

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5302012号  
(P5302012)

(45) 発行日 平成25年10月2日 (2013. 10. 2)

(24) 登録日 平成25年6月28日 (2013. 6. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/90 (2006. 01)

C O 7 D 239/90 C S P

C O 7 D 401/12 (2006. 01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 401/14 (2006. 01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

C O 7 D 405/14 (2006. 01)

C O 7 D 405/14

請求項の数 40 (全 202 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-558542 (P2008-558542)  
 (86) (22) 出願日 平成19年3月8日 (2007. 3. 8)  
 (65) 公表番号 特表2009-531309 (P2009-531309A)  
 (43) 公表日 平成21年9月3日 (2009. 9. 3)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/063626  
 (87) 国際公開番号 W02007/104034  
 (87) 国際公開日 平成19年9月13日 (2007. 9. 13)  
 審査請求日 平成22年2月15日 (2010. 2. 15)  
 (31) 優先権主張番号 60/780, 339  
 (32) 優先日 平成18年3月8日 (2006. 3. 8)  
 (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 ディエゴ 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  
 (72) 発明者 チェルヴァラス、ザカリア  
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92  
 129、サン ディエゴ、ロアン ロード  
 7813

最終頁に続く

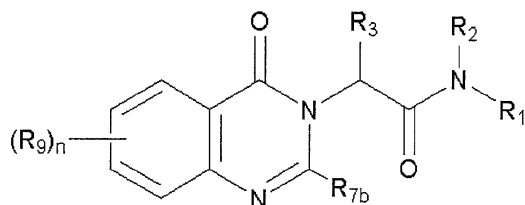
(54) 【発明の名称】 グルコキナーゼ活性剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

の化合物、あるいはその溶媒和物、互変異性体、エナンチオマーまたは薬学的に許容し得る塩：

(式中、

n は、0、1、2、3および4からなる群から選択され；

R<sub>1</sub> は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> は、水素であり；

R<sub>3</sub> は、それぞれ置換または非置換の、(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(

20

C<sub>1-5</sub>)アルキルからなる群から選択され;

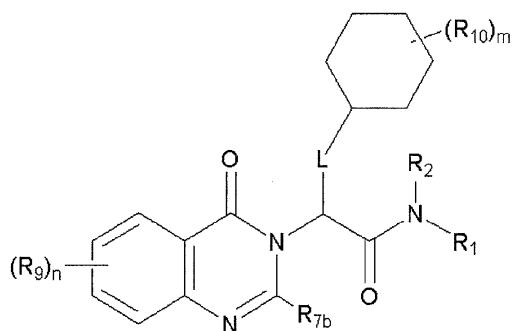
R<sub>7b</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミ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

R<sub>9</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か、あるいは2個の R<sub>9</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する。 )。

【請求項2】

式

【化2】



を有する、請求項1記載の化合物:

(式中、

m 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、それぞれ炭素であり;かつ

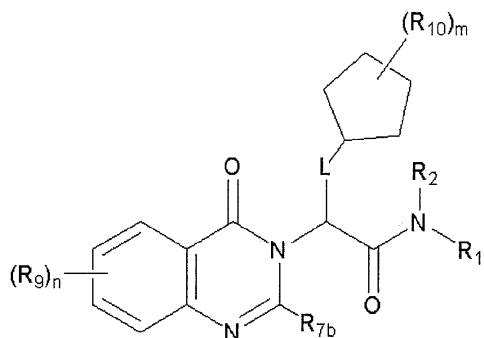
R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(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( $C_{3-12}$ )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、あるいは2個の $R_{10}$ が一緒になって置換または非置換の環を形成する。 )。

【請求項3】

式

【化3】



を有する、請求項1記載の化合物：

(式中、

$m$  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、それぞれ炭素であり；かつ

$R_{10}$  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( $C_{1-5}$ )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、あるいは2個の $R_{10}$ が一緒になって置換または非置換の環を形成する。 )。

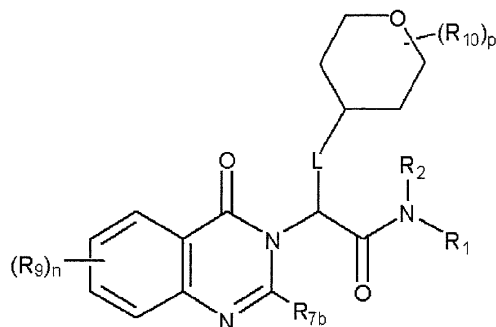
【請求項4】

$m$  が、0、1および2からなる群から選択される、請求項2および3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

式

【化5】



を有する、請求項1記載の化合物：

(式中、

$p$  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；

10

20

30

40

50

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、それぞれ炭素であり;かつ

R<sub>10</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か、あるいは2個のR<sub>10</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する。 )。

【請求項 6】

p が、0、1および2からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

Lが、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-からなる群から選択される、請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

(S)-3-シクロヘキシル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

(R)-3-シクロヘキシル-2-(2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;

(R)-3-シクロヘキシル-2-(2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;

N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド;

2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド;

2-(6-クロロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-プロピオンアミド;

2-(6-クロロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-シクロヘキシル-N-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;

2-(6-クロロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-シクロヘキシル-N-(5-メチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピオンアミド;

10

20

30

40

50

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロペンチル-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-ピリジン-2-イル-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸;

3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-N-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-2-イル)-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロパンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロパンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-{6-[3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ピリジン-3-イル}-プロピオン酸 エチル エステル;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸 メチル エステル;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-[4-オキソ-6-(プロパン-2-スルホニル)-4H-キナゾリン-3-イル]-プロピオンアミド;

6-[2-(7-シクロプロピルスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸 メチル エステル;

6-[2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸 メチル エステル;

N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-3-フラン-2-イル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパンアミド;

10

20

30

40

50

2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピオンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロピルメタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸 メチル エステル;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロパンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[2-(8-クロロ-6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-シクロヘキシル-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド;

メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソピリド[3, 4-d]ピリミジン3 (4H) イル)プロパンアミド)ニコチネート;

3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(4-オキソピリド[3, 4-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(6-メトキシ-4-オキソピリド[3, 4-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソピリド[4, 3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;

3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;

N-シクロプロピル-3-(1-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-1-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;

3-(3-シクロヘキシル-1-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;

N-シクロプロピル-3-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-1-(チアゾール-2-イルアミノ)プロパン-2-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;

3-(1-(5-カルバモイルピリジン-2-イルアミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;

N-シクロプロピル-3-(3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-1-(チアゾール-2-イルアミノ)プロパン-2-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;

N-シクロプロピル-3-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-1-(チアゾール-2-イルアミノ)プロパン-2-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(8-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-メトキシ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-(8-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;

2-(6-アセトアミド-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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

3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(8-クロロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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;  
 3-シクロヘキシル-2-(6,8-ジメチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(6-クロロ-8-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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;  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 2-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)-チアゾール-5-カルボン酸;  
 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)-ニコチンアミド;  
 2-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)-N,N-ジエチルチアゾール-5-カルボキサミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)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-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(4-(2-(イソプロピルアミノ))-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボニル)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-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-ホルミルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-N-(5-((ジエチルアミノ)メチル)チアゾール-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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)プロパンアミド;  
 N-(5-((4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-((4-(2-(イソプロピルアミノ))-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)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)イソニコチンアミド;  
 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-N-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

10

20

30

40

50

エチル 4-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパン  
 アミド)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(モルホリン-4  
 -カルボニル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(モ  
 ルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-シアノピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(  
 4H)-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-シアノピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキ  
 ナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)  
 ニコチンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(  
 4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-(1-(5-カルバモイルピリジン-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-  
 イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)  
 -N-シクロプロピル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N  
 -シクロプロピル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)  
 -N-シクロペンチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(7-(シクロプロパンスルホンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イ  
 ル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)  
 -N-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)  
 -N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)  
 -N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボ  
 キサミド;  
 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-1-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル  
 )プロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサ  
 ミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリミジン-2-イ  
 ル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピラジン-2-イル  
 )プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(1H-ピラゾール-5  
 -イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルピリジ  
 ン-2-イル)プロパンアミド;  
 メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパン  
 アミド)ニコチネート;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(イソオキサゾー  
 ル-3-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(キノリン-2-イル  
 )プロパンアミド;  
 メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イ  
 ル)プロパンアミド)ニコチネート;

10

20

30

40

50



3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(オキサゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-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-(7-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6,7-ジフルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 (S)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 (R)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6,8-ジクロロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 メチル 6-(2-(6-クロロ-8-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド)ニコチネート;  
 メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-5-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 (S)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 (R)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-シクロブチル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 (S)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ブタンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド; および  
 該化合物のいずれか1つの薬学的に許容し得る塩  
 からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 9】

$R_1$ が置換または非置換のヘテロアリールである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R_1$ が、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、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

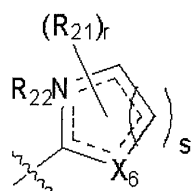
$R_1$ が、チアゾール-2-イル、2-ピリジル、5-メチル-チアゾール-2-イル、6-メチル-ピリド-2-イル、4-メチル-ピリド-2-イル、5-ブromo-6-メチル-ピリド-2-イル、5-フェニル-ピリド-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ニコチン酸 メチル エステルおよび5-ブromo-ピリド-2-イルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

## 【請求項 12】

$R_1$ が式

## 【化 81】



20

である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物：

(式中、

$s$  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および6からなる群から選択され；

$X_6$  は、 $CR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{20}$ 、OおよびSからなる群から選択され；

$R_{18}$ 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、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；

30

$R_{19}$ 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、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、(

40

50

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か、あるいはR<sub>18</sub>と R<sub>19</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し；

R<sub>20</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、(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；

それぞれの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、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独立して選択されるか、あるいは2個のR<sub>21</sub>または R<sub>21</sub> と R<sub>18</sub> もしくは R<sub>20</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R<sub>22</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、(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るか、あるいはR<sub>21</sub>と R<sub>22</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し、但し、R<sub>22</sub>は、それが結合する原子が二重結合の部分进行する場合に存在しない。 )。

【請求項 13】

X<sub>6</sub>が S である、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

R<sub>22</sub>が存在しない、請求項 12 および 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

s が1である、請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

s が2である、請求項 12 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 17】

R<sub>3</sub> が、ベンジル、イミダゾール-4-イルメチルおよび(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル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 18】

R<sub>7b</sub> が、水素および置換または非置換の(C<sub>1-10</sub>)アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 および 9 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 19】

R<sub>7b</sub> がメチルである、請求項 1 ~ 7 および 9 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

## 【請求項 20】

R<sub>9</sub> が、水素、ハロおよび置換または非置換のスルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 および 9 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 21】

R<sub>9</sub> が、それぞれ置換または非置換の、スルホニルメチル、メチルスルホニル、シクロプロピルスルホニルおよびシクロペンチルスルホニルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 および 9 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

n が、0、1および2からなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 および 9 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

## 【請求項 23】

化合物が薬学的に許容し得る塩の形態である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 24】

化合物が立体異性体の混合物で存在している、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 25】

化合物が単一の立体異性体である、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 26】

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含む医薬組成物。

30

## 【請求項 27】

組成物が経口投与に適した固体製剤である、請求項 26 記載の医薬組成物。

## 【請求項 28】

組成物が経口投与に適した液体製剤である、請求項 26 記載の医薬組成物。

## 【請求項 29】

組成物が錠剤である、請求項 26 記載の医薬組成物。

## 【請求項 30】

組成物が非経口投与に適した液体製剤である、請求項 26 記載の医薬組成物。

## 【請求項 31】

組成物が、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経頬、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、膺、眼内、局所送達経路、皮下、脂肪内、関節内およ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している、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物。

40

## 【請求項 32】

請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物；および

該化合物が投与される疾患状態の表示、化合物の保存情報、投薬情報および化合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 つ以上の形態の情報を含む説明書、を含むキット。

## 【請求項 33】

複数回の投与形態で化合物を含む、請求項 32 記載のキット。

50

## 【請求項 3 4】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物；および  
包装材料、  
を含む製品。

## 【請求項 3 5】

包装材料が化合物を収容する容器を含む、請求項 3 4 記載の製品。

## 【請求項 3 6】

容器が、化合物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報、および / または化合物の  
投与方法に関する指示からなる群の 1 以上の要素を示すラベルを含む、請求項 3 5 記載の  
製品。

10

## 【請求項 3 7】

複数回の投与形態で化合物を含む、請求項 3 5 記載の製品。

## 【請求項 3 8】

請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を含有する、グルコキナーゼの活性化剤  
。

## 【請求項 3 9】

グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および / または症状を改善する当該疾患状  
態の治療剤であって、当該治療剤が、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物を当  
該疾患状態に対する治療有効量で含有する、治療剤。

## 【請求項 4 0】

20

疾患状態が、高血糖、糖尿病、脂質代謝異常症、肥満、インスリン抵抗性、メタボリッ  
クシンドローム X、耐糖能障害、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、請求項 3 9 に記載の治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

## 発明の分野

本発明は、ヘキソキナーゼを活性化するために使用され得る化合物、ならびにこれらの  
化合物を含む組成物、キットおよび製品に関する。本発明はまた、本発明による化合物を  
使用する、ヘキソキナーゼを活性化する方法および処置方法に関する。加えて、本発明は  
、本発明の化合物を製造する方法、及びそのような方法において有用な中間体に関する。  
特に、本発明は、グルコキナーゼ活性化剤、これらの化合物を含む組成物、キットおよび  
製品、グルコキナーゼを活性化する方法、ならびに活性化剤を製造する方法に関する。

30

## 【0 0 0 2】

## 発明の背景

グルコキナーゼ ( G K、ヘキソキナーゼ I V ) は、哺乳動物において見出される 4 つの  
ヘキソキナーゼの 1 つである ( Colowick, S. P., in *The Enzymes*, Vol. 9 ( P. Boyer, e  
d.) Academic Press, New York, N.Y., pages 1-48, 1973 )。ヘキソキナーゼは、グルコ  
ースの代謝、即ちグルコースからグルコース - 6 - リン酸への変換における最初の工程を  
触媒する。グルコキナーゼは、膵臓 細胞および肝実質細胞において主に見出され、これ  
ら 2 つの細胞型は、全身のグルコース恒常性において重要な役割を果たすことが知られて  
いる。特に、G K は、これら 2 つの細胞型におけるグルコース代謝の律速酵素である ( Ch  
ipkin, S. R., Kelly, K. L., and Ruderman, N. B. in *Joslin's Diabetes* ( C. R. Khan  
and G. C. Wier, eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, Pa., pages 97-115, 1994 )  
。

40

## 【0 0 0 3】

G K が半最大活性を示すグルコース濃度は約 8 m M である。他の 3 つのヘキソキナーゼ  
は、それよりもかなり低い濃度 ( < 1 m M ) のグルコースで飽和する。従って、血中グル  
コース濃度が空腹レベル ( 5 m M ) から炭水化物含有食摂食後のレベル ( 約 1 0 ~ 1 5 m  
M ) にまで上昇するにつれて、G K 経路を介したグルコースの流れが生じる ( Printz, R.

50

G., Magnuson, M. A., and Granner, D. K. in Ann. Rev. Nutrition Vol. 13 (R. E. O Ison, D. M. Bier, and D. B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, Calif., pages 463-496, 1993)。これらの知見は、G Kが、細胞およ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している (Meglasson, M. D. and Matschinsky, F. M. Amer. J Physiol. 246, E1-E13, 1984)。

#### 【 0 0 0 4 】

より最近、トランスジェニック動物における研究により、G Kが全身のグルコース恒常性において実際に重要な役割を果たしていることが確認された。G Kを発現しない動物は、誕生後数日以内に重篤な糖尿病で死亡し、一方でG Kを過剰発現する動物はグルコース耐性が改善された (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., Cell 83, 69-78, 1995 ; Ferrie, 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、細胞におけるインスリン分泌の増大、ならびに肝細胞におけるグリコーゲン沈着の増大およびおそらくはグルコース産生の低下と関連している。

#### 【 0 0 0 5 】

I I型若年発症成人型糖尿病 (M O D Y - 2) がG K遺伝子における機能喪失型変異によって引き起こされるという知見は、G Kがヒトにおいてグルコースセンサーとしても機能することを示唆している (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., Biochem. J. 309, 167-173, 1995)。ヒトでのグルコース代謝の調節におけるG Kの重要な役割を支持する更なる証拠は、酵素活性が増大したG Kの変異形態を発現する患者の同定によってもたらされた。これらの患者は、不適切に上昇したレベルの血漿インスリンに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)。従って、G Kを活性化し、それによりG Kセンサー系の感度を増大させる化合物は、全てのI I型糖尿病に特徴的な高血糖の治療において有用であると予測される。グルコキナーゼ活性剤は、インスリン分泌の増大と関連づけられる、細胞および肝細胞におけるグルコース代謝の流れを増大させるはずである。

#### 【 0 0 0 6 】

ヒト疾患を治療するための新規治療剤を発見することに対する継続的な必要性が存在する。ヘキソキナーゼ (特にグルコキナーゼであるがこれに限定されない) は、糖尿病、高血糖および他の疾患におけるその重要な役割のために、新規治療剤の発見のための特に魅力的な標的である。

#### 【 0 0 0 7 】

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。また、本発明は、これらの化合物を含む組成物、製品およびキットを提供する。

#### 【 0 0 0 8 】

1つの実施形態において、有効成分として本発明のグルコキナーゼ活性剤を含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬組成物は、0.001% ~ 100%の1つ以上の本発明の活性剤を任意に含み得る。これらの医薬組成物は、様々な経路 (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、経類 (transbuccally)、鼻腔内、リボソーム、吸入経路、膺、眼内、局所送達経路 (例えば、カテーテルまたはステントによる)、皮下、脂肪内、関節内、またはくも膜下腔内を含む) によって投与または同時投与され得る。これらの組成物はまた、徐放性の剤形で、投与または同時投与され得る。

#### 【 0 0 0 9 】

本発明は、グルコキナーゼに関連した疾患状態の治療のためのキットおよび他の製品にも関する。

#### 【 0 0 1 0 】

1つの実施形態において、少なくとも1つの本発明のグルコキナーゼ活性剤を含む組成物を説明書と共に含むキットが提供される。この説明書は、組成物が投与される疾患状態

10

20

30

40

50

、保存情報、投薬情報および／または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。この包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。キットはまた、更なる成分（例えば、組成物の投与のためのシリンジ）を任意に含み得る。キットは、単回または複数回投与形態で組成物を含み得る。

【0011】

別の実施形態において、少なくとも1つの本発明のグルコキナーゼ活性剤を含む組成物を包装材料と共に含む製品が提供される。この包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。この容器は、組成物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報および／または組成物の投与方法に関する指示を示したラベルを任意に含み得る。このキットはまた、更なる成分（例えば、組成物の投与のためのシリンジ）を任意に含み得る。このキットは、単回または複数回投与形態で組成物を含み得る。

10

【0012】

本発明の化合物、組成物およびキットの調製方法も提供される。例えば、いくつかの合成スキームが、本発明の化合物を合成するために本明細書中に提供される。

【0013】

本発明の化合物、組成物、キットおよび製品の使用方法も提供される。

【0014】

1つの実施形態において、化合物、組成物、キットおよび製品が、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、キットおよび製品は、グルコキナーゼを活性化するために使用され得る。

20

【0015】

別の実施形態において、化合物、組成物、キットおよび製品は、疾患状態を治療するために用いられ、グルコキナーゼ活性の増大が当該疾患状態の病理および／または症状を改善する。

【0016】

別の実施形態において、化合物が対象に投与され、対象内でのグルコキナーゼ活性が変化し、一実施形態では増大する。

【0017】

別の実施形態において、ある化合物のプロドラッグが対象に投与され、それはインピボで該化合物に変換され、そこでグルコキナーゼを活性化する。

30

【0018】

別の実施形態において、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】

別の実施形態において、インピボでグルコキナーゼを活性化するために、本発明の化合物を対象内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】

別の実施形態において、インピボで第二の化合物に変換される第一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が提供され、当該第二の化合物がインピボでグルコキナーゼを活性化する。本発明の化合物は第一の化合物であっても第二の化合物であってもよいことに留意する。

40

【0021】

別の実施形態において、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】

別の実施形態において、グルコキナーゼが介在していると知られているか、またはグルコキナーゼ活性剤によって処置されることが知られている患者の状態を処置する方法が提供され、当該方法は、患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む。

【0023】

別の実施形態において、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および／または症状を改善する当該疾患状態を処置する方法が提供され、当該方法は、本発明化合物を当該

50

疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在させることを含む。

【0024】

別の実施形態において、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および/または症状を改善する当該疾患状態を処置する方法が提供され、当該方法は、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を、当該第二の化合物が当該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在するように、対象に投与することを含む。本発明化合物は第一の化合物であっても第二の化合物であってもよいことに留意する。

【0025】

別の実施形態において、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および/または症状を改善する当該疾患状態を処置する方法が提供され、当該方法は、本発明化合物を、当該化合物が当該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在するように、対象に投与することを含む。

【0026】

別の実施形態において、グルコキナーゼが介在していると知られているか、またはグルコキナーゼ活性剤によって処置されることが知られている疾患状態の処置に用いるための医薬の製造のために本発明化合物を使用する方法が提供される。

【0027】

全ての前記の実施形態に関して、本発明は、その化合物のあらゆる薬学的に許容し得るイオン化形態（例えば、塩）および溶媒和物（例えば、水和物）（このようなイオン化形態および溶媒和物が特定されているか否かとは無関係に）を包含することを意図するものであることに留意する。なぜならば、薬剤をイオン化形態または溶媒和形態で投与することは、当該分野で周知だからである。特定の立体化学が特定されていない場合、化合物の列挙は、その化合物が個々の異性体または異性体の混合物として存在するか否かとは無関係に、あらゆる可能な立体異性体（例えば、キラル中心の数に依存して、エナンチオマーまたはジアステレオマー）を包含することを意図するものであることにも留意する。更に、特記されない限り、化合物の列挙は、あらゆる可能な共鳴形態および互変異性体を包含することを意図する。特許請求の範囲に関して、用語「式を含む化合物」とは、特定の請求項において他に具体的に特定されない限り、その化合物ならびにあらゆる薬学的に許容し得るイオン化形態および溶媒和物、あらゆる可能な立体異性体、ならびにあらゆる可能な共鳴形態および互変異性体を包含することを意図するものである。

【0028】

更に、インビボで変換されて本発明化合物になるプロドラッグも投与され得ることに留意する。プロドラッグの送達が特定されているか否かに関わらず、本発明化合物を使用する様々な方法は、インビボで本発明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する。本発明の特定の化合物は、グルコキナーゼを活性化する前にインビボで改変され得、従ってそれ自体別の化合物のプロドラッグとなり得ることに留意する。別の化合物のこのようなプロドラッグは、それ自体独立して、グルコキナーゼ活性を有していてもよいし、有していなくてもよい。

【0029】

定義

特に言及しなければ、本明細書および特許請求の範囲で用いられる以下の用語は、本出願のために以下の意味を有するものである。

【0030】

「脂環式」は、非芳香族環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和であるかまたは、1つ、2つもしくはそれ以上の二重もしくは三重結合を有する部分的に不飽和であってもよい。脂環式部分はまた、任意にヘテロ原子（例えば、窒素、酸素および硫黄）を含んでいてもよい。その窒素原子は、任意に4級化（quaternerized）または酸化されていてもよく、硫黄原子は任意に酸化されていてもよい。脂環式部分の例としては、(C<sub>3</sub>...)環（例えば、シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペンタン、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、シクロオクテンおよびシクロオクタジエン)を有する部分が挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

