】

実施例	pK <sub>act</sub>	
96	< 4.8	
97	< 4.8	
98	4.8 - 5.8	
99	< 4.8	
100	4.8 - 5.8	10
101	< 4.8	
102	< 4.8	
103	< 4.8	
104	< 4.8	
105	< 4.8	
106	< 4.8	
107	< 4.8	
108	< 4.8	
109	< 4.8	
110	< 4.8	
111	< 4.8	
112	< 4.8	
113	< 4.8	
114	4.8 - 5.8	20
115	< 4.8	
117	< 4.8	
118	> 5.8	
119	4.8 - 5.8	
120	< 4.8	
121	4.8 - 5.8	
122	4.8 - 5.8	
123	> 5.8	
124	< 4.8	
125	< 4.8	
126	< 4.8	
127	4.8 - 5.8	30
128	> 5.8	
129	4.8 - 5.8	
130	4.8 - 5.8	
131	4.8 - 5.8	
132	4.8 - 5.8	
133	4.8 - 5.8	
134	> 5.8	
135	> 5.8	
136	4.8 - 5.8	
137	< 4.8	
138	4.8 - 5.8	
139	4.8 - 5.8	40
140	4.8 - 5.8	
141	> 5.8	
142	< 4.8	

【0597】

【表3-4】

実施例	pK <sub>act</sub>	
143	4.8 - 5.8	
144	4.8 - 5.8	
145	< 4.8	
146	< 4.8	
147	< 4.8	
148	< 4.8	
149	4.8 - 5.8	10
150	< 4.8	
151	> 5.8	
153	> 5.8	
154	4.8 - 5.8	
155	4.8 - 5.8	
156	< 4.8	
157	4.8 - 5.8	
158	> 5.8	
159	4.8 - 5.8	
160	4.8 - 5.8	
161	4.8 - 5.8	
162	> 5.8	20
163	< 4.8	
164	< 4.8	
165	4.8 - 5.8	
166	> 5.8	
167	< 4.8	
168	> 5.8	
169	< 4.8	
170	< 4.8	
171	4.8 - 5.8	
172	> 5.8	
173	< 4.8	
174	4.8 - 5.8	30
175	4.8 - 5.8	
176	< 4.8	
177	< 4.8	
178	> 5.8	
179	4.8 - 5.8	
180	4.8 - 5.8	
181	< 4.8	
182	4.8 - 5.8	
183	> 5.8	
185	4.8 - 5.8	
186	4.8 - 5.8	
187	4.8 - 5.8	40
188	< 4.8	
189	4.8 - 5.8	
190	< 4.8	

【0598】

【表3-5】

実施例	pK <sub>act</sub>
191	4.8 - 5.8
192	< 4.8
193	4.8 - 5.8
194	< 4.8
195	< 4.8
196	4.8 - 5.8
197	< 4.8
198	4.8 - 5.8

10

【0599】

本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明の化合物、組成物、キット、及び方法において、様々な改良及び変形がされ得ることは、当業者には明らかであろう。このように、もしこの発明の改良及び変形が添付の特許請求の範囲及びその同等物の範囲内にあるのであれば、本発明はそれらに及ぶことを意味する。

【図1】

【配列番号】

```
MKLMLAATLVEQILAEFQLQEEDLKKVMRRMQUEMDRGIRLETHEEASVKMLPTYVRSTPE
GSEVGDFPLSLDLGGTNFRVMLVKVGEGEEGQWSVTKHQMYSIPEADMTGTAEMLFDYIS
ECISDFLDKHQMKHKLPLGFTSFVPRHEIDIKGILLNWTKGFKASGAEGNNVVGLLRD
AIKRRGDPEMDVAVAMNDTVATMISCYYEDHQCEVGMIVGTGCNACYMEEMQNVELVEGD
EGRMCVNTEWGAFGDSGELDEFLLLEYDRLVDESSANPQQLYEKLIIGGYMGELVRLVLL
RIVDENNLFHGEASEQLETRGAFETTRFSQVESDTGDRKQIYNILSTLGLRSTTDCDIV
RRACESVSTRAAHMCSAGLAGVINRMRESRSEDVMRIITVGVDGSVYKLHPSFKERFHASV
RRLTPSCEITFIESEEGSGRGAALVSAVACKKACMLGQ
```