「脂肪族」は、構成炭素原子の直鎖または分岐鎖の配置で特徴付けられる部分を意味し、飽和または、1つ、2つもしくはそれ以上の二重もしくは三重結合を有する部分的に不飽和であってもよい。

【0032】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合( $-CR=CR'-$ または $-CR=CR'R''$ (式中、R、R'およびR''はそれぞれ独立して水素または更なる置換基である))を含む、直鎖または分岐鎖の炭素鎖を意味する。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-ブテニルなどが挙げられる。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「アルケニル」は、( $C_{2-20}$ )アルケニル、( $C_{2-15}$ )アルケニル、( $C_{2-10}$ )アルケニル、( $C_{2-5}$ )アルケニルまたは( $C_{2-3}$ )アルケニルであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「アルケニル」は、( $C_2$ )アルケニル、( $C_3$ )アルケニルまたは( $C_4$ )アルケニルであり得る。

【0033】

「アルケニレン」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合( $-CR=CR'-$ (式中、RおよびR'はそれぞれ独立して水素または更なる置換基である))を有する、直鎖または分岐鎖の二価の炭素鎖を意味する。アルケニレンの例としては、エテン-1,2-ジイル、プロペン-1,3-ジイル、メチレン-1,1-ジイルなどが挙げられる。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「アルケニレン」は、( $C_{2-20}$ )アルケニレン、( $C_{2-15}$ )アルケニレン、( $C_{2-10}$ )アルケニレン、( $C_{2-5}$ )アルケニレンまたは( $C_{2-3}$ )アルケニレンであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「アルケニレン」は、( $C_2$ )アルケニレン、( $C_3$ )アルケニレンまたは( $C_4$ )アルケニレンであり得る。

【0034】

「アルコキシ」は、更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に置換されていてもよい。

【0035】

単独で表される「アルキル」は、炭素原子鎖を有する、直鎖または分岐鎖の、飽和または不飽和の、脂肪族基を意味し、1以上の炭素原子は、任意に酸素(「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)および/または窒素(「アザアルキル」参照)で置換されている。( $C_x$ )アルキルおよび( $C_{x-y}$ )アルキルが典型的に用いられ、ここでXおよびYは鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、( $C_{1-6}$ )アルキルには、1個から6個の間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-プロピニルなど)が含まれる。別の基と共に表されるアルキル(例、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルなどの場合)は、示された数の原子を有する、直鎖または分岐鎖の、飽和または不飽和の脂肪族の二価基を意味し、または、原子が示されていない場合には結合を意味する(例、( $C_{6-10}$ )アリール( $C_{1-3}$ )アルキルには、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-ピリジニルメチルなどが含まれる)。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「アルキル」は、( $C_{1-20}$ )アルキル、( $C_{1-15}$ )アルキル、( $C_{1-10}$ )アルキル、( $C_{1-5}$ )アルキルまたは( $C_{1-3}$ )アルキルであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「アルキル」は、( $C_1$ )アルキル、( $C_2$ )アルキルまたは( $C_3$ )アルキルであり得る。

10

20

30

40

50

## 【0036】

「アルキレン」は、特記されない限り、直鎖または分岐鎖の、飽和または不飽和の、脂肪族の二価基を意味する。 $(C_x)$ アルキレンおよび $(C_{x-y})$ アルキレンが典型的に用いられ、ここで $x$ および $y$ は鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、 $(C_{1-6})$ アルキレンとしては、メチレン $(-CH_2-)$ 、エチレン $(-CH_2CH_2-)$ 、トリメチレン $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 、テトラメチレン $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ 、2-ブテニレン $(-CH_2CH=CHCH_2-)$ 、2-メチルテトラメチレン $(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$ 、ペンタメチレン $(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ などが挙げられる。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「アルキレン」は、 $(C_{1-20})$ アルキレン、 $(C_{1-15})$ アルキレン、 $(C_{1-10})$ アルキレン、 $(C_{1-5})$ アルキレンまたは $(C_{1-3})$ アルキレンであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「アルキレン」は、 $(C_1)$ アルキレン、 $(C_2)$ アルキレンまたは $(C_3)$ アルキレンであり得る。

10

## 【0037】

「アルキリデン」は、二重結合によって親分子と結合した、直鎖または分岐鎖の、飽和または不飽和の脂肪族基を意味する。 $(C_x)$ アルキリデンおよび $(C_{x-y})$ アルキリデンが典型的に用いられ、ここで $x$ および $y$ は鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、 $(C_{1-6})$ アルキリデンとしては、メチレン $(=CH_2)$ 、エチリデン $(=CHCH_3)$ 、イソプロピリデン $(=C(CH_3)_2)$ 、プロピリデン $(=CHCH_2CH_3)$ 、アリリデン $(=CH-CH=CH_2)$ などが挙げられる。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「アルキリデン」は、 $(C_{1-20})$ アルキリデン、 $(C_{1-15})$ アルキリデン、 $(C_{1-10})$ アルキリデン、 $(C_{1-5})$ アルキリデンまたは $(C_{1-3})$ アルキリデンであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「アルキリデン」は、 $(C_1)$ アルキリデン、 $(C_2)$ アルキリデンまたは $(C_3)$ アルキリデンであり得る。

20

## 【0038】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合 $(-C\equiv C-)$ または $(-C\equiv CR)$ （式中、 $R$ は水素または更なる置換基である）を含む、直鎖または分岐鎖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-ヘプチニルなどが挙げられる。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「アルキニル」は、 $(C_{2-20})$ アルキニル、 $(C_{2-15})$ アルキニル、 $(C_{2-10})$ アルキニル、 $(C_{2-5})$ アルキニルまたは $(C_{2-3})$ アルキニルであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「アルキニル」は、 $(C_2)$ アルキニル、 $(C_3)$ アルキニルまたは $(C_4)$ アルキニルであり得る。

30

## 【0039】

「アルキニレン」は、1つ以上の炭素-炭素三重結合 $(-CR\equiv CR'-)$ （式中、 $R$ および $R'$ はそれぞれ独立して水素または更なる置換基である）を有する、直鎖または分岐鎖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-ジイルなどが挙げられる。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「アルキニレン」は、 $(C_{2-20})$ アルキニレン、 $(C_{2-15})$ アルキニレン、 $(C_{2-10})$ アルキニレン、 $(C_{2-5})$ アルキニレンまたは $(C_{2-3})$ アルキニレンであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「アルケニレン」は、 $(C_2)$ アルキニレン、 $(C_3)$ アルキニレンまたは $(C_4)$ アルキニレンであり得る。

40

## 【0040】

「アミノ」は、2つの更なる置換基を有する窒素部分を意味し、例えば、水素原子または炭素原子がこの窒素に結合している。例えば、代表的なアミノ基としては、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH((C_{1-10})アルキル)$ 、 $-N((C_{1-10})アルキル)_2$ 、 $-NH(アリール)$ 、 $-NH(ヘテロアリール)$ 、 $-N(アリール)_2$ 、 $-N(ヘテロアリール)_2$ などが挙げられる。任意で、2つの置換基が窒素と一緒に

50

になって環を形成してもよい。特記されない限り、アミノ部分を含む本発明化合物には、その保護された誘導体が含まれ得る。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などが挙げられる。

#### 【0041】

「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、シカなど）および非哺乳動物（例、鳥類など）が挙げられる。

#### 【0042】

「芳香族」は、構成原子が不飽和環系を形成し、その環系の全ての原子が $sp^2$ 混成であり、かつ電子の合計数が $4n+2$ に等しい部分を意味する。芳香族環は、その環原子が炭素原子のみであってもよく、または炭素および非炭素原子を含んでもよい（「ヘテロアリール」参照）。

10

#### 【0043】

「アリール」は単環式または多環式環集合（ring assembly）を意味し、それぞれの環は芳香族であるか、または1つ以上の環と縮合する場合には芳香族環集合を形成する。1つ以上の環原子が炭素ではない（例、N、S）場合、そのアリールはヘテロアリールである。（ $C_x$ ）アリールおよび（ $C_{x-y}$ ）アリールが典型的に用いられ、ここでXおよびYは環中の炭素原子の数を示す。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「アリール」は、（ $C_{3-14}$ ）アリール、（ $C_{3-10}$ ）アリール、（ $C_{3-7}$ ）アリール、（ $C_{8-10}$ ）アリールまたは（ $C_{5-7}$ ）アリールであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「アリール」は、（ $C_5$ ）アリール、（ $C_6$ ）アリール、（ $C_7$ ）アリール、（ $C_8$ ）アリール、（ $C_9$ ）アリールまたは（ $C_{10}$ ）アリールであり得る。

20

#### 【0044】

「アザアルキル」は、アルキル鎖を形成する炭素原子の1つ以上が、置換または未置換の窒素原子（-NR-または-NRR'（式中、RおよびR'はそれぞれ独立して水素または更なる置換基である））で置換されていることを除き、上で定義したとおりのアルキルを意味する。例えば、（ $C_{1-10}$ ）アザアルキルは、1個から10個の間の炭素および1個以上の窒素原子を含む鎖を意味する。

#### 【0045】

「ビシクロアルキル」は、飽和または部分的に不飽和の、縮合、スピロまたは架橋二環式環集合を意味する。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「ビシクロアルキル」は、（ $C_{4-15}$ ）ビシクロアルキル、（ $C_{4-10}$ ）ビシクロアルキル、（ $C_{6-10}$ ）ビシクロアルキルまたは（ $C_{8-10}$ ）ビシクロアルキルであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「ビシクロアルキル」は、（ $C_8$ ）ビシクロアルキル、（ $C_9$ ）ビシクロアルキルまたは（ $C_{10}$ ）ビシクロアルキルであり得る。

30

#### 【0046】

「ビシクロアリール」は、縮合、スピロまたは架橋二環式環集合を意味し、その集合を構成する環の少なくとも1つは芳香族である。（ $C_x$ ）ビシクロアリールおよび（ $C_{x-y}$ ）ビシクロアリールが典型的に用いられ、ここでXおよびYは二環式環集合内の、環に直接結合している炭素原子の数を示す。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「ビシクロアリール」は、（ $C_{4-15}$ ）ビシクロアリール、（ $C_{4-10}$ ）ビシクロアリール、（ $C_{6-10}$ ）ビシクロアリールまたは（ $C_{8-10}$ ）ビシクロアリールであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「ビシクロアリール」は、（ $C_8$ ）ビシクロアリール、（ $C_9$ ）ビシクロアリールまたは（ $C_{10}$ ）ビシクロアリールであり得る。

40

#### 【0047】

本明細書で用いられる「架橋環（bridging ring）」および「架橋した環（bridged ring）」は、別の環に結合して二環式または多環式構造を有する化合物を形成する環をいい、両方の環に共通した2つの環原子は互いに直接結合していない。架橋環を有する一般化

50

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]ヘプタンなどが挙げられる。この二環式系の1つまたは両方の環は、ヘテロ原子をまた含んでいてもよい。

【0048】

「カルバモイル」は、 $-OC(O)NRR'$  基（式中、RおよびR'は、それぞれ独立して水素または更なる置換基である）を意味する。

【0049】

「炭素環」は、炭素原子からなる環を意味する。

【0050】

「カルボニル」は、 $-C(=O)-$  基および/または  $-C(=O)R$  基（式中、Rは水素または更なる置換基である）を意味する。カルボニル基は、種々の置換基で更に置換されて、異なるカルボニル基（酸、酸ハライド、アルデヒド、アミド、エステルおよびケトンを含む）を形成し得ることに留意する。

【0051】

「カルボキシ」は、 $-C(=O)-O-$  基および/または  $-C(=O)-OR$  基（式中、Rは水素または更なる置換基である）を意味する。カルボキシ部分を含む本発明化合物は、その保護された誘導体（即ち、その酸素が保護基で置換されている）を含み得ることに留意する。カルボキシ部分の適切な保護基としては、ベンジル、tert-ブチルなどが挙げられる。

【0052】

「シアノ」は  $-CN$  基を意味する。

【0053】

「シクロアルキル」は、非芳香族の、飽和または部分的に不飽和の、単環式、二環式または多環式の環集合を意味する。 $(C_x)$  シクロアルキルおよび  $(C_{x-y})$  シクロアルキルが典型的に用いられ、ここでXおよびYは環集合中の炭素原子の数を示す。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、シクロヘキシル、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ル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-1-イルなどが挙げられる。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「シクロアルキル」は、 $(C_{3-14})$  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、 $(C_{8-10})$  シクロアルキルまたは  $(C_{5-7})$  シクロアルキルであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「シクロアルキル」は、 $(C_5)$  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、 $(C_9)$  シクロアルキルまたは  $(C_{10})$  シクロアルキルであり得る。

【0054】

「シクロアルキレン」は、二価の飽和または部分的に不飽和の、単環式、二環式または多環式の環集合を意味する。 $(C_x)$  シクロアルキレンおよび  $(C_{x-y})$  シクロアルキレンが典型的に用いられ、ここでXおよびYは環集合中の炭素原子の数を示す。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「シクロアルキレン」は、 $(C_{3-14})$  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、 $(C_{8-10})$  シクロアルキレンまたは  $(C_{5-7})$  シクロアルキレンであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「シクロアルキレン」は、 $(C_5)$  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、 $(C_9)$  シクロアルキレンまたは  $(C_{10})$  シクロアルキレンであり得る。

【0055】

「疾患」は、具体的には、動物またはその部分のあらゆる不健康な状態を含み、その動物に適用される医学的または獣医学的な療法によって引き起こされ得るか、またはそれに付随して起こり得る不健康な状態（即ち、そのような療法の「副作用」）を含む。

## 【 0 0 5 6 】

本明細書で用いられる「縮合環」は、別の環に結合して二環式構造を有する化合物を形成する環をいい、両方の環に共通した環原子が互いに直接結合している。一般的な縮合環の非限定的な例としては、デカリン、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、キノリンなどが挙げられる。縮合環系を有する化合物は、飽和、部分的に飽和の、炭素環式化合物、ヘテロ環式化合物、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物などであり得る。

## 【 0 0 5 7 】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

## 【 0 0 5 8 】

「ヘテロアルキル」は、本出願中で定義した通りのアルキル（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）を意味する。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「ヘテロアルキル」は、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（ $C_{1-3}$ ）アルキルまたはヘテロ（ $C_{1-2}$ ）アルキルであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ（ $C_1$ ）アルキル、ヘテロ（ $C_2$ ）アルキルまたはヘテロ（ $C_3$ ）アルキルであり得る。

## 【 0 0 5 9 】

「ヘテロアリール」は、単環式、二環式または多環式芳香族基を意味し、ここで少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。単環式ヘテロアリール基としては、5 個または 6 個の環原子を有し、ここで少なくとも 1 つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である環式芳香族基が挙げられるが、これに限定されない。窒素原子は任意に 4 級化されていてもよく、硫黄原子は任意に酸化されていてもよい。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、イソオキサゾール、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、トリアゾールおよびテトラゾールから誘導され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」には、二環式または三環式の環（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、および別の単環式ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル環からなる群より独立して選択される 1 または 2 つの環に縮合している）も含まれるが、これらに限定されない。これらの二環式または三環式の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、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアゼン、フェノキサジン、1, 2-ジヒドロピロロ[3, 2, 1-*hi*]インドール、インドリジン、ピリド[1, 2-*a*]インドールおよび 2(1H)-ピリジノンから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。二環式または三環式のヘテロアリール環は、ヘテロアリール基自体、あるいはそれが縮合するアリール、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはヘテロシクロアルキル基のいずれかを通して、親分子に

10

20

30

40

50

結合することができる。本発明のヘテロアリール基は、置換または非置換であり得る。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「ヘテロアリール」は、ヘテロ(C<sub>1</sub> - 1<sub>3</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>2</sub> - 1<sub>3</sub>)アリール、ヘテロ(C<sub>2</sub> - 6)アリール、ヘテロ(C<sub>3</sub> - 9)アリールまたはヘテロ(C<sub>5</sub> - 9)アリールであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「ヘテロアリール」は、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>)アリールまたはヘテロ(C<sub>9</sub>)アリールであり得る。

#### 【0060】

「ヘテロ原子」は、炭素原子ではない原子を意味する。ヘテロ原子の具体的な例としては、窒素、酸素および硫黄が挙げられるがこれらに限定されない。

#### 【0061】

「ヘテロ原子部分」は、この部分を結合している原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、-NR-、-N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)=、-O-、-S-または-S(O)<sub>2</sub>-（式中、Rは水素または更なる置換基である）が挙げられる。

#### 【0062】

「ヘテロビスクロアルキル」は、本出願中で定義した通りのビスクロアルキル（但し、環内の1つ以上の原子がヘテロ原子である）を意味する。例えば、本出願で用いられるヘテロ(C<sub>9</sub> - 1<sub>2</sub>)ビスクロアルキルとしては、3-アザ-ビスクロ[4.1.0]ヘプト-3-イル、2-アザ-ビスクロ[3.1.0]ヘキシ-2-イル、3-アザ-ビスクロ[3.1.0]ヘキシ-3-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「ヘテロビスクロアルキル」は、ヘテロ(C<sub>1</sub> - 1<sub>4</sub>)ビスクロアルキル、ヘテロ(C<sub>4</sub> - 1<sub>4</sub>)ビスクロアルキル、ヘテロ(C<sub>4</sub> - 9)ビスクロアルキルまたはヘテロ(C<sub>5</sub> - 9)ビスクロアルキルであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「ヘテロビスクロアルキル」は、ヘテロ(C<sub>5</sub>)ビスクロアルキル、ヘテロ(C<sub>6</sub>)ビスクロアルキル、ヘテロ(C<sub>7</sub>)ビスクロアルキル、ヘテロ(C<sub>8</sub>)ビスクロアルキルまたはヘテロ(C<sub>9</sub>)ビスクロアルキルであり得る。

#### 【0063】

「ヘテロビスクロアリール」は、本出願中で定義した通りのビスクロアリール（但し、環内の1つ以上の原子がヘテロ原子である）を意味する。例えば、本出願で用いられるヘテロ(C<sub>4</sub> - 1<sub>2</sub>)ビスクロアリールには、2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル、テトラヒドロイソキノリニルなどが含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「ヘテロビスクロアリール」は、ヘテロ(C<sub>1</sub> - 1<sub>4</sub>)ビスクロアリール、ヘテロ(C<sub>4</sub> - 1<sub>4</sub>)ビスクロアリール、ヘテロ(C<sub>4</sub> - 9)ビスクロアリールまたはヘテロ(C<sub>5</sub> - 9)ビスクロアリールであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「ヘテロビスクロアリール」は、ヘテロ(C<sub>5</sub>)ビスクロアリール、ヘテロ(C<sub>6</sub>)ビスクロアリール、ヘテロ(C<sub>7</sub>)ビスクロアリール、ヘテロ(C<sub>8</sub>)ビスクロアリールまたはヘテロ(C<sub>9</sub>)ビスクロアリールであり得る。

#### 【0064】

「ヘテロシクロアルキル」は、本出願中で定義した通りのシクロアルキル（但し、環を形成する原子の1つ以上は、N、O、またはSから独立して選択されるヘテロ原子である）を意味する。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-モルホルル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4-ジアザペルヒドロエビニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニルなどが挙げられる。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ(C<sub>1</sub> - 1<sub>3</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>1</sub> - 9)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>1</sub> - 6)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>5</sub> - 9)シクロアルキルまたはヘテロ(C<sub>2</sub> - 6)シクロアルキルであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキル」は、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

10

20

30

40

50

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>) シクロアルキルまたはヘテロ (C<sub>9</sub>) シクロアルキルであり得る。

【0065】

「ヘテロシクロアルキレン」は、本出願で定義した通りのシクロアルキレン（但し、1つ以上の環員炭素原子がヘテロ原子で置換されている）を意味する。特定の実施形態において、単独または別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) シクロアルキレン、ヘテロ (C<sub>1</sub> - C<sub>9</sub>) シクロアルキレン、ヘテロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキレン、ヘテロ (C<sub>5</sub> - C<sub>9</sub>) シクロアルキレンまたはヘテロ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキレンであり得る。あるいは、単独または別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキレン」は、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>) シクロアルキレン、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>) シクロアルキレンまたはヘテロ (C<sub>9</sub>) シクロアルキレンであり得る。

【0066】

「ヒドロキシ」は、-OH基を意味する。

【0067】

「イミノ」は、-CR(=NR')基および/または-C(=NR')-基（式中、R及びR'はそれぞれ独立して水素または更なる置換基である）を意味する。

【0068】

「異性体」とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質または順序が異なるか、またはそれらの原子の空間配置が異なる化合物を意味する。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせられない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、「光学異性体」と呼ばれる場合もある。4つの非同一置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。1つのキラル中心を有する化合物は、反対のキラリティーを有する2つのエナンチオマー形態を有する。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個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、2<sup>n</sup>-1個（式中、nはキラル中心の数である）のエナンチオマー対を有する。1個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、あるい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）として存在してもよい。キラル中心が1個存在する場合、立体異性体は、このキラル中心の絶対配置により特徴付けることができる。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。エナンチオマーは、それらのキラル中心の絶対配置により特徴付けられ、Cahn、IngoldおよびPrelogのR-およびS-順位則によって記述される。立体化学命名法に関する規定、立体化学の決定に関する方法および立体異性体の分離法は、当該分野で周知である（例えば、「Advanced Organic Chemistry」, 第4版, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992を参照）。

【0069】

「脱離基」とは、有機合成化学において従来その基に関連する意味を有する基（即ち、反応（例、アルキル化）条件下で置換可能な原子または基）を意味する。脱離基の例としては、ハロ（例、F、Cl、BrおよびI）、アルキル（例、メチルおよびエチル）およびスルホニルオキシ（例、メシルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシおよびトシルオキシ）、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およびアシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

2個の別の部分間の「X原子の分離を提供する部分」および「X原子の分離を提供するリンカー」とは、2個の別の部分を直接結合している原子鎖が、長さX個の原子であることを意味する。Xをある範囲（例、X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub>）とする場合、原子鎖は、長さが少なくとも

10

20

30

40

50

も  $X_1$  個で  $X_2$  個より多くない原子である。原子鎖は、例えば炭素、窒素、硫黄、および酸素原子を含む原子の組み合わせから形成され得ると理解される。さらに、それぞれの原子は、原子価が許容されるように、任意に 1 つ以上の置換基と結合してもよい。加えて、原子鎖は環の部分形成してもよい。従って、1 つの実施形態において、2 個の他の部分 ( $R$  と  $R'$ ) 間の  $X$  原子の分離を提供する部分は、 $R - (L)_X - R'$  (式中、 $L$  はそれぞれが独立して  $CR''R'''$ 、 $NR''R'''$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $C=NR''R'''$ 、 $SO$ 、 $SO_2$  などからなる群から選択され、ここで、 $R''$ 、 $R'''$ 、 $R''''$ 、 $R'''''$  のいずれか 2 つ以上が一緒になって置換または非置換の環を形成し得る) で表され得る。

【0071】

「ニトロ」は、 $-NO_2$  基を意味する。

【0072】

「オキサアルキル」は、前記に定義した通りのアルキル (但し、アルキル鎖を形成する炭素原子の 1 つ以上は酸素原子 ( $-O-$  または  $-OR$  (式中、 $R$  は水素または更なる置換基である)) で置換されている) を意味する。例えば、オキサ ( $C_{1-10}$ ) アルキルは、1 個と 10 個の間の炭素および 1 つ以上の酸素原子を含む鎖をいう。

【0073】

「オキソアルキル」は、前記に定義した通りのアルキル (但し、アルキル鎖を形成する炭素原子の 1 つ以上はカルボニル基 ( $-C(=O)-$  または  $-C(=O)-R$  (式中、 $R$  は水素または更なる置換基である)) で置換されている) を意味する。このカルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸または酸ハロゲン化物であり得る。例えば、オキソ ( $C_{1-10}$ ) アルキルは、1 個から 10 個の炭素原子および 1 つ以上のカルボニル基を含む鎖をいう。

【0074】

「オキシ」とは、 $-O-$  基または  $-OR$  基 (式中、 $R$  は水素または更なる置換基である) を意味する。従って、オキシ基は、種々の置換基で更に置換されて異なるオキシ基 (ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシまたはカルボニルオキシを含む) を形成し得ることに留意する。

【0075】

「薬学的に許容し得る」とは、医薬組成物の製造に有用であることを意味し、この医薬組成物は、一般に安全で無毒性であり、そして生物学的にもそれ以外にも望ましくないものではなく、かつ獣医学的用途ならびにヒトの医薬的用途のために許容されるものが含まれる。

【0076】

「薬学的に許容し得る塩」とは、上で定義した通りの、薬学的に許容され得、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。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸; または例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、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-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*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-メチルピシクロ[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、*tert*-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などの有機酸と形成された酸付加塩が挙げられる。

【0077】

薬学的に許容し得る塩としては、存在する酸性プロトンが無機または有機の塩基と反応

10

20

30

40

50



可能な場合に形成され得る、塩基付加塩も挙げられる。許容し得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および水酸化カルシウムが挙げられる。許容し得る有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N - メチルグルカミンなどが挙げられる。

#### 【0078】

「多環式の環」には二環式および多環式 (multi-cyclic) の環が含まれる。多環式の環を構成する個々の環は、縮合、スピロまたは架橋環であり得る。

#### 【0079】

「プロドラッグ」とは、インビボで代謝的に本発明の阻害剤に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体もまた、所与の標的タンパク質に対する活性を有していてもまたは有していなくてもよい。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に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に変換され得る適切なエステルとしては、アセテート、シトレート、ラクテート、タータレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、プロピオネート、サクシネート、フマレート、マレエート、メチレン - ビス - b - ヒドロキシナフトエート、ゲンチセート、イセチオネート、ジ - p - トルオイルタータレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p - トルエンズルホネート、シクロヘキシルスルファメート、キナート、アミノ酸のエステルなどが挙げられる。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に変換されるアミドとして投与され得る。

#### 【0080】

「保護された誘導体」とは、反応性部位 (単数または複数) が保護基でブロックされた阻害剤の誘導体を意味する。保護された誘導体は、阻害剤の製造に有用であるか、またはそれ自体が阻害剤として活性であってもよい。適切な保護基の包括的リストは、T.W.Green、Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見受けられ得る。

#### 【0081】

「環」および「環集合」とは、炭素環式またはヘテロ環式の系を意味し、芳香族および非芳香族の系を含む。この系は、単環式、二環式または多環式であり得る。更に、二環式および多環式の系について、多環式の環を構成する個々の環は、縮合、スピロまたは架橋環であり得る。

#### 【0082】

「対象」にはヒト、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、シカなど) および非哺乳動物 (例、鳥類など) が含まれる。

#### 【0083】

「インビボで水素に変換可能な置換基」とは、加水分解および水素化分解を含むがこれらに限定されない酵素的または化学的手段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などの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などが挙げられる。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 [ (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO - ]、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 - トルエンズルホニル) エトキシカルボニルなどが挙げられる。適切なアミノ酸残基の例としては、アミノ酸残基それ自体、および保護基で保護されたアミノ酸残基が挙げられる。適切なアミノ酸残基には、Gly (グリシン)、Ala (アラニン; CH<sub>3</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CO -)、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; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH

30

50

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、(C<sub>1-10</sub>) アザアルキル、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、(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>) ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。更に、置換基は、それ自体が更なる置換基で任意に置換されている。1つの特定の実施形態において、更なる置換基の例としては、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、(C<sub>1-10</sub>) アザアルキル、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、(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>) ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0085】

「スルフィニル」は、-SO-基および/または-SO-R基(式中、Rは水素または更なる置換基である)を意味する。スルフィニル基は様々な置換基で更に置換されて、スルフィン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステルおよびスルホキシドを含む異なるスルフィニル基を形成してもよいことに留意する。

#### 【0086】

「スルホニル」は、-SO<sub>2</sub>-基および/または-SO<sub>2</sub>-R基(式中、Rは水素または更なる置換基である)を意味する。スルホニル基は更に様々な置換基で置換されて、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステルおよびスルホンを含む異なるスルホニル基を形成してもよいことに留意する。

#### 【0087】

「治療有効量」は、疾患の処置のために動物に投与したとき、その疾患のそのような処置をもたらすのに十分な量を意味する。

#### 【0088】

「チオ」は、硫黄による酸素の置換を表し、-SR、-S-および=S含有基を含むが、それらに限られない。

#### 【0089】

「チオアルキル」は、前記に定義した通りのアルキル(ただし、アルキル鎖を形成する炭素原子の1つ以上は硫黄原子(-S-または-S-R(式中、Rは水素または更なる置換基である))で置換されている)を意味する。例えば、チオ(C<sub>1-10</sub>)アルキルとは、1個から10個の間の炭素および1つ以上の硫黄原子を含む鎖をいう。

#### 【0090】

「チオカルボニル」は、-C(=S)-基および/または-C(=S)-R基(式中、

R は水素または更なる置換基である)を意味する。チオカルボニル基は更に様々な置換基で置換されて、チオ酸、チオアミド、チオエステルおよびチオケトンを含む異なるチオカルボニル基を形成してもよいことに留意する。

#### 【0091】

「処置」または「処置する」とは、本発明化合物の任意の投与を意味し、以下を含む：  
 (1) 疾患に罹りやすい可能性があるが、その疾患の病理または症状をまだ経験していないまたは示していない動物における、疾患の発生の予防、  
 (2) 疾患の病理または症状を経験しているまたは示している動物における、その疾患の阻害(即ち、病理および/または症状の更なる進行の阻止)、あるいは  
 (3) 疾患の病理または症状を経験しているまたは示している動物における、その疾患の改善(すなわち、病理および/または症状の回復)。

10

#### 【0092】

本明細書中に与える定義の全てに関して、これらの定義は、明記した置換基以外に更なる置換基を含み得るという意味で、オープンエンドに解釈されるべきであることに留意する。従って、 $C_1$  アルキルは、1個の炭素原子が存在していることを表すが、その炭素原子上の置換基が何であるかを表していない。従って、 $(C_1)$  アルキルは、メチル(即ち、 $-CH_3$ )、ならびに、 $-CRR'R''$ (式中、 $R$ 、 $R'$ および $R''$ は、それぞれ独立して、水素または更なる置換基(ここで、炭素に結合した原子はヘテロ原子またはシアノである)であってもよい)を含む。従って、例えば、 $CF_3$ 、 $CH_2OH$ および $CH_2CN$ は、全て $(C_1)$  アルキルである。同様に、アルキルアミノなどの用語は、ジアルキルアミノなどを含む。

20

#### 【0093】

##### 発明の詳細な説明

本発明は、ヘキソキナーゼを調節するために用いられ得る化合物、および特にグルコキナーゼ(本明細書中、「GK」と称す)を活性化する化合物に関する。本発明はまた、そのような化合物を含む医薬組成物、キットおよび製品に関する。加えて、本発明は、当該化合物の製造に有用な方法および中間体に関する。更には、本発明は、前記化合物を使用する方法に関する。本発明の化合物は、他のヘキソキナーゼファミリーのメンバーに対する活性も保持し得、従って、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する。

30

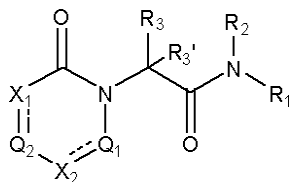
#### 【0094】

##### グルコキナーゼ活性剤

一実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

#### 【0095】

##### 【化1】



40

#### 【0096】

あるいはその多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容し得る塩またはプロドラッグを含む：

(式中、

$X_1$  および  $X_2$  は、 $CR_4R_5$  および  $NR_6$  からなる群からそれぞれ独立して選択され、但し、 $X_1$  と  $X_2$  のうちの1つが  $NR_6$  であり；

$Q_1$  および  $Q_2$  は、 $CO$ 、 $CS$  および  $CR_7R_8$  からなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R_1$  は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビスシクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビスシクロアリールから

50

なる群から選択され；

$R_2$  は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択され；

$R_3$  および  $R_3'$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、( $C_{1-10}$ ) 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それぞれ独立して選択されるか、あるいは  $R_3$  と  $R_3'$  は一緒になって置換または非置換の環を形成し；

$R_4$  および  $R_5$  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 ( $C_{1-5}$ ) 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それぞれ独立して選択され、但し、 $R_5$  は、それが結合する原子が二重結合の部分を形成する場合に存在せず；

$R_6$  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、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、但し、 $R_6$  は、それが結合する原子が二重結合の部分を形成する場合に存在せず；かつ、

$R_7$  および  $R_8$  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 ( $C_{1-5}$ ) 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

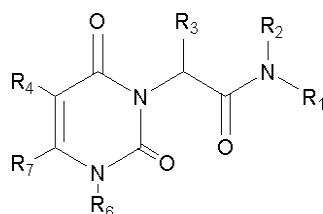
およびヘテロ ( $C_{4-12}$ ) ビシクロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、あるいは  $R_7$  と  $R_4$  または  $R_6$  が一緒になって置換または非置換の環を形成し、但し、 $R_8$  は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在しない。 )。

【 0 0 9 7 】

別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【 0 0 9 8 】

【 化 2 】



10

【 0 0 9 9 】

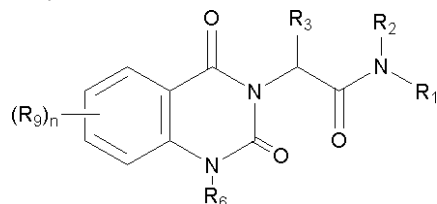
を含む。

【 0 1 0 0 】

なお別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【 0 1 0 1 】

【 化 3 】



20

【 0 1 0 2 】

を含む：

( 式中、

$n$  は、0、1、2、3 および 4 からなる群から選択され；かつ

$R_9$  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 ( $C_{1-5}$ ) 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、あるいは  $R_9$  と  $R_6$  または 2 個の  $R_9$  が一緒になって置換または非置換の環を形成する。 )。

【 0 1 0 3 】

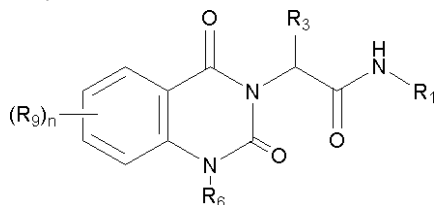
また別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【 0 1 0 4 】

30

40

## 【化 4】



## 【 0 1 0 5 】

を含む：

( 式中、

$n$  は、0、1、2、3 および 4 からなる群から選択され；かつ

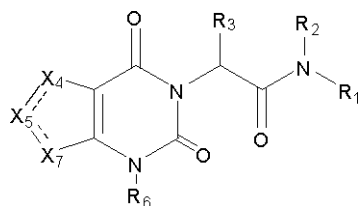
$R_9$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ ) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ ) アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ ) アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ ) アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ ) アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ ) アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ ) アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ ) アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ ) 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、アリーール( $C_{1-10}$ ) アルキル、ヘテロアリーール( $C_{1-5}$ ) アルキル、( $C_{9-12}$ ) ビシクロアリーール( $C_{1-5}$ ) アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ ) ビシクロアリーール( $C_{1-5}$ ) 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、アリーール、ヘテロアリーール、( $C_{9-12}$ ) ビシクロアリーールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ ) ビシクロアリーールからなる群から選択されるか、あるいは  $R_9$  と  $R_6$  または 2 個の  $R_9$  が一緒になって置換または非置換の環を形成する。 )。

## 【 0 1 0 6 】

また別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

## 【 0 1 0 7 】

## 【化 5】



## 【 0 1 0 8 】

を含む：

( 式中、

$X_4$ 、 $X_5$  および  $X_7$  は、 $CR_{14}R_{15}$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $C(NR_{16})$ 、 $NR_{17}$ 、 $S$  および  $O$  からなる群からそれぞれ独立して選択され；

$R_{13}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、( $C_{1-10}$ ) アルコキシ、( $C_{4-12}$ ) アリーールオキシ、ヘテロ( $C_{1-10}$ ) アリーールオキシ、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、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、アリーール( $C_{1-10}$ ) アルキル、ヘテロ( $C_{1-10}$ ) アリーール( $C_{1-5}$ ) アルキル、( $C_{9-12}$ ) ビシクロアリーール( $C_{1-5}$ ) アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ ) ビシクロアリーール( $C_{1-5}$ ) 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か、あるいは $R_{13}$ と $R_6$ が一緒になって置換または非置換の環を形成し；

$R_{14}$  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か、あるいは2個の $R_{14}$ または $R_{14}$ と $R_{13}$ が一緒になって置換または非置換の環を形成し；

$R_{15}$  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、但し、 $R_{15}$ は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在せず；

$R_{16}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、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、（ $C_{1-10}$ ）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、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；かつ

$R_{17}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、（ $C_{1-10}$ ）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<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るか、あるいは2個のR<sub>17</sub>または R<sub>17</sub> と R<sub>13</sub> が一緒になって置換または非置換の環を形成し、但し、R<sub>17</sub>は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在しない。)。

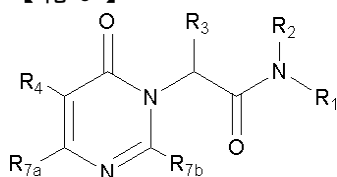
10

## 【0109】

更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

## 【0110】

## 【化6】



20

## 【0111】

を含む：

(式中、

R<sub>7a</sub> および R<sub>7b</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それぞれ独立して選択されるか、あるいはR<sub>7a</sub>と R<sub>4</sub> が一緒になって、置換または非置換の環を形成する。)。

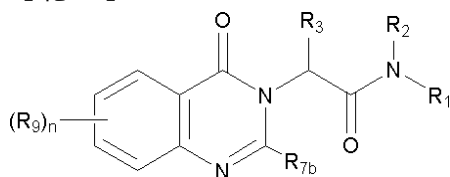
30

## 【0112】

また更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

## 【0113】

## 【化7】



40

## 【0114】

を含む：

(式中、

nは、0、1、2、3および4からなる群から選択され；

R<sub>7b</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

50

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

10

$R_9$  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( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ビスクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビスクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ビスクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビスクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビスクロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビスクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個の $R_9$ が一緒になって、置換または非置換の環を形成する。 )。

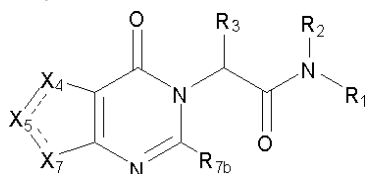
20

#### 【0115】

別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

#### 【0116】

#### 【化8】



30

#### 【0117】

を含む：

(式中、

$X_4$ 、 $X_5$  および  $X_7$  は、 $CR_{14}R_{15}$ 、CO、CS、 $C(NR_{16})$ 、 $NR_{17}$ 、S および O からなる群から、それぞれ独立して選択され；

$R_{7b}$  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( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ビスクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビスクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ビスクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビスクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビスクロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビスクロアリールからなる群から選択され；

40

$R_{13}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、

50

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、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；

10

$R_{14}$  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か、あるいは2個の $R_{14}$ または $R_{14}$ と $R_{13}$ が一緒になって、置換または非置換の環を形成し；

20

$R_{15}$  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、但し、 $R_{15}$  は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在せず；

30

40

$R_{16}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、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、 $(C_{1-10})$ 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、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、 $(C_{4-12})$

50

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

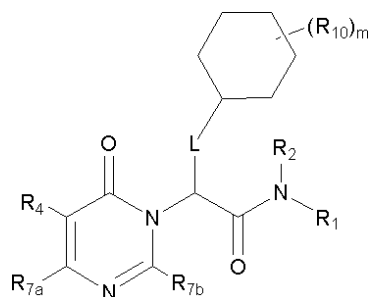
R<sub>17</sub> は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)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るか、あるいは2個のR<sub>17</sub>またはR<sub>17</sub>とR<sub>13</sub>が一緒になって、置換または非置換の環を形成し、但し、R<sub>17</sub>は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在しない。 )。

【 0 1 1 8 】

なお、更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【 0 1 1 9 】

【 化 9 】



【 0 1 2 0 】

を含む：

( 式中、

m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；

R<sub>7a</sub> および R<sub>7b</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、それぞれ独立して選択されるか、あるいはR<sub>7a</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になって、置換または非置換の環を形成し；かつ

R<sub>10</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、( $C_{1-10}$ )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、あるいは2個の $R_{10}$ が一緒になって、置換または非置換の環を形成する)。

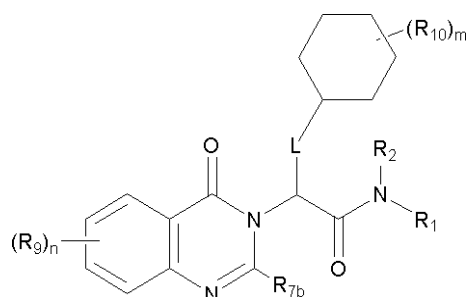
10

## 【0121】

別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

## 【0122】

## 【化10】



20

## 【0123】

を含む：

(式中、

$n$  は、0、1、2、3および4からなる群から選択され；かつ

$m$  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；

30

$R_{7b}$  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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、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；

40

$R_9$  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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、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、

50

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、あるいは2個の $R_9$ が一緒になって、置換または非置換の環を形成し；かつ

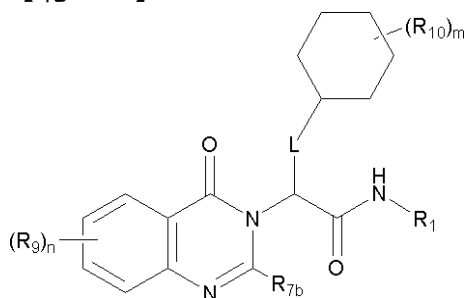
$R_{10}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )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( $C_{1-5}$ )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、あるいは2個の $R_{10}$ が一緒になって、置換または非置換の環を形成する)。

#### 【0124】

なお別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

#### 【0125】

#### 【化11】



#### 【0126】

を含む：

(式中、

$n$  は、0、1、2、3および4からなる群から選択され；

$m$  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；

$R_{7b}$  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( $C_{1-5}$ )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；

$R_9$  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( $C_{1-5}$ )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、あるいは2個の $R_9$ が一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

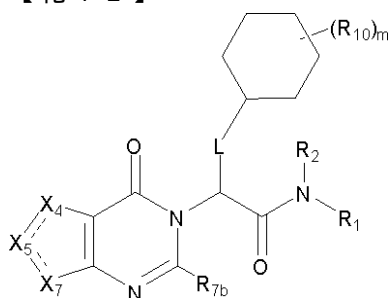
$R_{10}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )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( $C_{1-5}$ )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、あるいは2個の $R_{10}$ が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【0127】

更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【0128】

【化12】



【0129】

を含む：

(式中、

$m$  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；

$X_4$ 、 $X_5$  および  $X_7$  は、 $CR_{14}R_{15}$ 、 $CO$ 、 $CS$ 、 $C(NR_{16})$ 、 $NR_{17}$ 、 $S$  および  $O$  からなる群から、それぞれ独立して選択され；

$R_{7b}$  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( $C_{1-5}$ )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；

$R_{13}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、( $C_{1-10}$ )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、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；

$R_{14}$ 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か、あるいは2個の $R_{14}$ または $R_{14}$ と $R_{13}$ が一緒になって置換または非置換の環を形成し；

$R_{15}$ 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、但し、 $R_{15}$ は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在せず；

$R_{16}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、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、( $C_{1-10}$ )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( $C_{1-10}$ )



0) 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；かつ

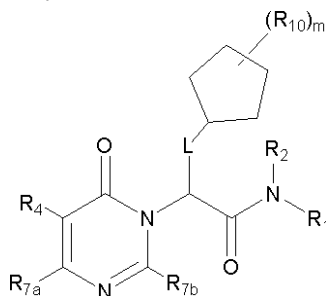
$R_{17}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、( $C_{1-10}$ ) アルコキシ、( $C_{4-12}$ ) アリールオキシ、ヘテロ ( $C_{1-10}$ ) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ ) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ ) アルキル、ハロ ( $C_{1-10}$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_{1-10}$ ) アルキル、カルボニル ( $C_{1-10}$ ) アルキル、チオカルボニル ( $C_{1-10}$ ) 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、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か、あるいは2個の  $R_{17}$  または  $R_{17}$  と  $R_{13}$  が一緒になって置換または非置換の環を形成し、但し、 $R_{17}$  は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在しない。 )。

#### 【0130】

なお別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

#### 【0131】

#### 【化13】



#### 【0132】

を含む：

(式中、

$m$  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；

$R_{7a}$  および  $R_{7b}$  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 ( $C_{1-5}$ ) 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<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から、それぞれ独立して選択されるか、あるいはR<sub>7a</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

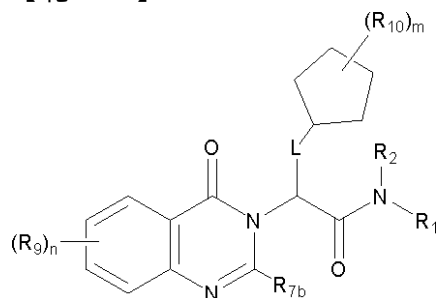
R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個のR<sub>10</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

#### 【0133】

更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

#### 【0134】

#### 【化14】



#### 【0135】

を含む：

(式中、

nは、0、1、2、3および4からなる群から選択され；かつ

m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；

R<sub>7b</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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>9</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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個のR<sub>9</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

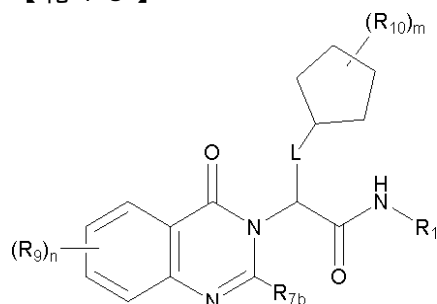
R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個のR<sub>10</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【0136】

なお更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【0137】

【化15】



【0138】

を含む：

(式中、

nは、0、1、2、3および4からなる群から選択され；

m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；

R<sub>7b</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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリール

およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>9</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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個のR<sub>9</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

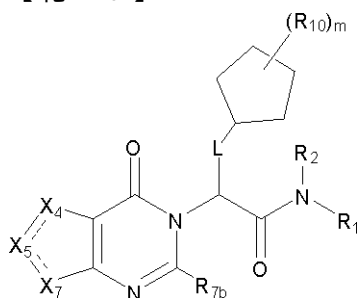
R<sub>10</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個のR<sub>10</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