【配列表】

0005419706000001.app

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/444 (2006.01)	A 61K 31/444
C 07D 405/14 (2006.01)	C 07D 405/14
A 61K 31/497 (2006.01)	A 61K 31/497
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377
C 07D 495/04 (2006.01)	C 07D 495/04 105A
A 61K 31/4365 (2006.01)	A 61K 31/4365
A 61K 31/496 (2006.01)	A 61K 31/496
C 07D 471/04 (2006.01)	C 07D 471/04 113
A 61K 31/4375 (2006.01)	A 61K 31/4375
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 43/00 111
A 61P 3/10 (2006.01)	A 61P 3/10
A 61P 3/06 (2006.01)	A 61P 3/06
A 61P 3/04 (2006.01)	A 61P 3/04
A 61P 5/50 (2006.01)	A 61P 5/50
A 61P 15/08 (2006.01)	A 61P 15/08
A 61P 9/00 (2006.01)	A 61P 9/00
C 12N 9/12 (2006.01)	C 12N 9/12
C 12N 15/09 (2006.01)	C 12N 15/09 A

- (74)代理人 100122688  
弁理士 山本 健二
- (74)代理人 100117743  
弁理士 村田 美由紀
- (72)発明者 チェルヴアラス、ザカリア  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92129、サンディエゴ、ロアン ロード 7813
- (72)発明者 フエン、ジュン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92009、カールズバッド、コート ヨランダ 3536
- (72)発明者 グントウパッリ、プラスナ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92130、サンディエゴ、オレアンダー ウェイ 63  
23
- (72)発明者 グワルトニー、ステファン エル.  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92025、エスコンディード、キャニオン ロード 26  
20
- (72)発明者 ミウラ、ジョアン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92128、サンディエゴ、サマーブリーズ ウェイ 1  
4842
- (72)発明者 サバト、マーク  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92129、サンディエゴ、マニックス コート 738  
7
- (72)発明者 タン、ミンナム  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92117、サンディエゴ、クレアモント メサ ブール  
ヴァード 5110 ナンバー 106
- (72)発明者 ワン、ハキシア  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92129、サンディエゴ、ウンカス コート 7375
- 審査官 岩井 好子

(56)参考文献 特開平06-025239(JP,A)  
特開昭50-077388(JP,A)  
特表2005-518391(JP,A)  
特表2009-531309(JP,A)  
特表2003-531905(JP,A)  
特表2004-521095(JP,A)  
特表2006-517590(JP,A)  
特表2004-517087(JP,A)  
特表2009-541223(JP,A)  
特表2003-516393(JP,A)  
特表2001-513079(JP,A)  
国際公開第2006/035954(WO,A1)  
国際公開第2007/108968(WO,A1)  
国際公開第2004/072066(WO,A1)  
国際公開第2006/016194(WO,A1)  
国際公開第2004/096806(WO,A1)  
米国特許出願公開第2004/0053948(US,A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12  
A61K 31/4365  
A61K 31/4375  
A61K 31/4439  
A61K 31/444  
A61K 31/496  
A61K 31/497  
A61K 31/5377  
A61P 3/04  
A61P 3/06  
A61P 3/10  
A61P 5/50  
A61P 9/00  
A61P 15/08  
A61P 43/00  
C07D 405/14  
C07D 417/12  
C07D 417/14  
C07D 471/04  
C07D 495/04  
C07D 513/04  
C12N 9/12  
C12N 15/09  
C Aplus / R E G I S T R Y (S T N)