#### 【0139】

別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

#### 【0140】

#### 【化16】



#### 【0141】

を含む；

(式中、

m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；

X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub>およびX<sub>7</sub>は、CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、CO、CS、C(NR<sub>16</sub>)、NR<sub>17</sub>、Sおよび0からなる群から、それぞれ独立して選択され；

R<sub>7b</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( $C_{1-3}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ピシクロアリールからなる群から選択され；

$R_{10}$  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( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個の $R_{10}$ が一緒になって置換または非置換の環を形成し；

$R_{13}$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、( $C_{1-10}$ )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、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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ピシクロアルキル、( $C_{4-12}$ )アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリール およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ピシクロアリールからなる群から選択され；

$R_{14}$  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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ピシクロアルキル、( $C_{4-12}$ )アリール、ヘテロ( $C_{1-10}$ )アリール、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個の $R_{14}$ または $R_{14}$ と $R_{13}$ が一緒になって置換または非置換の環を形成し；

$R_{15}$  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、( $C_{1-10}$ )

10

20

30

40

50

-<sub>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>)オキサアルキル、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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、(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>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択され、但し、R<sub>15</sub>は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在せず；

10

R<sub>16</sub> は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、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、(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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、(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>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択され；かつ

20

R<sub>17</sub> は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、(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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、(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>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個のR<sub>17</sub>またはR<sub>17</sub>とR<sub>13</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し、但し、R<sub>17</sub>は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在しない。 )。

30

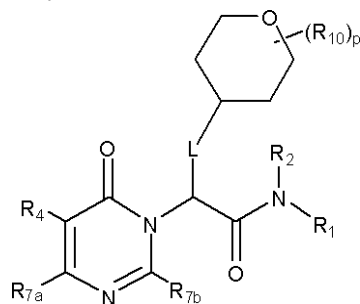
【 0 1 4 2 】

40

なお別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【 0 1 4 3 】

## 【化 17】



## 【 0 1 4 4 】

を含む：

(式中、

p 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；

R<sub>7a</sub> および R<sub>7b</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それぞれ独立して選択されるか、あるいはR<sub>7a</sub>と R<sub>4</sub> が一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R<sub>10</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2個のR<sub>10</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

## 【 0 1 4 5 】

なお別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

## 【 0 1 4 6 】

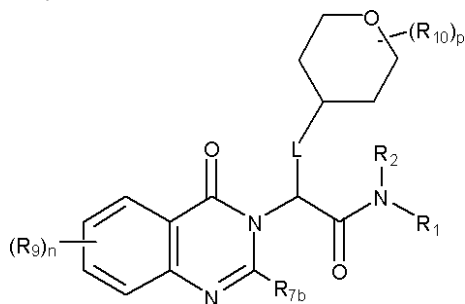
10

20

30

40

## 【化 18】



## 【0147】

を含む：

(式中、

$n$  は、0、1、2、3および4からなる群から選択され；

$p$  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；

$R_{7b}$  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 $(C_{1-5})$ 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；

$R_9$  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 $(C_{1-5})$ 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、あるいは2個の $R_9$ が一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

$R_{10}$  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 $(C_{1-5})$ 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

10

20

30

40

50



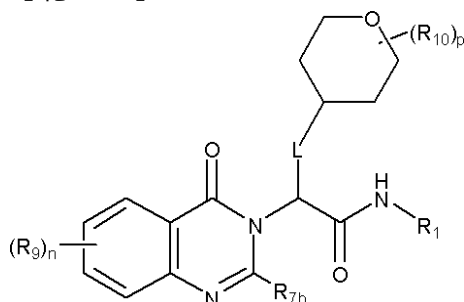
およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個のR<sub>10</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【0148】

更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【0149】

【化19】



【0150】

を含む：

(式中、

nは、0、1、2、3および4からなる群から選択され；

p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；

R<sub>7b</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>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か、あるいは2個のR<sub>9</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R<sub>10</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

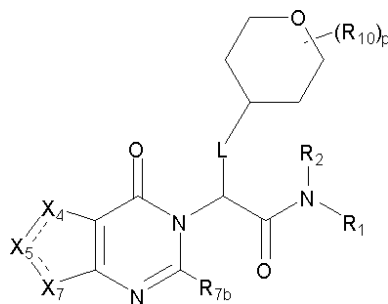
、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、アリール(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヘテロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>9-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、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か、あるいは2個のR<sub>10</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【0151】

なお更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【0152】

【化20】



【0153】

を含む：

(式中、

p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；

X<sub>4</sub>、X<sub>5</sub> および X<sub>7</sub> は、CR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>、CO、CS、C(NR<sub>16</sub>)、NR<sub>17</sub>、SおよびOからなる群から、それぞれ独立して選択され；

R<sub>7b</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>10</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か、あるいは2個のR<sub>10</sub>

10

20

30

40

50

が一緒になって置換または非置換の環を形成し；

$R_{13}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、 $(C_{1-10})$ 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、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、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビスシクロアリール $(C_{1-5})$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビスシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアリールおよびヘテロ $(C_{4-12})$ ビスシクロアリールからなる群から選択され；

10

$R_{14}$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビスシクロアリール $(C_{1-5})$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビスシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアリールおよびヘテロ $(C_{4-12})$ ビスシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは2個の $R_{14}$ または $R_{14}$ と $R_{13}$ が一緒になって置換または非置換の環を形成し；

20

$R_{15}$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビスシクロアリール $(C_{1-5})$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビスシクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアリールおよびヘテロ $(C_{4-12})$ ビスシクロアリールからなる群から選択され、但し、 $R_{15}$ は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在せず；

30

40

$R_{16}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、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、 $(C_{1-10})$ 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、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 $(C_{3-12})$

50

<sub>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；かつ

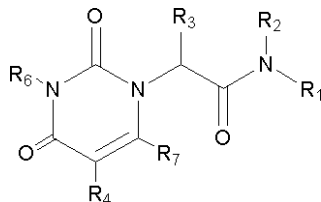
R<sub>17</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C<sub>1-10</sub>)アルコキシ、(C<sub>4-12</sub>)アリールオキシ、ヘテロ(C<sub>1-10</sub>)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-10</sub>)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るか、あるいは2個の R<sub>17</sub> または R<sub>17</sub>と R<sub>13</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し、但し、R<sub>17</sub>は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在しない。 )。

【 0 1 5 4 】

別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【 0 1 5 5 】

【 化 2 1 】



【 0 1 5 6 】

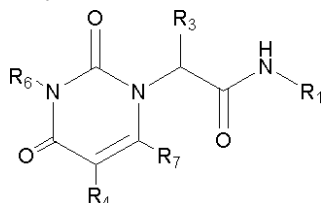
を含む。

【 0 1 5 7 】

更なる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【 0 1 5 8 】

【 化 2 2 】



【 0 1 5 9 】

を含む。

【 0 1 6 0 】

本発明化合物の特定の例としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：

(S)-2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-4-メチルペンタン酸；

(S)-2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-4-メチル-N-(チアゾール-2-イル)ペンタンアミド；

10

20

30

40

50

(S)-4-メチル-2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)ペンタン酸;

(S)-4-メチル-2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ペンタンアミド;

2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド;

2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-フェニル-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド;

2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-3-フェニルプロパンアミド;

2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;

2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;

2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1H-イミダゾール-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-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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-(7-(メチルスルホニル)-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;

2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-(4-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド;

N-(5-プロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)アセトアミド;

2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-(5-フェニル-ピリジン-2-イル)アセトアミド;

N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)アセトアミド;

メチル 6-(2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)アセトアミド)ニコチネート;

N-(5-プロモピリジン-2-イル)-2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)アセトアミド;

(S)-メチル 2-(2-アミノベンズアミド)-3-シクロヘキシルプロパノエート;

(S)-メチル 3-シクロヘキシル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパノエート;

(S)-3-シクロヘキシル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

(S)-シクロヘキシル-2-(4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド;

(R)-3-シクロヘキシル-2-(2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;

(R)-3-シクロヘキシル-2-(2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(ヒドロキシメチル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド;

メチル 2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパノエート;

10

20

30

40

50

2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン酸;  
 2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-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-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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;  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 2-(6-クロロ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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;  
 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ピコリン酸;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパンアミド;  
 2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド;  
 2-(6-メタンスルホニル-1,3-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド;  
 2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド;  
 2-(6-クロロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-プロピオンアミド;  
 2-(6-クロロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-シクロヘキシル-N-(5-メチル[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;  
 2-(6-クロロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-シクロヘキシル-N-(5-メチル[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;  
 N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;  
 N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピオンアミド;  
 N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピオンアミド;  
 N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロペンチル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

10

20

30

40

50

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロペンチル-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-フルオロ-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロペンチル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-フルオロ-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-ピリジン-2-イル-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-N-チアゾール-2-イル-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-2-チオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-N-ピリジン-2-イル-プロピオンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸;

3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-N-(5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-2-(7-(メチルスルホニル)-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-N-(5-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-ヒドロキシメチル-チアゾール-2-イル)-プロピオンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロパンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロパンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

3-{6-[3-シクロヘキシル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ピリジン-3-イル}-プロパン酸 エチル エステル;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-(シクロプロピルスルホニル)-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;

10

20

30

40

50

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メタンスルホニル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸 メチル エステル;

N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-[4-オキソ-6-(プロパン-2-スルホニル)-4H-キナゾリン-3-イル]-プロピオンアミド;

6-[2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸 メチル エステル;

6-[2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸 メチル エステル;

N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-3-フラン-2-イル-2-(7-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド;

N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパンアミド;

2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-N-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピオンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロピルメタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸 メチル エステル;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロパンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[2-(8-クロロ-6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-シクロヘキシル-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド;

メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソピリド[3,4-d]ピリミジン3(4H)イル)プロパンアミド)ニコチネート;

3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(4-オキソピリド[3,4-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)プロパンアミド;

3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(6-メトキシ-4-オキソピリド[3,4-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソピリド[4,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;

3-シクロヘキシル-2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)プロパンアミド;

メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソプテリジン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;

メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソチエノ[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;

3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソチエノ[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

10

20

30

40

50



- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-(イソプロピルスルホニル)-4-オキソチエノ[3, 2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(イソプロピルスルホニル)-4-オキソチエノ[3, 2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(イソプロピルスルホニル)-4-オキソチエノ[3, 2-d]ピリミジン-3(4H)-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-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(イソプロピルスルホニル)-2, 4-ジオキソ-1, 2-ジヒドロチエノ[3, 2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド;  
 メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(1-メチル-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;  
 3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(1-メチル-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-3-(メチルスルホニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-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-(1-メチル-3-(メチルスルホニル)-4-オキソ-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-5(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(2-(メチルチオ)-7-オキソチアゾロ[5, 4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)プロパンアミド;  
 2-(9-ベンジル-6-オキソ-6, 9-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル)-3-シクロヘキシル-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(9-ベンジル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 9-テトラヒドロ-1H-プリン-1-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;  
 3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 N-シクロプロピル-3-(1-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-1-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(3-シクロヘキシル-1-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(3-シクロヘキシル-1-(5-フルオロピリジン-2-イルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 N-シクロプロピル-3-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-1-(チアゾール-2-イルアミノ)プロパン-2-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 N-シクロプロピル-3-(3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソ-1-(チアゾール-2-イルアミノ)プロパン-2-イル)-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-カルバモイルピリジン-2-イルアミノ)-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 N-シクロプロピル-3-(3-(4-フルオロフェニル)-1-オキソ-1-(チアゾール-2-イルアミノ)プロパン-2-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 N-シクロプロピル-3-(3-(3-フルオロフェニル)-1-オキソ-1-(チアゾール-2-イルアミノ)プロパン-2-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(7-フルオロ-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルチオ)-2, 4-ジオ

キソ-1, 2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(8-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(ピペリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 ベンジル 4-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-4-(チアゾール-2-イルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート;  
 3-シクロヘキシル-2-(8-メトキシ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-メトキシ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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-メトキシ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 1-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)シクロペンタンカルボキサミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(8-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(6-アセトアミド-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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;  
 3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(8-クロロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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;  
 3-シクロヘキシル-2-(6,8-ジメチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(6-クロロ-8-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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;  
 N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 2-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)-チアゾール-5-カルボン酸;  
 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)-ニコチンアミド;  
 2-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)-N,N-ジエチルチアゾール-5-カルボキサミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(モルホリン-4-カルボニル)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-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)チアゾール-2-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボニル)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-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-ホルミルチア

10

20

30

40

50

- ザール-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-N-(5-((ジエチルアミノ)メチル)チアザール-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-  
 -オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(モルホリノメ  
 チル)チアザール-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-((4-メチルピ  
 ペラジン-1-イル)メチル)チアザール-2-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-((4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル)チアザール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-  
 (6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-((4-(2-(イソ  
 プロピルアミノ)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)チアザール-2-イル)プロパ  
 ンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(ヒドロキシメ  
 チル)チアザール-2-イル)プロパンアミド;  
 2-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)  
 イソニコチンアミド;  
 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-フルオロピリ  
 ジン-2-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(  
 4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-N-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナ  
 ザリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 エチル 4-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパン  
 アミド)-1-メチル-1H-イミダザール-2-カルボキシレート;  
 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(モルホリン-4  
 -カルボニル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(モ  
 ルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-シアノピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(  
 4H)-イル)プロパンアミド;  
 N-(5-シアノピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキ  
 ナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;  
 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)  
 ニコチンアミド;  
 N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メトキシ-4-オキソキナゾリン-3(  
 4H)-イル)プロパンアミド;  
 3-(1-(5-カルバモイルピリジン-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-  
 イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロチアザール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)  
 -N-シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N  
 -シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロチアザール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)  
 -N-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-(1-(5-クロロチアザール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)  
 -N-シクロペンチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;  
 3-シクロヘキシル-2-(7-(シクロプロパンスルホンアミド)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イ  
 ル)-N-(チアザール-2-イル)プロパンアミド;

- 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;
- 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;
- 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;
- 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド; 10
- 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;
- 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-1-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;
- 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-1-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;
- 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソチエノ[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチンアミド; 20
- N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソチエノ[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソチエノ[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-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-(7-(メチルスルホニル)-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド;
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-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-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリミジン-2-イル)プロパンアミド; 30
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピラジン-2-イル)プロパンアミド;
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピラジン-2-イル)プロパンアミド;
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(1H-ピラゾール-5-イル)プロパンアミド;
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(1H-ピラゾール-5-イル)プロパンアミド;
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)プロパンアミド; 40
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(イソオキサゾール-3-イル)プロパンアミド;
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(キノリン-2-イル)プロパンアミド;
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパ 50

- ンアミド)ニコチネート;
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(5,7-ジメチル-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(オキサゾール-2-イル)プロパンアミド;
- 3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-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-(7-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド;
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6,7-ジフルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート; 10
- (S)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- (R)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(6,8-ジクロロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- メチル 6-(2-(6-クロロ-8-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-シクロヘキシルプロパンアミド)ニコチネート; 20
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-5-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- (S)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- (R)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-[4-(1,1-ジオキソ-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)]プロパンアミド; 30
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-[4-(1,1-ジオキソ-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)]プロパンアミド;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4,4,4-トリフルオロ-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ブタンアミド;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-シクロブチル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド; 40
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロパンアミド;
- (S)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)ブタンアミド;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)プロパンアミド;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパンアミド;
- N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(6-フルオ 50

ロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド;

N-(5-クロロチアゾール-2-イル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパンアミド; および

N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド。

【0161】

別の変形において、本発明化合物は、以下からなる群から選択される：

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチン酸メチルエステル;

6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロプロパンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド;

メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(7-(イソプロピルスルホニル)-4-オキソチエノ[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート;

3-(1-(5-カルバモイルピリジン-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;

3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド;

3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド; および

(R)-メチル 6-(3-シクロヘキシル-2-(4-オキソ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ニコチネート。

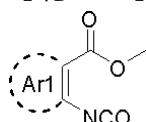
【0162】

本発明は、その別の態様において、グルコキナーゼ活性剤として有用な化合物を製造する方法に関する。一実施形態において、この方法は、

式

【0163】

【化23】

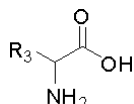


【0164】

を含む化合物と式

【0165】

【化24】

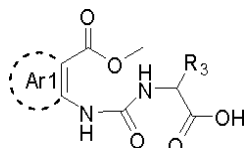


【0166】

を含む化合物とを、式

【0167】

【化25】



【0168】

10

20

30

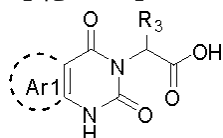
40

50

を含む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  
式

【 0 1 6 9 】

【 化 2 6 】



【 0 1 7 0 】

を含む第二反応性生物を形成する条件下で、第一反応生成物を処理する工程、  
を含む：

10

( 式中、

Ar1 は、芳香環であり；かつ

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、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)。

20

【 0 1 7 1 】

前記実施形態の一変形において、この方法は更に、

第二反応生成物と式

【 0 1 7 2 】

【 化 2 7 】



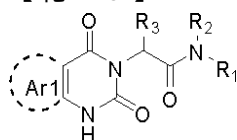
【 0 1 7 3 】

を含む化合物とを、式

30

【 0 1 7 4 】

【 化 2 8 】



【 0 1 7 5 】

を含む第三反応性生物を形成する条件下で、反応させる工程、  
を含む：

40

( 式中、

R<sub>1</sub> は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ(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>2</sub> は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択される)。

【 0 1 7 6 】

前記実施形態の別の変形において、この方法は更に、

第二反応生成物と式

【 0 1 7 7 】

【 化 2 9 】



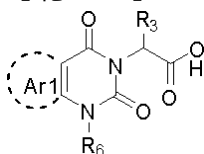
50

【 0 1 7 8 】

を含む化合物とを、式

【 0 1 7 9 】

【 化 3 0 】



【 0 1 8 0 】

を含む第四反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程：および

10

第四反応生成物と式

【 0 1 8 1 】

【 化 3 1 】

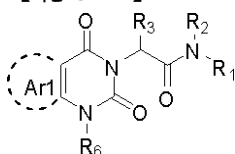
NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

【 0 1 8 2 】

を含む化合物とを、式

【 0 1 8 3 】

【 化 3 2 】



20

【 0 1 8 4 】

を含む第五反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、

を含む：

(式中、

X は、脱離基であり；

R<sub>1</sub> は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択され；

30

R<sub>2</sub> は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択され；かつ

R<sub>6</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、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択される)。

40

【 0 1 8 5 】

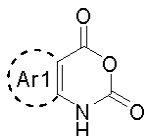
別の実施形態において、この方法は、

式

【 0 1 8 6 】



【化 3 3】

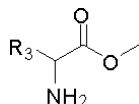


【 0 1 8 7 】

を含む化合物と式

【 0 1 8 8 】

【化 3 4】



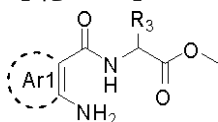
10

【 0 1 8 9 】

を含む化合物とを、式

【 0 1 9 0 】

【化 3 5】



【 0 1 9 1 】

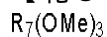
20

を含む第一反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；

第一反応生成物と式

【 0 1 9 2 】

【化 3 6】

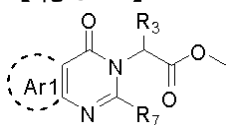


【 0 1 9 3 】

を含む化合物とを、式

【 0 1 9 4 】

【化 3 7】



30

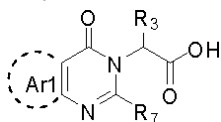
【 0 1 9 5 】

を含む第二反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；

第二反応生成物を、式

【 0 1 9 6 】

【化 3 8】



40

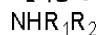
【 0 1 9 7 】

を含む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

第三反応生成物と式

【 0 1 9 8 】

【化 3 9】

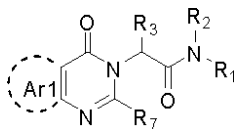


【 0 1 9 9 】

を含む化合物とを、式

【 0 2 0 0 】

## 【化 4 0】



## 【 0 2 0 1】

を含む第四反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、

を含む：

(式中、

Ar1は、芳香環であり；

R<sub>1</sub> は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択され；

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

R<sub>7</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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択される)。

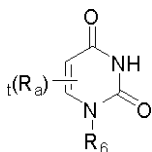
## 【 0 2 0 2】

なお別の実施形態において、この方法は、

式

## 【 0 2 0 3】

## 【化 4 1】

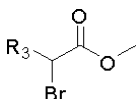


## 【 0 2 0 4】

を含む化合物と式

## 【 0 2 0 5】

## 【化 4 2】



10

20

30

40

50

【 0 2 0 6 】

を含む化合物とを、式

【 0 2 0 7 】

【 化 4 3 】



【 0 2 0 8 】

を含む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

10

第一反応生成物と式

【 0 2 0 9 】

【 化 4 4 】

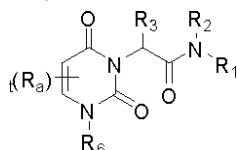
NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

【 0 2 1 0 】

を含む化合物とを、式

【 0 2 1 1 】

【 化 4 5 】



20

【 0 2 1 2 】

を含む第二反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、

を含む：

( 式中、

t は、0、1および2からなる群から選択され；

R<sub>a</sub> は、R<sub>4</sub>およびR<sub>7</sub>からなる群から選択され；

R<sub>1</sub> は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ(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>2</sub> は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択され；

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、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；

40

R<sub>4</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、

50

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

R<sub>6</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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピシクロアリールからなる群から選択され; かつ

R<sub>7</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>)ピシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ピシクロアリール(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>)ピシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ピシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ピ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>7</sub>と R<sub>4</sub>または R<sub>6</sub> のいずれかが一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

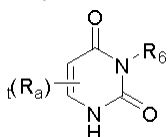
【 0 2 1 3 】

なお別の実施形態において、この方法は、

式

【 0 2 1 4 】

【 化 4 6 】

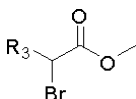


【 0 2 1 5 】

を含む化合物と式

【 0 2 1 6 】

【 化 4 7 】

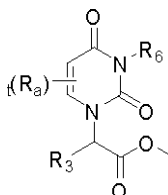


【 0 2 1 7 】

を含む化合物とを、式

【 0 2 1 8 】

【 化 4 8 】



## 【 0 2 1 9 】

を含む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

第一反応生成物と式

## 【 0 2 2 0 】

## 【 化 4 9 】

$\text{NHR}_1\text{R}_2$

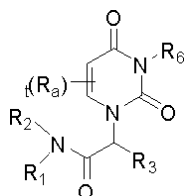
## 【 0 2 2 1 】

を含む化合物とを、式

## 【 0 2 2 2 】

## 【 化 5 0 】

10



## 【 0 2 2 3 】

を含む第二反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、

を含む:

(式中、

$t$  は、0、1および2からなる群から選択され;

20

$R_a$  は、 $R_4$ および $R_7$ からなる群から選択され;

$R_1$  それぞれ置換または非置換の、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ピシクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロ( $C_{4-12}$ )ピシクロアリールからなる群から選択され;

$R_2$  は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択され;

$R_3$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、( $C_{1-10}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ピシクロアリールからなる群から選択され;

30

$R_4$  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( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )アルキル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ピシクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ピシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ピシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ピシクロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ピシクロアリールからなる群から選択され;

40

$R_6$  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

50

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

R<sub>7</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>)ビスクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスクロアリール(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>)ビスクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビスクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビス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>7</sub>と R<sub>4</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

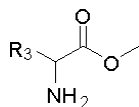
【0224】

更なる実施形態において、この方法は、

式

【0225】

【化51】

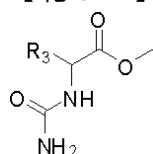


【0226】

を含む化合物を、式

【0227】

【化52】



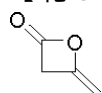
【0228】

を含む第一反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；

第一反応生成物と式

【0229】

【化53】

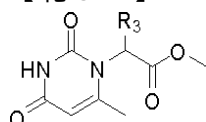


【0230】

を含む化合物とを、式

【0231】

【化54】



【0232】

10

20

30

40

50

を含む第二反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、  
を含む：

(式中、

$R_3$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、 $(C_{1-10})$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビスシクロアリール $(C_{1-5})$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビスシクロアリールおよびヘテロ $(C_{4-12})$ ビスシクロアリールからなる群から選択される)。

10

【0233】

前記実施形態の一変形において、この方法は更に、  
第二反応生成物と式

【0234】

【化55】

$NHR_1R_2$

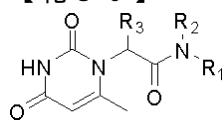
【0235】

を含む化合物とを、式

20

【0236】

【化56】



【0237】

を含む第三反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、  
を含む：

(式中、

$R_1$  は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ $(C_{3-12})$ シクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビスシクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロ $(C_{4-12})$ ビスシクロアリールからなる群から選択され；かつ

30

$R_2$  は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択される)。

【0238】

前記実施形態の別の変形において、この方法は更に、  
第二反応生成物と式

【0239】

【化57】

$R_6X$

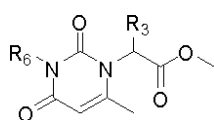
【0240】

を含む化合物とを、式

40

【0241】

【化58】



【0242】

を含む第四反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；および  
第四反応生成物と式

【0243】

50

## 【化 5 9】

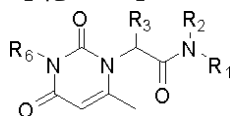
NHR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

## 【 0 2 4 4 】

を含む化合物とを、式

## 【 0 2 4 5 】

## 【化 6 0】



## 【 0 2 4 6 】

を含む第五反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、  
を含む：

(式中、

Xは、脱離基であり；

R<sub>1</sub> は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)  
ビスシクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群  
から選択され；

R<sub>2</sub> は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択され；かつ

R<sub>6</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、アリアルオキ  
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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)ア  
ルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル  
、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロア  
リールからなる群から選択される)。

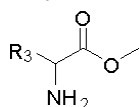
## 【 0 2 4 7 】

更なる実施形態において、この方法は、

式

## 【 0 2 4 8 】

## 【化 6 1】

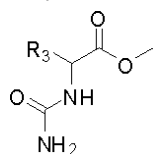


## 【 0 2 4 9 】

を含む化合物を、式

## 【 0 2 5 0 】

## 【化 6 2】



## 【 0 2 5 1 】

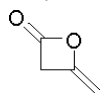
を含む第一反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；

第一反応生成物と式

## 【 0 2 5 2 】



## 【化 6 3】

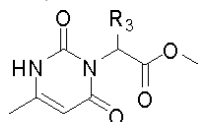


## 【 0 2 5 3】

を含む化合物とを、式

## 【 0 2 5 4】

## 【化 6 4】



10

## 【 0 2 5 5】

を含む第二反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、

を含む：

( 式中、

$R_3$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、 $(C_{1-10})$  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)。

20

## 【 0 2 5 6】

前記実施形態の一変形において、この方法はさらに、

第二反応生成物と式

## 【 0 2 5 7】

## 【化 6 5】



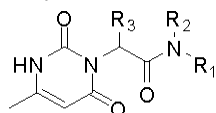
30

## 【 0 2 5 8】

を含む化合物とを、式

## 【 0 2 5 9】

## 【化 6 6】



## 【 0 2 6 0】

を含む第三反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、

を含む：

( 式中、

$R_1$  は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ  $(C_{3-12})$  シクロアルキル、ヘテロ  $(C_{3-12})$  ビシクロアルキル、ヘテ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

$R_2$  は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択される)。

40

## 【 0 2 6 1】

前記実施形態の別変形では、この方法は更に、

第二反応生成物と式

## 【 0 2 6 2】

## 【化 6 7】

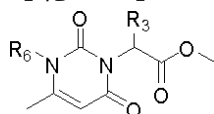
 $R_6X$ 

## 【 0 2 6 3】

を含む化合物とを、式

## 【 0 2 6 4】

## 【化 6 8】



## 【 0 2 6 5】

を含む第四反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程;および  
第四反応生成物と式

## 【 0 2 6 6】

## 【化 6 9】

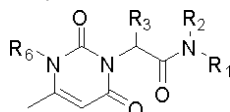
 $NHR_1R_2$ 

## 【 0 2 6 7】

を含む化合物とを、式

## 【 0 2 6 8】

## 【化 7 0】



## 【 0 2 6 9】

を含む第五反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、  
を含む:

(式中、

X は、脱離基であり;

$R_1$  は、それぞれ置換または非置換の、ヘテロ( $C_{3-12}$ )シクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )  
ビスシクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビスシクロアリールからなる群か  
ら選択され;

$R_2$  は、水素およびインビボで水素に変換可能な置換基からなる群から選択され;かつ

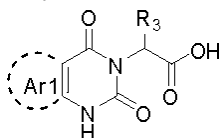
$R_6$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ  
、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、( $C_{1-10}$ )アルキルアミノ、スルホンアミ  
ド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、( $C_{1-10}$ )アルキル、ハロ( $C_{1-10}$ )アルキル、カル  
ボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、チオカルボニル( $C_{1-3}$ )アルキル、スルホニル( $C_{1-3}$ )アルキル、ス  
ルフィニル( $C_{1-3}$ )アルキル、アミノ( $C_{1-10}$ )アルキル、イミノ( $C_{1-3}$ )アルキル、( $C_{3-12}$ )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、( $C_{9-12}$ )ビスシクロアリール( $C_{1-5}$ )アル  
キル、ヘテロ( $C_{8-12}$ )ビスシクロアリール( $C_{1-5}$ )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、( $C_{9-12}$ )ビスシクロアルキル、ヘテロ( $C_{3-12}$ )ビスシクロアルキル、  
アリール、ヘテロアリール、( $C_{9-12}$ )ビスシクロアリールおよびヘテロ( $C_{4-12}$ )ビスシクロア  
リールからなる群から選択される)。

## 【 0 2 7 0】

本発明は、なおその別の態様において、グルコキナーゼ活性剤を製造するのに有用な中  
間体に関する。一実施形態において、この中間体は、

## 【 0 2 7 1】

## 【化 7 1】



## 【 0 2 7 2】

を含む：

( 式中、

Ar1は、芳香環であり；かつ

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

10

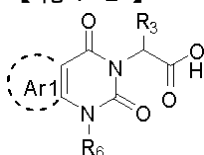
## 【 0 2 7 3】

別の実施形態において、この中間体は、

20

## 【 0 2 7 4】

## 【化 7 2】



## 【 0 2 7 5】

を含む：

( 式中、

Ar1 は、芳香環であり；

30

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

R<sub>6</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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択される)。

40

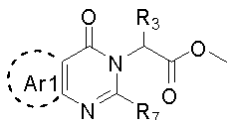
50

【 0 2 7 6 】

別の実施形態において、この中間体は、

【 0 2 7 7 】

【 化 7 3 】



【 0 2 7 8 】

を含む：

( 式中、

Ar1 は、芳香環であり；

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

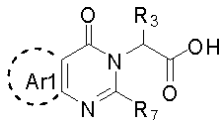
R<sub>7</sub> は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシクロアリールからなる群から選択される)。

【 0 2 7 9 】

なお別の実施形態において、この中間体は、

【 0 2 8 0 】

【 化 7 4 】



【 0 2 8 1 】

を含む：

( 式中、

Ar1 は、芳香環であり；

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、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>)ビスシクロアリール(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>8-12</sub>)ビスシクロアリール(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>)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</sub>)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C<sub>9-12</sub>)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C<sub>4-12</sub>)ビスシ

ロアリールからなる群から選択され；かつ

$R_7$ 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 $(C_{1-5})$ 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)。

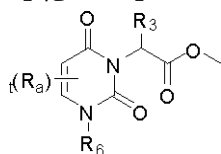
10

【0282】

なお別の実施形態において、この中間体は、

【0283】

【化75】



20

【0284】

を含む：

(式中、

$t$ は、0、1および2からなる群から選択され；

$R_a$ は、 $R_4$ および $R_7$ からなる群から選択され；

$R_3$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、 $(C_{1-10})$ 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；

30

$R_4$ 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 $(C_{1-5})$ 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；

40

$R_6$ 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

50

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

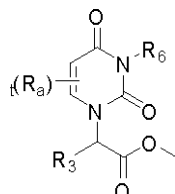
R<sub>7</sub> は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(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か、あるいはR<sub>7</sub>とR<sub>4</sub>またはR<sub>6</sub>のいずれかが一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【0285】

更なる実施形態において、この中間体は、

【0286】

【化76】



【0287】

を含む：

(式中、

t は、0、1 および 2からなる群から選択され；

R<sub>a</sub> は、R<sub>4</sub> および R<sub>7</sub> からなる群から選択され；

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、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>4</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>6</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; かつ

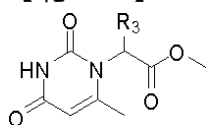
R<sub>7</sub> は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C<sub>1-10</sub>)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(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か、あるいはR<sub>7</sub>と R<sub>4</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【0288】

なお更なる実施形態において、この中間体は、

【0289】

【化77】



【0290】

を含む:

(式中、

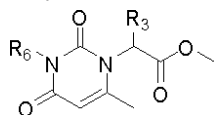
R<sub>3</sub> は、それぞれ置換または非置換の、水素、(C<sub>1-10</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、カルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、チオカルボニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルホニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、スルフィニル(C<sub>1-3</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1-10</sub>)アルキル、イミノ(C<sub>1-3</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル(C<sub>1-5</sub>)アルキル、ヘテロ(C<sub>3-12</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)。

【0291】

なお更なる実施形態において、この中間体は、

【0292】

## 【化 7 8】



## 【 0 2 9 3】

を含む：

( 式中、

$R_3$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、 $(C_{1-10})$ 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

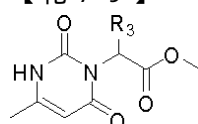
$R_6$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 $(C_{1-10})$ アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 $(C_{1-10})$ アルキル、ハロ $(C_{1-10})$ アルキル、カルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、チオカルボニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルホニル $(C_{1-3})$ アルキル、スルフィニル $(C_{1-3})$ アルキル、アミノ $(C_{1-10})$ アルキル、イミノ $(C_{1-3})$ アルキル、 $(C_{3-12})$ 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、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、但し、 $R_6$ は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在しない。 )。

## 【 0 2 9 4】

別の実施形態において、この中間体は、

## 【 0 2 9 5】

## 【化 7 9】



## 【 0 2 9 6】

を含む：

( 式中、

$R_3$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、 $(C_{1-10})$ 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 )。

## 【 0 2 9 7】

なお別の実施形態において、この中間体は、

## 【 0 2 9 8】

10

20

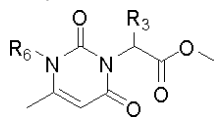
30

40

50



## 【化 8 0】



## 【 0 2 9 9 】

を含む：

( 式中、

$R_3$  は、それぞれ置換または非置換の、水素、 $(C_{1-10})$  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

$R_6$  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、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)。

## 【 0 3 0 0 】

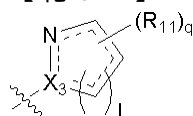
前記実施形態のそれぞれの一変形において、 $R_1$  は、置換または非置換のヘテロアリールである。別変形において、 $R_1$  は、それぞれ置換または非置換の、チアゾリルおよびピリジルからなる群から選択される。なお別変形において、 $R_1$  は、チアゾール-2-イル、2-ピリジル、5-メチルチアゾール-2-イル、6-メチルピリド-2-イル、4-メチルピリド-2-イル、5-プロモ-6-メチルピリド-2-イル、5-フェニル-ピリド-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ニコチン酸 (a nictoinic acid) メチル エステルおよび5-プロモ-ピリド-2-イルからなる群から選択される。

## 【 0 3 0 1 】

前記実施形態のそれぞれのなお別変形において、 $R_1$  は、

## 【 0 3 0 2 】

## 【化 8 1】



## 【 0 3 0 3 】

を含む：

( 式中、

$I$  は、1および 2からなる群から選択され；

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

$X_3$  は、 $CR_{12}$  または  $N$ からなる群から選択され；

$R_{11}$  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、 $(C_{1-10})$

10

20

30

40

50

)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、 $(C_{9-12})$ ビスクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビスクロアリール $(C_{1-5})$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビスクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $(C_{9-12})$ ビスクロアリールおよびヘテロ $(C_{4-12})$ ビスクロアリールからなる群から選択されるか、あるいはいずれか2個の $R_{11}$ が一緒になって環を形成し；かつ

10

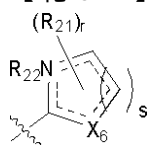
$R_{12}$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、 $(C_{1-3})$ アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択されるか、あるいは $R_{11}$ と $R_{12}$ が一緒になって環を形成する)。

#### 【0304】

前記実施形態のそれぞれの更なる変形において、 $R_1$ は、

#### 【0305】

#### 【化82】



20

#### 【0306】

を含む；

(式中、

$s$  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 および 6 からなる群から選択され；

$X_6$  は、 $CR_{18}R_{19}$ 、 $NR_{20}$ 、0 および S からなる群から選択され；

$R_{18}$  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、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、 $(C_{9-12})$ ビスクロアリール $(C_{1-5})$ アルキル、ヘテロ $(C_{8-12})$ ビスクロアリール $(C_{1-5})$ 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、 $(C_{9-12})$ ビスクロアルキル、ヘテロ $(C_{3-12})$ ビスクロアルキル、 $(C_{4-12})$ アリール、ヘテロ $(C_{1-10})$ アリール、 $(C_{9-12})$ ビスクロアリールおよびヘテロ $(C_{4-12})$ ビスクロアリールからなる群から選択され；

30

40

$R_{19}$ 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、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、(

50

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か、あるいはR<sub>18</sub>と R<sub>19</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し;

R<sub>20</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、(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;

それぞれの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、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独立して選択されるか、あるいは2個のR<sub>21</sub>または R<sub>21</sub> と R<sub>18</sub> もしくは R<sub>20</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し; かつ

R<sub>22</sub>は、それぞれ置換または非置換の、水素、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、(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るか、あるいはR<sub>21</sub>と R<sub>22</sub>が一緒になって置換または非置換の環を形成し、但し、R<sub>22</sub>は、それが結合する原子が二重結合の部分形成する場合に存在しない。 )。

【 0 3 0 7 】

前記実施形態のそれぞれのなお更なる変形において、X<sub>6</sub> はSである。

【 0 3 0 8 】

前記実施形態のそれぞれのまた更なる変形において、R<sub>22</sub> は存在しない。

## 【 0 3 0 9 】

前記実施形態のそれぞれの別変形において、sは1である。前記実施形態のそれぞれのなお別変形において、s は2である。

## 【 0 3 1 0 】

前記実施形態のそれぞれのまた別変形において、 $R_1$ 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ニルからなる群から選択される。

## 【 0 3 1 1 】

前記実施形態のそれぞれの更なる変形において、 $R_2$  は水素である。

## 【 0 3 1 2 】

前記実施形態および変形のそれぞれのなお更なる別変形において、 $R_3$ は、それぞれ置換または非置換の、カルボニル、 $(C_{1-10})$ 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。また更なる変形において、 $R_3$ は、それぞれ置換または非置換の、水素、 $(C_{1-10})$ 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 $(C_{1-5})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキル、およびヘテロアリール $(C_{1-5})$ アルキルからなる群から選択される。別変形において、 $R_3$ は、それぞれ置換または非置換の、 $(C_{1-10})$ 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 $(C_{1-5})$ アルキル、アリール $(C_{1-10})$ アルキルおよびヘテロアリール $(C_{1-5})$ アルキルからなる群から選択される。なお別変形において、 $R_3$ は、水素、ブチル、ヘキシルメチル、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。また別変形において、 $R_3$ は、ブチル、ヘキシルメチル、ベンジル、イミダゾール-4-イルメチル、フェニルおよび(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルからなる群から選択される。

## 【 0 3 1 3 】

前記実施形態および変形のそれぞれの別変形において、 $R_3$ は、それぞれ置換または非置換の、 $(C_{1-10})$ 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。

## 【 0 3 1 4 】

前記実施形態および変形のそれぞれの更なる変形において、 $R_4$ は、置換または非置換の $(C_{1-10})$ アルキルである。特定の一変形においては、 $R_4$ はメチルである。

## 【 0 3 1 5 】

前記実施形態および変形のそれぞれのなお更なる変形において、 $R_4$  と  $R_7$ は、一緒になって置換または非置換の環を形成する。特定の一変形において、 $R_4$ と  $R_7$ は、一緒になって置換または非置換のアリール環を形成する。

## 【 0 3 1 6 】

前記実施形態および変形のそれぞれのなお更なる変形において、 $R_6$  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。特定の一変形において、 $R_6$ はメチルである。

## 【 0 3 1 7 】

10

20

30

40

50

前記実施形態および変形のそれぞれの別変形において、 $R_7$  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。特定の一変形において、 $R_7$ はメチルである。

【0318】

前記実施形態および変形のそれぞれのなお別変形において、 $R_{7a}$  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。特定の一変形において、 $R_{7a}$ はメチルである。

【0319】

前記実施形態および変形のそれぞれのなお別変形において、 $R_{7b}$ 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。特定の一変形において、 $R_{7b}$ はメチルである。

10

【0320】

前記実施形態および変形のそれぞれの更なる変形において、 $R_9$  は、水素、ハロおよび置換または非置換のスルホニル( $C_{1-3}$ )アルキルからなる群から選択される。なお更なる変形において、 $R_9$ は、それぞれ置換または非置換の、スルホニルメチル、メチルスルホニル、シクロプロピルスルホニルおよびシクロペンチルスルホニルからなる群から選択される。

【0321】

前記実施形態および変形のそれぞれのなお更なる変形において、 $L$ は、それぞれ置換または非置換の、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2-C(O)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHC(O)-$ 、 $-CH_2C(O)NH-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-SCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)SCH_2-$ 、 $-CH_2C(O)S-$ および $-CH_2SC(O)-$ からなる群から選択される。

20

【0322】

前記実施形態および変形のそれぞれの別変形において、 $n$  は、0、1 および2からなる群から選択される。

【0323】

前記実施形態および変形のそれぞれのなお別変形において、 $m$  は、0、1および 2からなる群から選択される。

【0324】

前記実施形態および変形のそれぞれのなお別変形において、 $p$  は、0、1および2からなる群から選択される。

30

【0325】

本発明化合物は、薬学的に許容し得るその塩、生物学的に加水分解可能なそのエステル、生物学的に加水分解可能なそのアミド、生物学的に加水分解可能なそのカルバメート、その溶媒和物、その水和物またはそのプロドラッグの形態であってもよいことに留意する。例えば、当該化合物は、インピボで水素などの異なる置換基に変換可能な置換基を任意で含む。さらに、この化合物は立体異性体の混合物で存在してもよく、あるいは、この化合物は単一の立体異性体を含み得ることに留意する。

【0326】

本発明はまた、前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物を有効成分として含む医薬組成物を提供する。特定の一変形において、この組成物は経口投与に適した固体製剤である。別の特定の変形において、この組成物は経口投与に適した液体製剤である。また別の特定の変形において、この組成物は錠剤である。なお別の特定の変形において、この組成物は非経口投与に適した液体製剤である。

40

【0327】

その別の態様において、前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物を含む医薬組成物が提供され、この組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経頬、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、膺、眼内、局所送達経路（例えば、カテーテルまたはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内およびくも膜下腔内から

50

なる群から選択される経路による投与に適している。

【0328】

そのまた別の態様において、前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物および説明書を含むキットが提供され、この説明書は、組成物が投与される疾患状態の表示、組成物の保存情報、投薬情報および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つ以上の形態の情報を含む。1つの特定の变形において、このキットは複数回の投与形態でその化合物を含む。

【0329】

そのなお別の態様において、前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物、ならびに包装材料を含む製品が提供される。一変形として、包装材料は、当該化合物を収容する容器を含む。特定の一変形として、本容器は、化合物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報、および/または化合物の投与方法に関する指示からなる群の1以上の要素を示すラベルを含む。別の变形として、製品は、複数回の投与形態でその化合物を含む。

10

【0330】

その更なる態様において、対象に対して、前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物を投与することを含む治療方法が提供される。

【0331】

その別の態様において、グルコキナーゼを、前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物と接触させることを含む、グルコキナーゼを活性化する方法が提供される。

【0332】

20

そのまた別の態様において、インピボでグルコキナーゼを活性化するために、前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物を対象内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。

【0333】

その更なる態様において、インピボで第二の化合物に変換される第一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が提供される。当該第二の化合物はインピボでグルコキナーゼを活性化し、当該第二の化合物は前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物である。

【0334】

その別の態様において、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および/または症状を改善する当該疾患状態を処置する方法が提供される。当該方法は前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物を当該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在させることを含む。

30

【0335】

そのまた別の態様において、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および/または症状を改善する当該疾患状態を処置する方法が提供される。当該方法は前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物を対象に投与することを含み、当該化合物は当該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在する。

【0336】

その更なる態様において、グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および/または症状を改善する当該疾患状態を処置する方法が提供される。当該方法はインピボで第二の化合物に変換される第一の化合物を対象に投与することを含み、当該第二の化合物はインピボでグルコキナーゼを活性化し、当該第二の化合物は前記実施形態および変形のいずれか1つの化合物である。

40

【0337】

前記方法の各々の1つの変形として、疾患状態は、高血糖、糖尿病、脂質代謝異常症、肥満、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームX、耐糖能障害、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。

【0338】

グルコキナーゼ活性剤の塩、水和物、およびプロドラッグ

50

本発明の化合物は、塩、水和物、およびインビボで本発明の化合物に変換されるプロドラッグの形態で存在してもよく、これらの形態で任意に投与されても良いことが認識されるべきである。例えば、本発明の化合物を当該分野でよく知られた方法に従って、様々な有機および無機の酸および塩基から誘導される薬学的に許容し得る塩の形態に変換すること、およびそれらを該形態で用いることは本発明の範囲内である。

#### 【0339】

本発明の化合物が遊離塩基の形態を有する場合、該遊離塩基の形態の化合物を薬学的に許容し得る無機または有機の酸（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハイドロハライド；他の鉱酸およびそれらの対応する塩、例えば硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩など；ならびに例えばエタンスルホネート、トルエンスルホネート、およびベンゼンスルホネートなどのアルキルおよびモノアリアルスルホネート；ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩、例えば酢酸塩、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、およびアスコルビン酸塩など）と反応させることによって、該化合物を薬学的に許容し得る酸付加塩として調製することができる。更に本発明の酸付加塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルジネート(arginate)、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、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、ガラクトール酸塩(galactate)（粘液酸由来）、ガラクトuron酸塩(galacturonate)、グルコヘプトエート(glucoheptaate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミサクシネート、ヘミスルフェート(hemisulfate)、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、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクチン酸塩、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、パモ酸塩、ペクチネート、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩およびフタル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。遊離塩基の形態は、典型的には、それらの各塩の形態とは極性溶媒中における溶解度などの物理学的性質において幾分異なるが、他の点においては、これらの塩は、本発明の目的にとって、それらの各遊離塩基の形態と等価であることが認識されるべきである。

#### 【0340】

本発明の化合物が、遊離酸の形態を有する場合、該遊離酸の形態の化合物を薬学的に許容し得る無機または有機の塩基と反応させることによって、薬学的に許容し得る塩基付加塩を調製することができる。このような塩基の例は、水酸化カリウム、ナトリウムおよびリチウムを含むアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウムおよびカルシウムなど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およびナトリウムプロパノレート；および水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミン、およびN-メチルグルタミンなどの様々な有機塩基である。また、本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。更に本発明の塩基塩には、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、およ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、二級および三級アミン、天然由来の置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、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(hydrabamine)、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、テオプロミン、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、およびトリス-（ヒドロキシメチル

) - メチルアミン (トロメタミン) を含むが、これらに限定されない。遊離酸の形態は、典型的には、それらの各塩の形態とは極性溶媒中における溶解度などの物理学的性質において幾分異なるが、他の点においては、これらの塩は、本発明の目的にとって、それらの各遊離酸の形態と等価であることが認識されるべきである。

#### 【0341】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C<sub>1</sub> - 4) アルキルハライド、例えば、メチル、エチル、イソプロピルおよび *tert*-ブチルクロリド、ブロミドおよびヨージド；ジ(C<sub>1</sub> - 4) アルキル硫酸塩、例えばジメチル、ジエチルおよびジアミル硫酸塩；(C<sub>10</sub> - 18) アルキルハライド、例えば、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、ブロミドおよびヨージド；およびアリール(C<sub>1</sub> - 4) アルキルハライド、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの薬剤を用いて四級化され得る。このような塩により、水溶性および油溶性双方の本発明の化合物の調製が可能となる。

10

#### 【0342】

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され得る。例えば、N - オキシドは、酸化されていない形態の該化合物を、適当な不活性有機溶媒 (例、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素) 中で、約0 にて、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 - クロロパーオキシ安息香酸など) を用いて処理することにより調製され得る。あるいは、該化合物のN - オキシドは、適当な出発原料のN - オキシドから調製され得る。

20

#### 【0343】

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 (これらは後にインピボで異なる置換基に変換される) を修飾することによって調製され得る。多くの例において、該プロドラッグ自体も、本発明の化合物の範囲内に属することも又、留意される。例えば、プロドラッグは、化合物と、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ダート、パラ - ニトロフェニルカーボネートなど) またはアシル化剤とを反応させることによって調製できる。プロドラッグの製造方法のさらなる例は、Saulnier ら (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985に記載されている。

#### 【0344】

本発明の化合物の保護された誘導体もまた製造され得る。保護基の作成およびそれらの除去に適用し得る技術の例は、T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

30

#### 【0345】

本発明の化合物は又、本発明のプロセスの間に、溶媒和物 (例、水和物) として有利に調製または形成され得る。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、また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により有利に調製できる。

#### 【0346】

ここで用いられる「薬学的に許容し得る塩」とは、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ことを意図し、特にその塩は、化合物の遊離形態または化合物の異なる塩の形態と比べ、改良された薬物動態学的特性を該化合物に付与する。その薬学的に許容し得る塩の形態は又、最初に、以前は有していなかった望ましい薬物動態学的特性を該化合物に付与することができ、そして、該化合物の体内における治療活性に関連して、該化合物の薬力学によい影響を与えることさえできる。好ましく影響され得る薬物動態学的特性の例は、該化合物が細胞膜を横切って輸送される様式であり、これは結果的に該化合物の吸収、分布、生体内変化および排出に、直接的によい影響を与えることができる。この医薬組成物の投与経路は重要であり、且つ様々な解剖学的、生理学的、および病理学的因子がバイオアベイラビリティに多大な影響を与え得るが、該化合物の溶解度は、通常該化合物が利用される、その特定の塩の形態の特性に依存する。当業者は、この化合

40

50



物の水溶液が、処置される対象の体内への該化合物の最も速い吸収を提供し、一方で脂質溶液および懸濁液並びに固体投与剤形が、該化合物のあまり速くない吸着をもたらすことを理解するであろう。

#### 【 0 3 4 7 】

グルコキナーゼ活性剤を含む組成物

広範囲な種類の組成物および投与方法が、本発明の化合物との組み合わせで利用できる。このような組成物は、本発明の化合物に加え、通常の製薬上の賦形剤、および他の通常の、薬学的に不活性な薬剤を含み得る。加えて、該組成物は、本発明の化合物に加えて活性薬剤を含んでもよい。これらの追加の活性薬剤は、本発明の追加の化合物、および/または1種以上の他の薬学的に活性な薬剤を含んでもよい。

10

#### 【 0 3 4 8 】

この組成物は、気体、液体、半液体、または固体の形態であり得、用いられる投与経路に適した方法で処方され得る。経口投与のためには、カプセルおよび錠剤が典型的に用いられる。非経口投与のためには、ここで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用いられる。

#### 【 0 3 4 9 】

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、経直腸、経頬、鼻腔内、リポソーム、吸入経由、膺、眼内、局所送達経由（例えば、カテーテルまたはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、またはくも膜下腔内で投与または同時投与され得る。本発明の化合物および/または組成物は、徐放性の投与形態で投与または同時投与することもできる。

20

#### 【 0 3 5 0 】

グルコキナーゼ活性剤およびそれらを含む組成物は、任意の通常の投与形態で投与または同時投与され得る。本発明の文脈内において、同時投与とは、改善された臨床結果を達成するためにコーディネートされた処置の過程で、2種以上の治療薬（その一つはグルコキナーゼ活性剤を含む）の投与を意味することを意図する。このような同時投与はまた、時間的空間的に同一の広がりをも有していてもよく、即ち、重複する期間中に行なわれてもよい。

#### 【 0 3 5 1 】

非経口、皮内、皮下、または局所適用のために使用される溶液または懸濁液は、任意に1以上の以下の成分を含み得る：注射用水、食塩水、固定油、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などの無菌希釈剤；ベンジルアルコールおよびメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸および亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、およびリン酸塩などの緩衝剤；塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張力調節用の薬剤、および炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、並びに酢酸およびクエン酸などの有機酸などの、アルカリまたは酸性化剤または緩衝剤などの、該組成物の酸性度またはアルカリ度を調整する薬剤。非経口製剤は、任意にアンプル、使い捨ての注射器、またはガラス、プラスチックまたは他の適当な材料製の単回または複数回投与用バイアルに収容することができる。

30

40

#### 【 0 3 5 2 】

本発明の化合物が不十分な溶解度を示す場合、該化合物を可溶化する方法を用いることができる。このような方法は当業者には公知であり、ジメチルスルホキシド（DMSO）などの共溶媒の使用、TWEENなどの界面活性剤の使用、または重炭酸ナトリウム水溶液中での溶解などが挙げられるがこれらに限定されない。該化合物のプロドラッグなどの、これらの化合物の誘導体もまた、有効な医薬組成物を処方するのに用いることができる。

#### 【 0 3 5 3 】

ある組成物に、本発明の化合物を混合または添加することによって、溶液、懸濁液、エマルジョンなどを製することができる。得られた組成物の形態は、意図する投与様式、お

50

よび選択した担体またはビヒクルに対する化合物の溶解度を含む多くの因子に依存するであろう。処置される疾患を改善するのに必要な有効濃度は、経験的に決定され得る。

【0354】

本発明の組成物は、任意に、単位投与形態、例えば適当量の化合物、特に薬学的に許容し得る塩、好ましくはそのナトリウム塩を含有する、錠剤、カプセル剤、ピル、粉剤、吸入器用の乾燥粉剤、顆粒剤、無菌非経口投与用溶液または懸濁液、および経口投与用溶液または懸濁液、油-水エマルジョンで、ヒトおよび動物への投与のために提供される。薬学的に治療上活性な化合物およびその誘導体は、典型的には、単位投与形態または複数回投与形態で処方され、投与される。ここで用いられる単位投与形態とは、ヒトおよび動物の対象に適した、かつ当該分野で公知の如く別々に包装された、物理的に別々の単位を意味する。各単位投与量は、要求される医薬担体、ビヒクルまたは希釈剤と共に、所望の治療効果を得るのに十分な、所定量の治療上活性な該化合物を含む。単位投与形態の例は、アンプルおよびシリンジ、別々に包装された錠剤またはカプセルを含む。単位投与形態は、その一部を、またはその複数個を投与することができる。複数回投与形態は、分離された単位投与形態として投与されるべく単一の容器に収容された、複数の同一の単位投与形態を言う。複数回投与形態の例としては、バイアル、錠剤またはカプセルのビン、またはポイントまたはガロンビンが挙げられる。従って、複数回投与形態は、包装によって分離されていない複数の単位投与である。

10

【0355】

本発明の一以上の化合物に加えて、本組成物は、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム、またはカルボキシメチルセルロースなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルクなどの滑剤；並びにスターチ、アカシアゼラチンゴムなどの天然ゴム、グルコース、糖液、ポリビニルピロリジン、セルロースおよびその誘導体、ポビドン、クロスポビドンなどの結合剤、および当業者に公知の他のそのような結合剤を含み得る。医薬上投与可能な液体の組成物は、例えば、上記で規定した活性化合物および随意的医薬アジュバントを、担体（例えば、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、グリコール、エタノールなど）中に溶解、分散、または担体中で混合し、溶液または懸濁液を形成することによって、調製することができる。もし所望であるなら、投与されるべき医薬組成物はまた、少量の補助的な物質、例えば湿潤剤、乳化剤、または可溶化剤、pH緩衝剤など、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酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレート、および他のこのような薬剤を含み得る。このような投与形態を調製する実際の方法は、当該分野において公知であり、あるい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., 15th Edition, 1975を参照）。投与されるべき組成物または処方物は、いずれにしても、インビ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処置するのに十分な量の本発明の活性剤を含むであろう。

20

30

【0356】

投与形態または組成物は、0.005% - 100%（重量/重量）の範囲で1以上の本発明の化合物を任意に含み得、残部は、本明細書において記載されたような追加の物質を含む。経口投与では、薬学的に許容し得る組成物は、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、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、スクロース、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルクなどの、通常採用される一以上の任意の賦形剤を任意に含み得る。このような組成物は、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉剤、吸入用の乾燥粉剤、および徐放性製剤（例えば、インプラントおよびマイクロカプセル化されたデリバリーシステムであるが、これらに限定されない）、ならびに生分解性、生体適合性のポリマー（例えば、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリアンハライド、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸など）を含む。これらの製剤を調製する方法は、当業者に公知である。本組成物は、任意に0.01% - 100%（重量/重量）、任意に0.1 - 95%、任

40

50

意に 1 - 95 % の一以上のグルコキナーゼ活性剤を含み得る。

【0357】

活性剤の塩、好ましくはナトリウム塩は、時間放出型製剤またはコーティングのように、身体からの迅速な排出に対して該化合物を保護する担体を用いて調製され得る。該製剤は更に、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。

【0358】

経口投与用製剤

経口の医薬投与剤形は、固体、ゲルまたは液体であり得る。固体の投与剤形の例としては、錠剤、カプセル、顆粒、およびバルク粉末が挙げられるが、これらに限定されない。経口用錠剤のより具体的な例としては、腸溶性コーティング、糖衣、またはフィルムコーティングされ得る、圧縮成型された咀嚼可能なロゼンジおよび錠剤が挙げられる。カプセルの例としては、硬質または軟質ゼラチンカプセルが挙げられる。顆粒剤および粉剤は、非発泡性または発泡性の形態で提供され得る。各々は、当業者に公知の他の成分と組み合わせることができる。

【0359】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、固体の投与剤形、好ましくはカプセルまたは錠剤として提供される。錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、任意に一以上の以下の成分または類似の性質の化合物を含み得る：結合剤；希釈剤；崩壊剤；滑剤；流動促進剤；甘味剤；および香料。

【0360】

用いられ得る結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカント・ゴム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、スクロースおよ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。

【0361】

用いられ得る滑剤の例としては、タルク、スターチ、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム、ヒカゲノカズラ、およびステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0362】

用いられ得る希釈剤の例としては、ラクトース、スクロース、スターチ、カオリン、塩、マンニトールおよ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。

【0363】

用いら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。

【0364】

用いら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、スターチグリコール酸ナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、ポテトスターチ、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およ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。

【0365】

用いられ得る着色剤の例としては、承認され保証された水溶性FDおよびC染料、その混合物；およびアルミナ白に懸濁させた水不溶性FDおよびC染料のいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。

【0366】

用いられ得る甘味剤の例としては、スクロース、ラクトース、マンニトール、およびシクラミン酸ナトリウム、およびサッカリンなどの人工甘味料、および任意の数の噴霧乾燥した香料が挙げられるが、これらに限定されない。

【0367】

用いられ得る香料の例としては、フルーツなどの植物から抽出された天然の香料、および爽快感をもたらす化合物の人工的なブレンド（例えば、ペパーミントとサリチル酸メチルであるが、これに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

## 【0368】

用いら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およ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。

## 【0369】

用いられ得る制吐剤コーティングの例としては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理したセラックおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0370】

用いら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および酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0371】

経口投与が所望される場合、該化合物の塩は、任意に、胃の酸性環境から該化合物を保護する組成物として提供され得る。例えば、該組成物は、胃におけるその保全性を維持する腸溶性コーティングとして製剤化され、腸内で活性化化合物を放出することができる。該組成物は、制酸薬または他のこのような成分と組み合わせて製剤化することもできる。

## 【0372】

単位投与剤形がカプセルである場合、それは脂肪油などの液体の担体を任意に付加的に含み得る。加えて、単位投与剤形は、投与単位の物理的な形態を変更する様々な他の物質、例えば糖および他の腸溶性の薬剤のコーティングを任意に付加的に含み得る。

20

## 【0373】

本発明の化合物はまた、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハ、スプリンクル(sprinkle)、チューイングガムなどの成分として投与され得る。シロップは、該活性化合物に加えて、スクロースを甘味料として、および幾つかの保存剤、染料、および着色剤並びに香料を任意に含み得る。

## 【0374】

本発明の化合物はまた、所望の作用を損なうことのない他の活性物質と、または制酸剤、H<sub>2</sub>ブロッカー、および利尿剤などの所望の作用を補充する物質と、混合され得る。例えば、ある化合物が、喘息または高血圧を処置するために用いられる場合、該化合物は、夫々他の気管支拡張剤および降圧剤と共に用いられ得る。

30

## 【0375】

本発明の化合物を含む錠剤中に含まれ得る、薬学的に許容し得る担体の例としては、結合剤、滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料、および湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性錠剤は、その腸溶性コーティングのために、胃酸の作用に抵抗し、中性またはアルカリ性の腸内で溶解または崩壊する。糖衣錠は、薬学的に許容し得る物質の異なる層が適用された、圧縮成型された錠剤であり得る。フィルムコート錠は、ポリマーまたは他の適したコーティングでコートされた、圧縮成型された錠剤であり得る。多重圧縮錠剤(multiple compressed tablet)は、前述の薬学的に許容し得る物質を利用して、2以上の圧縮サイクルによって製造された圧縮成型錠剤であり得る。着色剤も、錠剤において用いられ得る。香料および甘味料は、錠剤において用いられ得、また咀嚼可能な錠剤およびロゼンジの製造に特に有用である。

40

## 【0376】

用いられ得る液体の経口投与剤形の例としては、水性溶液、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および/または懸濁液および発泡性顆粒剤から再構成された発泡性製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0377】

用いられ得る水性溶液の例としては、エリキシル剤およびシロップが挙げられるが、これらに限定されない。ここで用いられるように、エリキシル剤とは、透明で、甘味をつけた水性アルコール製剤を意味する。エリキシル剤に用いられ得る薬学的に許容し得る担体

50

の例としては、溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。用いら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、エチルアルコールおよびシロップが挙げられる。ここで用いられるように、シロップとは、砂糖（例、スクロース）の濃縮された水性溶液を意味する。シロップは、任意に更に保存剤を含み得る。

【0378】

エマルジョンは、二相系を意味し、そこでは、一方の液体が、他方の液体全体に、小さな球の形態で分散されている。エマルジョンは、任意に、水中油型または油中水型のエマルジョンであり得る。エマルジョンにおいて用いられ得る薬学的に許容し得る担体の例としては、非水性の液体、乳化剤、および保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0379】

液体の経口投与剤形に再構成される非発泡性の顆粒剤において用いられ得る薬学的に許容し得る物質の例としては、希釈剤、甘味料、および湿潤剤が挙げられる。

【0380】

液体の経口投与剤形に再構成される発泡性の顆粒剤において用いられ得る薬学的に許容し得る物質の例としては、有機酸および二酸化炭素源が挙げられる。

【0381】

着色剤および香料は、上記の全ての投与剤形において任意に用いられ得る。

【0382】

用いられ得る保存剤の特定の例としては、グリセリン、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、安息香酸(benzoic add)、安息香酸ナトリウムおよびアルコールが挙げられる。

【0383】

エマルジョンで用いられ得る非水性の液体の特定の例としては、鉱油および綿実油が挙げられる。

【0384】

用いら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、およびポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどの界面活性剤が挙げられる。

【0385】

用いられ得る懸濁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、およびアカシアが挙げられる。希釈剤としては、ラクトースおよびスクロースが挙げられる。甘味料としては、スクロース、シロップ、グリセリン、およびシクラミン酸ナトリウムおよびサッカリンなどの人工甘味料が挙げられる。

【0386】

用いら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、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

【0387】

用いられ得る有機酸の特定の例としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。

【0388】

発泡性組成物において用いられ得る二酸化炭素源としては、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、任意の承認され保証された水溶性FDおよびC染料、並びにその混合物が挙げられる。

【0389】

用いられ得る香料の特定の例としては、フルーツなどの植物から抽出された天然香料、および爽快な味感をもたらす化合物の人工的なブレンドが挙げられる。

【0390】

固体の投与剤形について、例えば、プロピレンカーボネート、植物油、またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液は、好ましくは、ゼラチンカプセル中にカプセル化される。このような溶液、並びにその調製およびそのカプセル化は、米国特許第4,328,24

10

20

30

40

50

5号；同第4, 409, 239号；および同第4, 410, 545号に開示されている。液体の投与剤形について、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のために容易に秤量されるのに十分な量の薬学的に許容し得る液体担体、例えば、水で希釈してもよい。

#### 【0391】

あるいは、液体または半固体の経口製剤は、該活性化合物または塩を、植物油、グリコール、トリグリセライド、プロピレングリコールエステル（例、プロピレンカーボネート）、および他のこのような担体中に溶解または分散させ、これらの溶液または懸濁液を、硬質または軟質のゼラチンカプセルの殻内に封入することにより、調製され得る。他の有用な製剤には、米国特許第 Re 28, 819号および同第4, 358, 603号に掲載されているものが挙げられる。

10

#### 【0392】

注射剤(Injectable)、溶液、およびエマルジョン

本発明はまた、一般には、皮下、筋肉内、または静脈内注射により特徴付けられる非経口投与によって、本発明の化合物を投与するべく設計された組成物を対象とする。注射剤は、任意の通常の形態、例えば液体溶液または懸濁液、注射前に液体中に溶解または懸濁するのに適した固体の形態またはエマルジョンとして調製され得る。

#### 【0393】

本発明の注射剤と併せて用いられ得る賦形剤の例としては、水、食塩水、デキストロース、グリセロール、また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又、任意に、少量の非毒性の補助的な物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解性促進剤、および他の薬剤、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、およびシクロデキストリンを含み得る。本明細書では、一定レベルの用量が維持されるような徐放性または持続放出性システムの導入（例、米国特許第3, 710, 795号参照）もまた意図されている。このような非経口用組成物中に含まれる活性化合物の割合は、その固有の性質、ならびに該化合物の活性および対象の要求に大きく依存している。

20

#### 【0394】

これらの製剤の非経口投与には、静脈内、皮下および筋肉内投与が挙げられる。非経口投与のための調製物には、そのまま注射できる無菌溶液、滅菌し乾燥した可溶性製品（例えば、本明細書中に記載した、使用直前に溶媒と組み合わせられるよう準備された凍結乾燥粉末、皮下錠剤を含む）、そのまま注射できる無菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせられるよう準備された滅菌し乾燥した不溶性製品、および滅菌したエマルジョンが含まれる。該溶液は、水性または非水性のいずれであってもよい。

30

#### 【0395】

静脈内投与する場合、適した担体の例としては、生理的食塩水またはリン酸塩緩衝食塩水（PBS）、および増粘剤および可溶化剤（グルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールおよびこれらの混合物など）を含む溶液が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0396】

非経口用の製剤に任意に用いられ得る薬学的に許容し得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、等張化剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤および他の薬学的に許容し得る物質が挙げられるが、これらに限定されない。

40

#### 【0397】

任意に用いら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、等張化デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロースおよび乳酸化リンゲル注射液が挙げられる。

#### 【0398】

任意に用いられ得る非水性非経口ビヒクルの例としては、植物起源の固定油、綿実油、

50

コーン油、ごま油、およびピーナッツ油が挙げられる。

【 0 3 9 9 】

特に、該調製物が複数回投与用の容器に収容され、従って保存され、多数回のアリコートが取り出されるように設計されている場合、静菌性または静真菌性の濃度の抗菌剤を、非経口用調製物に加えることができる。用いられ得る抗菌剤の例としては、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピル p - ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、および塩化ベンゼトニウムが挙げられる。

【 0 4 0 0 】

用いられ得る等張化剤の例としては、塩化ナトリウムおよびデキストロースが挙げられる。用いられ得る緩衝液の例としては、リン酸塩およびクエン酸塩が挙げられる。用いられ得る酸化防止剤の例としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。用いら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。用いられ得る懸濁剤および分散剤の例としては、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、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。用いられ得る乳化剤の例としては、ポリソルベート 80 ( トウイーン 80 ) が挙げられる。金属イオンの金属イオン封鎖剤またはキレート剤には、E D T A が挙げられる。

【 0 4 0 1 】

医薬担体はまた、任意に、水混和性ビヒクルのためのエチルアルコール、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコール、および pH 調節のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、または酪酸を含むことができる。

【 0 4 0 2 】

非経口用製剤中の活性剤の濃度は、所望の薬理学的効果をもたらすのに十分な医薬上有効な量が注射により投与されるように調節され得る。活性剤の正確な濃度および / または使用すべき用量は、当該分野において知られているように、最終的には、患者または動物の年齢、体重、および状態に依存するであろう。

【 0 4 0 3 】

単位用量の非経口用調製物は、アンプル、バイアル、または針付きシリンジ中に収容され得る。全ての非経口投与用の調製物は、当該分野において公知且つ日常的に行われているように、無菌であるべきである。

【 0 4 0 4 】

注射剤は、局所および全身投与用に設計され得る。典型的には、治療上の有効用量は、処置される組織に対し、少なくとも約 0 . 1 % w / w から約 90 % w / w またはそれより多く、好ましくは、1 % w / w を超える濃度のグルコキナーゼ活性剤を含むように処方される。活性剤は、一度に投与され得るか、または複数のより少量の用量に分割され、時間間隔をもって投与され得る。正確な用量および処置の継続時間は、組成物が非経口的に投与される部位、担体および他の変数の関数であり、これは、公知の試験プロトコルを用いて経験的に、あるいはインビボ若しくはインビトロにおける試験データを外挿することにより、決定され得ることが理解される。濃度および投薬量は、処置した個体の年齢によっても又変化し得ることに留意すべきである。さらに、任意の特定の対象にとって、具体的な投薬計画は、個々の必要性および該製剤を投与し、またはその投与を管理する人の専門的判断に従って、時間の経過に伴って調節される必要があり得ることが理解されるべきである。従って、本明細書に記載する濃度範囲は、例示的なものとして意図されるものであり、特許請求された製剤の範囲またはその実行を制限することを意図するものではない。

【 0 4 0 5 】

グルコキナーゼ活性剤は、任意に、微細化された状態で、あるいは他の適した形態で懸濁化され得、またはより可溶性の活性製品を生産し、またはプロドラッグを生産するために誘導体化され得る。得られる混合物の形態は、意図する投与モードおよび選択された担体またはビヒクル中の化合物の溶解度を含む数多くの要因に依存する。有効濃度は、疾患

10

20

30

40

50

状態の症状を改善するのに十分であり、経験的に決定できる。

【0406】

凍結乾燥粉末

本発明の化合物は、凍結乾燥粉末として調製することもでき、これは、投与のために溶液、エマルジョン、および他の混合物として再構成され得る。凍結乾燥粉末はまた、固体またはゲルとして製剤化され得る。

【0407】

無菌凍結乾燥粉末は、デキストロースまたは他の適した賦形剤を含むリン酸ナトリウム緩衝溶液中に化合物を溶解することで調製され得る。当業者には公知の標準的な条件下での、溶液のその後の滅菌濾過およびこれに続く凍結乾燥は、所望の製剤を提供する。簡単に言えば、この凍結乾燥粉末は、任意に、約1 - 20%、好ましくは約5 - 15%で、典型的にはおおよそ中性pHにて、適当な緩衝剤（例えばクエン酸塩、リン酸ナトリウムまたはリン酸カリウム、あるいは当業者には公知の他のこの種の緩衝剤）中に、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、または他の適当な薬剤を溶解させること調製され得る。次いで、グルコキナーゼ活性剤が、好ましくは室温以上、より好ましくは約30 - 35にて、得られる混合物に添加され、そしてそれが溶解されるまで攪拌される。得られる混合物は、所望の濃度になるまで更に緩衝剤を加えて希釈される。得られる混合物は、滅菌濾過または処理され、微粒子を除去し且つ無菌性を保証し、そして凍結乾燥用のバイアルに配分される。各バイアルは、活性剤を単一投与量または複数回投与量で含み得る。

【0408】

局所投与

本発明の化合物は、又、局所用混合物として投与され得る。局所用混合物は、局所的および全身的投与に用いられ得る。得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得、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、チンキ剤、ペースト、泡、エアロゾル、灌注剤、スプレー、坐剤、包帯、皮膚パッチ、また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。

【0409】

グルコキナーゼ活性剤は、例えば吸入による局所適用のためのエアロゾ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号および同第4,364,923号参照；これらは、炎症性の疾患、特に喘息の処置に有用なステロイドを送達するためのエアロゾルを記載している）。気道に投与するためのこれらの製剤は、単独またはラクトースなどの不活性担体との組み合わせで、ネブライザー用のエアロゾルまたは溶液の形態、あるいは通気法用の微細な粉末の形態であり得る。このような場合において、該製剤の粒子は、典型的には、50ミクロン未満の、好ましくは10ミクロン未満の直径を有するであろう。

【0410】

該活性剤は又、局部的(local)または局所的(topical)適用、例えば皮膚並びに粘膜への局所適用、例えば眼に投与するために、ゲル、クリーム、およびローションなどの形態で、並びに眼に適用するために、あるいは槽内または脊髄内適用のために、製剤化することも可能である。局所投与は、経皮送達および目または粘膜への投与、または吸入療法もまた、意図している。グルコキナーゼ活性剤単独または他の薬学的に許容し得る賦形剤と組み合わせた経鼻用の溶液もまた投与することができる。

【0411】

他の投与経路のための製剤

処置される疾患の状態に依存して、局所適用、経皮パッチ、および直腸投与などの他の投与経路も又、用いられ得る。例えば、直腸投与のための医薬上の投与形態は、全身的作用のための直腸坐剤、カプセル、および錠剤である。ここで用いられる直腸坐剤は、体温で溶けるまたは軟らかくなり、一以上の薬理学的または治療上活性な成分を放出する、直腸に挿入するための固形体を意味する。直腸坐剤において利用される薬学的に許容し得る



物質は、基剤またはビヒクル、およ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、ココアバター（テオブロマ油）、グリセリン - ゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、および脂肪酸のモノ、ジ、およびトリグリセリドの適当な混合物が挙げられる。様々な基剤の組み合わせが用いられ得る。坐剤の融点を上昇させる薬剤には、鯨ろうおよびワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮法または成型法のいずれかによって調製され得る。直腸坐剤の典型的な重量は、約 2 - 3 g m である。直腸投与用錠剤およびカプセル剤は、経口投与用の製剤と同様の薬学的に許容し得る物質を用いて、経口投与用の製剤と同様の方法により製造され得る。

#### 【 0 4 1 2 】

##### 製剤例

以下は、本発明の化合物と共に任意に用いられ得る経口製剤、静脈内製剤および錠剤製剤の特定の例である。これらの製剤は、用いられる特定の化合物および該製剤を使用するための指示に依存して変化し得ることに留意する。

#### 【 0 4 1 3 】

##### 経口製剤

本発明の化合物	1 0 - 1 0 0 m g
クエン酸一水和物	1 0 5 m g
水酸化ナトリウム	1 8 m g
香料	
水	全体を 1 0 0 m L とするのに適当な量

#### 【 0 4 1 4 】

##### 静脈内製剤

本発明の化合物	0 . 1 - 1 0 m g
デキストロース一水和物	等張とするために適当な量
クエン酸一水和物	1 . 0 5 m g
水酸化ナトリウム	0 . 1 8 m g
注射用水	全体を 1 . 0 m L とするのに適当な量

#### 【 0 4 1 5 】

##### 錠剤製剤

本発明の化合物	1 %
微結晶性セルロース	7 3 %
ステアリン酸	2 5 %
コロイド状シリカ	1 %

#### 【 0 4 1 6 】

##### グルコキナーゼ活性剤を含むキット

本発明は又、グルコキナーゼに関連する疾患を処置するためのキットおよび他の製品に関する。疾患とは、グルコキナーゼ活性の増大（例、グルコキナーゼのアップレギュレーション）が、状態の病理および / または症状を緩和する該状態全てを包含することを意図していることに留意する。

#### 【 0 4 1 7 】

1 つの実施形態において、キットが提供され、これは、少なくとも 1 つの本発明の活性剤を含有する組成物を、説明書と共に含む。説明書は、組成物が投与されるべき疾患状態、保存情報、投薬情報、および / または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、組成物を収容する容器を含み得る。キットは、組成物の投与のためのシリンジなどの、付加的な構成要素も又、任意に含み得る。キットは、組成物を単回投与または複数回投与の形態で含み得る。

#### 【 0 4 1 8 】

別の実施形態において、製品が提供され、これは少なくとも 1 つの本発明の活性剤を含有する組成物を、包装材料と組み合わせて含むものである。包装材料は、組成物を収容する容器を含み得る。容器は、組成物が投与されるべき疾患状態、保存情報、投薬情報およ

10

20

30

40

50

び／または組成物を投与する方法に関する指示を示したラベルを任意に含み得る。キットは、組成物の投与のためのシリンジなどの、付加的な構成要素も又、任意に含み得る。キットは、組成物を単回投与または複数回投与の形態で含み得る。

#### 【 0 4 1 9 】

本発明によるキットおよび製品において用いられる包装材料は、複数の分割された容器、例えば分割されたボトルまたは分割されたホイルパケット(foil packet)を形成し得ることに留意する。該容器は、当該分野において知られている任意の従来の型または形状であり得、また薬学的に許容し得る材料で作られており、例えば、紙箱または段ボール箱、ガラスまたはプラスチックのボトルまたはジャー、再封止可能なバッグ（例えば、別の容器に移すために、錠剤の「詰め替え」を保持する）、またはプリスターパック（治療計画に従って該パックから押し出すための個々の用量を有する）であり得る。採用される容器は、そこに含まれる正確な投与形態に依存し、例えば、従来の段ボール箱は、一般的には、液体懸濁液を保持するのには用いられない。2以上の容器を単一の包装内で一緒に使用して、単回投与形態を販売することも可能である。例えば、錠剤をボトルに収容し、このボトルを次いで箱の中に収納することができる。典型的には、該キットは、別個の成分を投与するための指示を含む。このキットの形態は、別個の成分が、好ましくは異なった投与形態（例えば、経口、局所、経皮、および非経口）で投与され、また異なった投与間隔で投与される場合、または別個の成分の組み合わせの滴定（titration）が処方した医師により望まれる場合、特に有利である。

#### 【 0 4 2 0 】

本発明のキットの1つの具体例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装産業ではよく知られており、且つ医薬上の単位投与形態（錠剤、カプセルなど）の包装に広く用いられている。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の材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートから成る。この包装プロセス中、プラスチックホイル内にくぼみが形成される。これらのくぼみは、包装すべき個々の錠剤またはカプセルの大きさおよび形状を有するか、または複数の包装すべき錠剤および／またはカプセルを収容する大きさおよび形状を有し得る。次に、錠剤またはカプセル剤がそれに応じてくぼみに配置され、そして比較的硬い材料のシートが、該プラスチックホイルに対して、該ホイルの該くぼみが形成された方向とは反対の面にて封止される。結果として、錠剤またはカプセルは、所望により、プラスチックホイルとシートの間のくぼみの中に個々に封止されるか、または集合的に封止される。好ましくは、シートの強度は、手でくぼみに圧力を加え、それによってそのくぼみの位置で該シートに開口が形成されることによって、錠剤またはカプセルをプリスターパックから取り出すことができるようなものである。次いで、錠剤またはカプセルは、上記開口を介して取り出すことができる。

#### 【 0 4 2 1 】

キットの別の具体的な実施形態は、意図される使用の順序に従って、一度に一つ、毎日の用量を分配するように設計されたディスペンサーである。好ましくは、該ディスペンサーは、計画の順守をさらに容易にするために、メモリー補助具を備えている。このようなメモリー補助具の例は、分配された毎日の用量の数を示す機械的計数器である。このようなメモリー補助具の別の例は、例えば毎日の用量を取り出した最新の日付を読み取り、および／または次の用量を取り出す時期を思い起こさせる、液晶読み取り装置または可聴式の注意喚起信号と組み合わせた、電池駆動式のマイクロチップメモリーである。

#### 【 0 4 2 2 】

##### 用量、宿主および安全性

本発明の化合物は安定であり、安全に使用することができる。特に、本発明の化合物は、様々な対象（例、ヒト、非ヒト哺乳動物および非哺乳動物）用のグルコキナーゼ活性化剤として有用である。最適な投与量は、例えば、対象の種類、対象の体重、投与経路、および使用される特定の化合物の具体的な特性などの条件に応じて変化し得る。一般に、成人（体重約60kg）への経口投与のための1日量は、約1から1000mg、約3から300mg、または約10から200mgである。1日量は、1日につき単回の投与または

複数回（例、2または3回）に分けて与えられることが理解されるであろう。

#### 【0423】

##### 併用療法

広範囲の種類の治療薬は、本発明のGK活性剤とともに治療における相加または相乗効果を有し得る。特に、本発明はまた、一以上の他の抗糖尿病性化合物と組み合わせにおける本発明のGK活性剤の使用に関連する。このような他の抗糖尿病性化合物の例としては、ジベプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）の様なS9プロテアーゼの阻害剤；プロテインチロシンホスファターゼ（PTPase）阻害剤、およびグルタミン-フルクトース-6-ホスフェートアミドトランスフェラーゼ（GFAT）阻害剤の様なインスリンシグナル伝達経路モジュレーター；グルコース-6-ホスファターゼ（G6Pase）阻害剤、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ（F-1,6-BPase）阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ（GP）阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬、およびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（PEPCK）阻害剤の様な無調節な肝のグルコース産生に影響を与える化合物；ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ（PDHK）阻害剤；インスリン感受性エンハンサー（インスリン抵抗性改善薬）；インスリン分泌エンハンサー（インスリン分泌促進剤）；-グルコシダーゼ阻害剤；胃内容排出阻害剤；他のグルコキナーゼ（GK）活性剤；GLP-1受容体作動薬；UCPモジュレーター；RXRモジュレーター；GSK-3阻害剤；PPARモジュレーター；メトホルミン；インスリン；および<sub>2</sub>-アドレナリン作動性拮抗薬が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物は、このような少なくとも1つの他の抗糖尿病性化合物と共に、単回投与として同時に、別々の用量として同時に、または連続して（即ち、一方が投与される前後でもう一方が投与される）投与され得る。

#### 【0424】

本発明の化合物を用いた併用療法の場合、他の抗糖尿病性化合物は、このような化合物について自体公知の方法（例、経路および投与形態）で投与され得る。本発明の化合物および他の抗糖尿病性化合物は、二つの別々の投与形態において一方を他方の後に別々に、あるいは一つにあわせて単回投与形態のいずれかで、連続して（即ち、別々の時間に）、または同時に投与され得る。特定の1つの実施形態において、他の糖尿病性化合物は、本発明の化合物と共に単回の組み合わせた投与形態で投与される。糖尿病性化合物の用量は、このような化合物に対して臨床上用いられている既知の範囲から選択され得る。任意の糖尿病合併症の治療用化合物、抗脂質異常症化合物または抗肥満症化合物が、上記抗糖尿病性化合物と同様の方法で、本発明の化合物との組み合わせにおいて用いられ得る。

#### 【実施例】

#### 【0425】

##### グルコキナーゼ活性剤の調製

本発明の化合物を合成するために様々な方法が開発され得る。これらの化合物を合成するための典型的な方法は、実施例中に提供される。しかしながら、本発明の化合物は、他者が工夫し得る他の合成経路によっても又、合成され得ることに留意する。

#### 【0426】

本発明の幾つかの化合物は、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。本発明の化合物の合成は、異なった立体異性体（即ち、エナンチオマーおよびジアステレオマー）の混合物の生成をもたらすことが認識される。具体的な立体化学が特定されていない限り、ある化合物の記載は、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。

#### 【0427】

異なった立体異性体の混合物を分離する様々な方法が当該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は、光学活性分割剤と反応させて、一对のジアステレオ異性体化合物を形成することができる。次いで、このジアステレオマーは分離され、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することができる。解離性の錯体を使用して、エナンチオマー（例、結晶性ジアステレオ異性体塩）を分離してもよい。ジアステレオマーは、

典型的には、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、これらの非類似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。例えば、ジアステレオマーは、典型的には、クロマトグラフィーによって、または溶解度の差異に基づいた分離／分割技術によって分離することができる。化合物の立体異性体をそれらのラセミ混合物から分割するために用いられ得る技術についてのより詳細な記述は、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。

#### 【 0 4 2 8 】

本発明の化合物は、遊離塩基の形態の該化合物と、薬学的に許容し得る無機または有機酸とを反応させることにより、薬学的に許容し得る酸付加塩として調製することも又、可能である。あるいは、遊離酸の形態の化合物と、薬学的に許容し得る無機または有機塩基とを反応させることにより、該化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩を調製することができる。該化合物の薬学的に許容し得る塩の調製に適した無機および有機酸並びに塩基は、本出願の定義のセクションに記載されている。あるいは、該化合物の塩の形態は、出発物質あるいは中間体の塩を用いることによって、調製され得る。

10

#### 【 0 4 2 9 】

遊離酸または遊離塩基の形態の化合物は、対応する塩基付加塩または酸付加塩の形態から調製され得る。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。

20

#### 【 0 4 3 0 】

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することができる。例えば、N - オキシドは、酸化されていない形態の化合物を、適当な不活性有機溶媒（例、ジクロロメタンなどのようなハロゲン化炭化水素）中で、約0 にて、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）で処理することによって、調製され得る。あるいは、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。

#### 【 0 4 3 1 】

酸化されていない形態の化合物は、化合物のN - オキシドから、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、0 ~ 80 にて、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）を用いて処理することにより、調製され得る。

30

#### 【 0 4 3 2 】

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、更に詳細には、Saulnierら(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985を参照のこと）。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と、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 - ニトロフェニルカルボネート）とを反応させることによって、調製することができる。

40

#### 【 0 4 3 3 】

該化合物の保護された誘導体は、当業者に公知の方法によって製造することができる。保護基の作成およびそれらの除去に適用可能な技術についての詳細な記述は、T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

#### 【 0 4 3 4 】

本発明の化合物は、本発明のプロセスの間に、溶媒和物（例、水和物）として有利に調製または形成され得る。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、また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の再結晶化によって

50

、有利に調製できる。

【 0 4 3 5 】

本発明の化合物はまた、該化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて一对のジアステレオ異性体化合物を形成し、このジアステレオマーを分離し、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、それらの個々の立体異性体として調製することができる。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ることによって行われ得るが、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、これらの非類似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。該ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、または、好ましくは、溶解度の差異に基づいた分離 / 分割技術によって分離することができる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーは、ラセミ化を生じない任意の実際的な手段により、分割剤と共に回収される。化合物の立体異性体のそれらのラセミ混合物からの分割に適用可能な技術についてのより詳細な記述は、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

【 0 4 3 6 】

本明細書で使用される、これらのプロセス、スキームおよび実施例で使用される記号および約束は、現代の科学文献（例、Journal of the American Chemical SocietyまたはJournal of Biological Chemistry）中で使用されているものと一致する。標準的な一文字または三文字略語は、一般的にアミノ酸残基を示すために使用され、これらは特に断りのない限り、L配置に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、商業的な供給元から入手したものであり、更なる精製なく用いた。特に、以下の略語は、実施例および本明細書全体を通じて用いられ得る。

20

【 0 4 3 7 】

【表 1】

μL (マイクロリッター)	Ac (アセチル)
atm (気圧)	ATP (アデノシン三リン酸(Triphosphate))
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イド)
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 (ジシクロヘキシルカルボジイミド)
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 (リッター)
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 (ミリリッター)
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 (平方インチ当たりのポンド)
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リド)
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 (薄相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)	

## 【0438】

エーテルまたは Et<sub>2</sub>O に対する全ての言及は、ジエチルエーテルを意味し、食塩水は、NaCl の飽和水溶液を意味する。特に断りのない限り、全ての温度は、(摂氏温度) で表されている。特に断りのない限り、全ての反応は、RT にて、不活性雰囲気下で実施される。

## 【0439】

<sup>1</sup>H NMR スペクトルは、Bruker Avance 400 で記録した。化学シフトは、100 万分の 1 (ppm) で表す。結合定数は、ヘルツ (Hz) 単位である。分裂パターンは、見かけ上の多重度を表し、s (シングレット)、d (ダブルット)、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。

## 【0440】

低解像度マスマスペクトル (MS) および化合物純度のデータは、電子スプレーイオン化 (ESI) 源、UV 検出器 (220 および 254 nm)、および蒸発式光散乱検出器 (E

10

20

30

40

50

LSD)を備えたWaters ZQ LC/MS単一四重極システムで得た。薄層クロマトグラフィーは、0.25 mm E. Merckシリカゲルプレート(60 F - 254)上で行い、UV光、5%エタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリンまたはp-アニスアルデヒド溶液で可視化した。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)上で行なった。

#### 【0441】

これらの化合物を調製するのに用いた出発物質および試薬は、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO)などの商業的な供給元から入手可能であるか、または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;および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法に従って、当業者によく知られた方法によって調製され得る。

#### 【0442】

本出願を通じて記載された全ての文献の開示の全体は、本明細書中に参考として援用される。

#### 【0443】

本発明の化合物の合成スキーム

本発明の化合物は、以下に示された反応スキームに従って合成され得る。他の反応スキームは、当業者によって容易に考案され得る。種々の溶媒、温度、および他の反応条件が、反応の収率を最適化するために変えることができることも又、理解されるべきである。

#### 【0444】

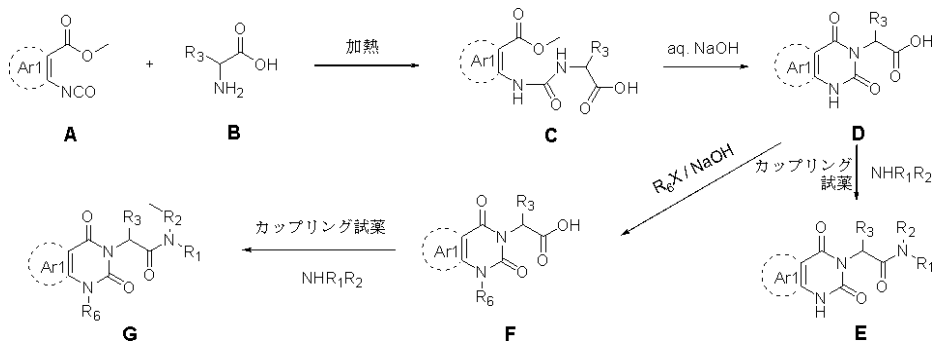
本明細書中以下に記載する反応においては、最終生成物中において望まれる反応性官能基(例、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、またはカルボキシ基)を保護して、該反応におけるこれらの官能基の望ましくない関与を避ける必要があり得る。慣用的な保護基が、標準的なプラクティス(例、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991を参照)に従って用いられ得る。

#### 【0445】

スキーム1:

#### 【0446】

#### 【化83】



#### 【0447】

スキーム1を参照し、化合物Aを加熱下で化合物Bと反応させて化合物Cを得、この化合物Cを塩基性条件下で環化させて化合物Dを得る。アミンとのカップリング後、化合物Eが得られる。或いは、化合物Dをアルキル化して化合物Fを生成し、そして上記の通りに化合物Gを得ることができる。

#### 【0448】

スキーム2:

10

20

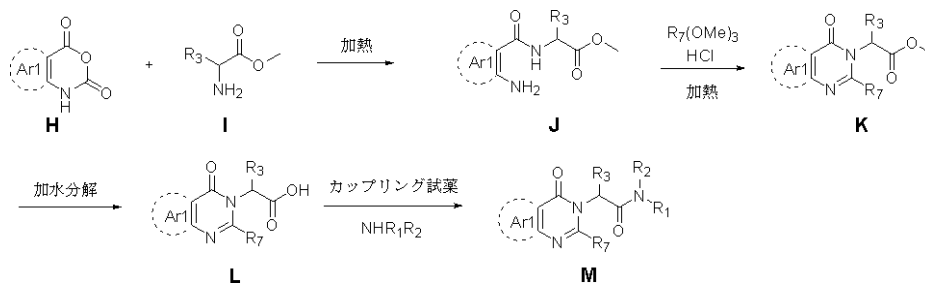
30

40

50

【 0 4 4 9 】

【 化 8 4 】



10

【 0 4 5 0 】

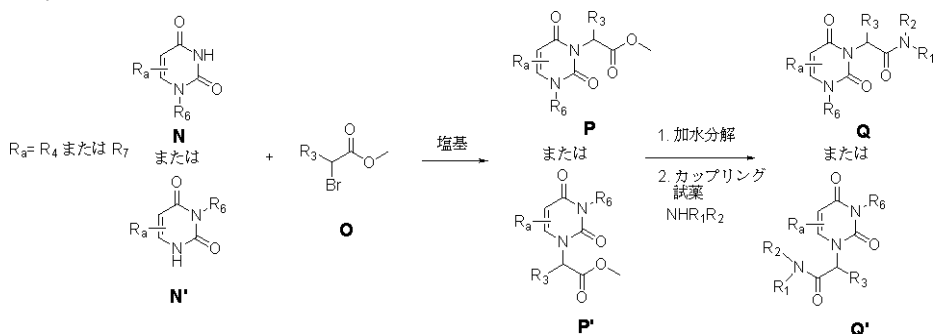
スキーム 2 を参照し、化合物 **H** を加熱下で化合物 **I** と反応させて化合物 **J** を得、この化合物 **J** をオルトホルメートで環化させて化合物 **K** を形成する。加水分解およびアミドカップリングの後、化合物 **M** が得られる。

【 0 4 5 1 】

スキーム 3:

【 0 4 5 2 】

【 化 8 5 】



20

【 0 4 5 3 】

スキーム 3 を参照し、化合物 **N** または化合物 **N'** の化合物 **O** とのアルキル化により化合物 **P** または化合物 **P'** を得る。加水分解およびアミドカップリングの後、化合物 **R** または化合物 **R'** が得られる。

30

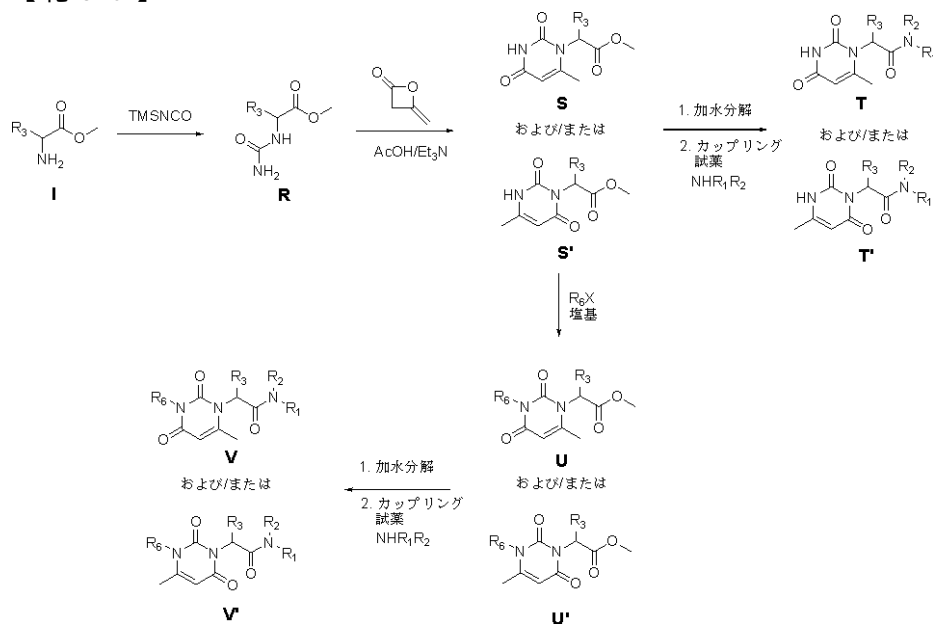
【 0 4 5 4 】

スキーム 4:

【 0 4 5 5 】



## 【化 8 6】



10

## 【 0 4 5 6】

スキーム 4 を参照して、化合物 I を加熱下で TMSNCO と反応させて化合物 R を得、この化合物 R をジケテンと反応させて、化合物 S および / または化合物 S' を得る。加水分解およびアミドカップリングの後、化合物 T または化合物 T' が得られる。或いは、化合物 S および / または化合物 S' のアルキル化により化合物 U および / または化合物 U' が生成する。加水分解およびアミドカップリングの後、化合物 V または化合物 V' が得られる。

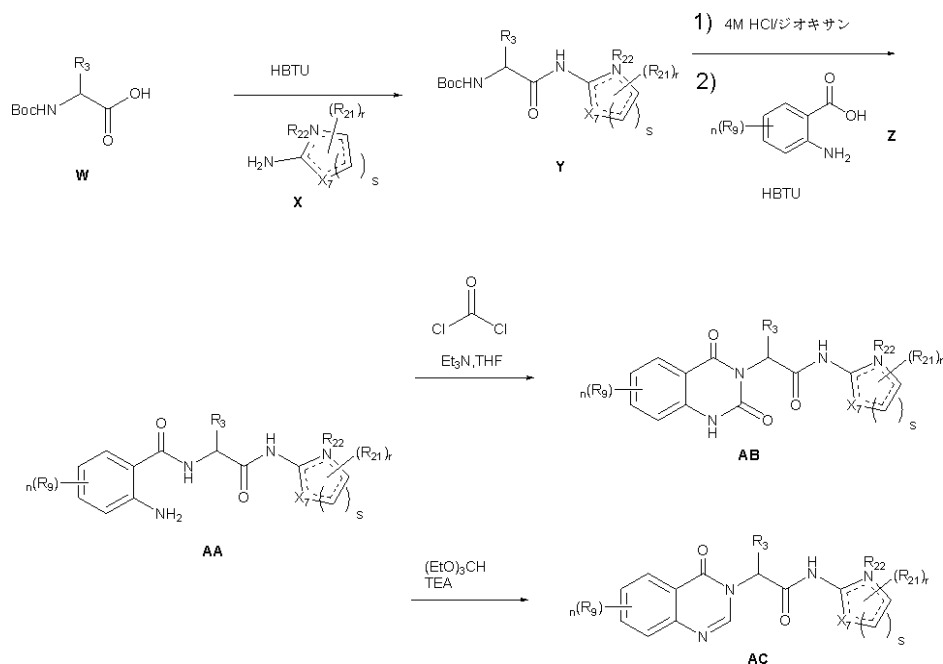
20

## 【 0 4 5 7】

スキーム 5 :

## 【 0 4 5 8】

## 【化 8 7】



30

40

## 【 0 4 5 9】

スキーム 5 を参照して、化合物 W および化合物 X を反応させて、化合物 Y を形成する。化合物 Y を次に化合物 Z と反応させて化合物 AA を得る。化合物 AA をホスゲンで処理して、化合物 AB を得ることができる。或いは、化合物 AA をトリエトキシメタンで処理して、化合物 AC を得ることができる。

50

## 【0460】

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つの特定の変形として、キラル分析SFC/MS解析は、Berger FCM 1100/1200超臨界流体ポンプおよび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、およびAlcott 718自動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 ソフトウェアバージョン3.4により制御することができる。検知は、ESIインターフェイスおよびスキャンあたり0.5秒の200-800 Daのスキャン範囲を有する、ポジティブモードで操作されるWaters ZQ 2000検出器を用いてなされ得る。クロマトグラフ分離は、酢酸アンモニウム（10 mM）を用い、または用いず、調整剤（modifier）として10-40%のメタノールを用いて、ChiralPak AD-H、ChiralPak AS-H、ChiralCel OD-H、またはChiralCel OJ-Hカラム（5 μ, 4.6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA）上で行うことができる。任意の様々な流速を利用することができ、例としては、注入口の圧力を100バールにセットし、1.5または3.5 mL/分が挙げられる。更に、様々なサンプル注入条件例を用いることができ、例としては、0.1 mg/mLの濃度のメタノール中、5または10 μLのいずれかのサンプル注入が挙げられる。

10

20

## 【0461】

別の変形において、Berger MultiGram II SFC精製システムを用いて、分取キラル分離が行われる。例えば、サンプルをChiralPak ADカラム（21 x 250 mm, 10 μ）上に負荷することができる。特定の変形において、分離のための流速は70 mL/分であり得、注入容量は2 mLまでであり得、および注入口の圧力は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、反復注入を適用することができる。

## 【0462】

上記反応手順またはスキームの各々において、様々な置換基が、本明細書中で教示したもの以外の様々な置換基の中から選択され得る。

30

## 【0463】

上記反応スキームに基づいた本発明の特定の化合物の合成の記載を、本明細書中で説明する。

## 【0464】

グルコキナーゼ活性剤の例

本発明は更に、本発明の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）によって例示される。

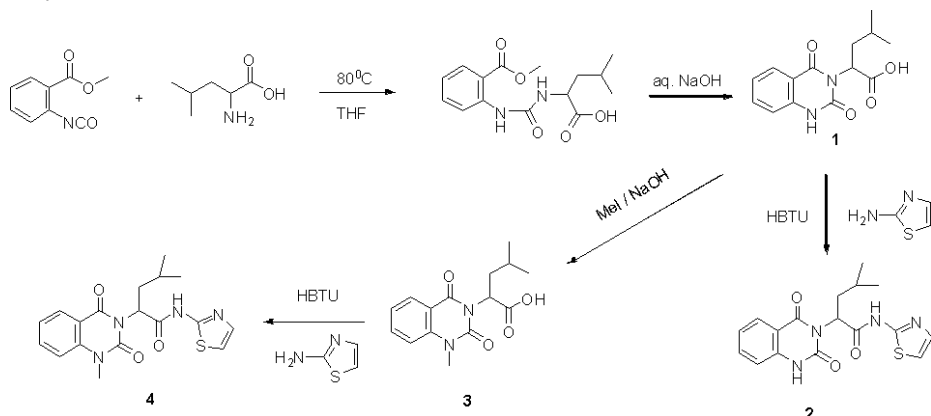
## 【0465】

化合物1：(S)-2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-4-メチルペンタン酸

40

## 【0466】

## 【化 8 8】



10

## 【 0 4 6 7】

スキーム 1 を参照し、メチル 2 - イソシアナトベンゾエート (0.5 g, 2.82 mmol) および (S) - メチル ロイシネート HCl (0.52 g, 2.82 mmol) 塩および 1 mL の Et<sub>3</sub>N の混合物を 80 °C に 2 時間加熱した。2 mL の 2 M NaOH 水溶液を上記の混合物に加えて、続いて 100 °C に終夜加熱した。混合物を濃 HCl で中和した。EtOAc で抽出して、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を除去して粗生成物を得、これを更なる精製なしに次の工程に用いた。[M+H] C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> についての計算値 277; 実測値 277.

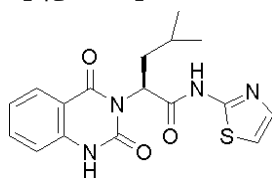
## 【 0 4 6 8】

化合物 2 : (S) - 2 - (2, 4 - ジオキソ - 1, 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 4 - メチル - N - (チアゾール - 2 - イル) ペンタンアミド

20

## 【 0 4 6 9】

## 【化 8 9】



## 【 0 4 7 0】

DMF (5 mL) 中の、化合物 1 (187 mg, 0.7 mmol)、2 - アミノチアゾール (70 mg, 0.7 mmol)、HBTU (303 mg, 0.8 mmol) および 0.2 mL の Et<sub>3</sub>N の混合物を室温で 2 時間攪拌して表題化合物を得、これを HPLC で精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.03 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 3H). [M+H] C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 359; 実測値 359.

30

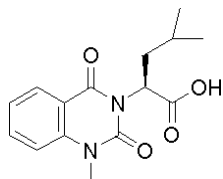
## 【 0 4 7 1】

化合物 3 : (S) - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 (4H) - イル) ペンタン酸

40

## 【 0 4 7 2】

## 【化 9 0】



## 【 0 4 7 3】

10 mL の MeOH / 1 N NaOH 水溶液 (1:1) 中の化合物 1 (0.5 g, 1.8 mmol) の溶液に、MeI (2 mL) を加えた。混合物を封管中 80 °C にて終夜攪拌した。混合物を濃 HCl で

50

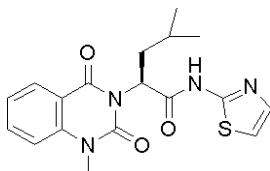
中和した。EtOAcで抽出して、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を除去して、粗製の酸生成物を得、これを更なる精製なしに次の工程に用いた。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>についての計算値 291;実測値 291.

【0474】

化合物4：(S)-4-メチル-2-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ペンタンアミド

【0475】

【化91】



10

【0476】

化合物2に関連して記載したのと同じ手順に従って、アミドカップリングを行った。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.16 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値 373;実測値 373.

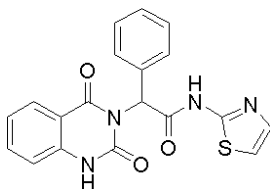
20

【0477】

化合物5：2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【0478】

【化92】



30

【0479】

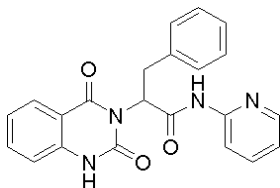
化合物2に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>) : 12.38 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.22 (m, 3H), 6.62 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値 379;実測値 379.

【0480】

化合物6：2-(2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-フェニル-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド

【0481】

【化93】



40

【0482】

化合物2に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>) : 11.33 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.15 (m, 8H), 5.80 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 3.28

50

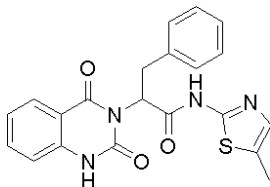
(dd,  $J = 8.0, 16.0$  Hz, 1H). [M+H]  $C_{22}H_{18}N_4O_3$  についての計算値 387; 実測値 387.

【 0 4 8 3 】

化合物 7 : 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル )  
- N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル ) - 3 - フェニルプロパンアミド

【 0 4 8 4 】

【 化 9 4 】



10

【 0 4 8 5 】

化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 11.31 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.12 (m, 8H), 5.82 (dd,  $J = 4.0, 8.0$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 4.0, 12.0$  Hz, 1H), 3.27 (dd,  $J = 4.0, 8.0, 16.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). [M+H]  $C_{21}H_{18}N_4O_3S$  についての計算値 407; 実測値 407.

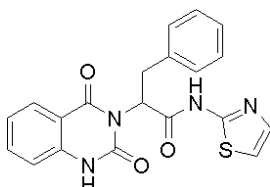
【 0 4 8 6 】

化合物 8 : 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル )  
- 3 - フェニル - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

20

【 0 4 8 7 】

【 化 9 5 】



【 0 4 8 8 】

化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 11.31 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.42 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 7H), 5.83 (dd,  $J = 4.0, 8.0$  Hz, 1H), 3.63 (dd,  $J = 4.0, 8.0$  Hz, 1H), 3.26 (m, 1H). [M+H]  $C_{20}H_{16}N_4O_3S$  についての計算値 393; 実測値 393.

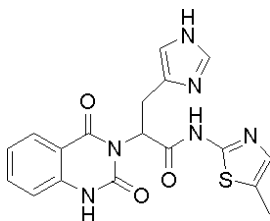
30

【 0 4 8 9 】

化合物 9 : 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル )  
- 3 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 4 9 0 】

【 化 9 6 】



40

【 0 4 9 1 】

化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) : 8.77 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.0, 4.0$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 3.81 (d,  $J = 32.0$  Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.40 (s, 3H). [M+H]  $C_{18}H_{16}N_6$

50

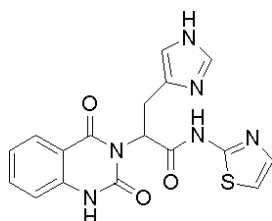
$O_3S$ についての計算値 397;実測値 397.

【 0 4 9 2 】

化合物 1 0 : 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 4 9 3 】

【 化 9 7 】



10

【 0 4 9 4 】

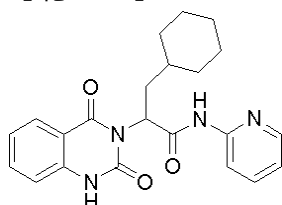
化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) : 8.77 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (br. s, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 7.24 (t,  $J$  = 8.0, Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (br. s, 1H), 5.97 (br. s, 1H), 3.79 (t,  $J$  = 16.0, Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.66 (s, 2H). [M+H]  $C_{17}H_{14}N_6O_3S$ についての計算値 383;実測値 383.

【 0 4 9 5 】

化合物 1 1 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( ピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 4 9 6 】

【 化 9 8 】



30

【 0 4 9 7 】

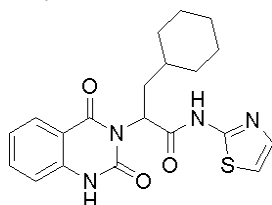
化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) : 8.36 (dd,  $J$  = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.06 (dd,  $J$  = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd,  $J$  = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.79-1.59 (m, 4H), 1.29-1.12 (m, 4H), 1.08-0.89 (m, 2H). [M+H]  $C_{22}H_{24}N_4O_3$ についての計算値 393;実測値 393.

【 0 4 9 8 】

化合物 1 2 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 4 9 9 】

【 化 9 9 】



【 0 5 0 0 】

化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz,

50

MeOH-d4) : 8.03 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.18 (m, 4H), 0.99 (m, 2H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値 399;実測値 399.

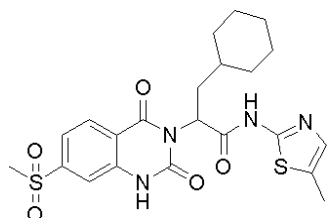
【 0 5 0 1 】

化合物 1 3 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 5 0 2 】

【 化 1 0 0 】

10



【 0 5 0 3 】

化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 11.98 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.55 (dd, J = 4.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 5H), 1.11 (m, 3H), 0.97-0.82 (m, 2H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>についての計算値491;実測値 491.

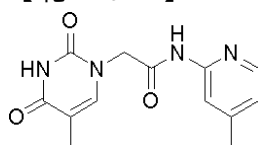
20

【 0 5 0 4 】

化合物 1 4 : 2 - ( 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) - N - ( 4 - メチル - ピリジン - 2 - イル ) アセトアミド

【 0 5 0 5 】

【 化 1 0 1 】



30

【 0 5 0 6 】

D M F (5 mL)中の、2 - ( 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) 酢酸(75 mg, 0.4 mmol)、4 - メチルピリジン - 2 - アミン(44 mg, 0.4 mmol)、H B T U (151 mg, 0.4 mmol)および0.1 mLの E t<sub>3</sub>Nの混合物を、室温で2時間攪拌し、表題化合物を得、これを続いてH P L Cで精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 11.37 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). [M+H] C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>についての計算値 275;実測値 275.

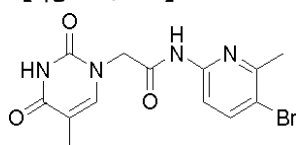
【 0 5 0 7 】

40

化合物 1 5 : N - ( 5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) アセトアミド

【 0 5 0 8 】

【 化 1 0 2 】



【 0 5 0 9 】

5 - ブロモ - 6 - メチルピリジン - 2 - アミンを用いた以外、化合物 1 3 に関連して記

50

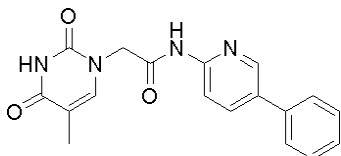
載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.34 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 354; 実測値 354.

【0510】

化合物 16 : 2 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) - N - (5 - フェニル - ピリジン - 2 - イル) アセトアミド

【0511】

【化103】



10

【0512】

5 - フェニルピリジン - 2 - アミンを用いた以外、化合物 13 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.36 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (t, J = 8.0, 16 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 1.78 (s, 3H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 336; 実測値 336.

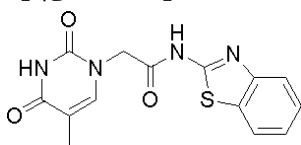
【0513】

20

化合物 17 : N - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 2 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) アセトアミド

【0514】

【化104】



【0515】

ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミンを用いた以外、化合物 13 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.42 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.62 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 317; 実測値 317.

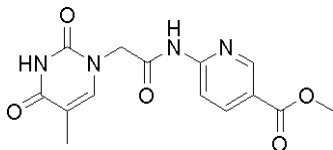
30

【0516】

化合物 18 : メチル 6 - (2 - (5 - メチル - 2, 4 - ジオキソ - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2H) - イル) アセトアミド) ニコチネート

【0517】

【化105】



40

【0518】

メチル 6 - アミノニコチネートを用いた以外、化合物 13 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.37 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> についての計算値 319; 実測値 319.

【0519】

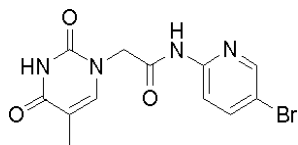
50



化合物 19 : N - ( 5 - ブロモピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 5 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 ( 2 H ) - イル ) アセトアミド

【 0 5 2 0 】

【 化 1 0 6 】



【 0 5 2 1 】

5 - ブロモピリジン - 2 - アミンを用いた以外、化合物 13 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 11.36 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 1.77 (s, 3H).

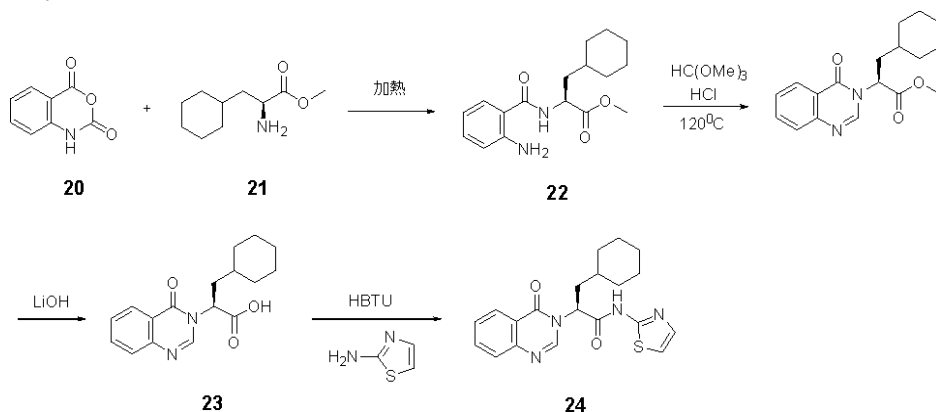
[M+H] C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 340; 実測値 340.

【 0 5 2 2 】

化合物 23 : ( S ) - メチル 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパノエート

【 0 5 2 3 】

【 化 1 0 7 】



【 0 5 2 4 】

化合物 22 : ( S ) - メチル 2 - ( 2 - アミノベンズアミド ) - 3 - シクロヘキシルプロパノエート

スキーム 2 を参照し、EtOAc (40 mL) 中のイサト酸無水物 20 (2 g, 13.2 mmol) およびアミノ酸 21 (2.31 g, 13.5 mmol) の混合物を終夜還流した。室温に冷却後、混合物を水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を除去して、化合物 22 (23.25 g, 80%) を得た。[M+H] C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 305; 実測値 305.

【 0 5 2 5 】

化合物 23 : ( S ) - メチル 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパノエート

15 mL の NMP 中の化合物 22 (1 g, 3.29 mmol) の溶液に、トリエトキシホルメート (9.87 mmol)、続いて、0.5 mL のジオキサン中の 4 M HCl を加えた。混合物を終夜 100 ° に加熱し、続いて、水で希釈して、EtOAc で抽出した。溶媒を除去後、残渣を MeOH 中に溶解して、7.9 mL の 2 M LiOH を加えた。混合物を 4 時間攪拌し、濃 HCl で pH = 4 - 5 に酸性化した。混合物を EtOAc で抽出して、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を除去して化合物 23 を得た。[M+H] C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 301; 実測値 301.

【 0 5 2 6 】

化合物 24 : ( S ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 5 2 7 】

10

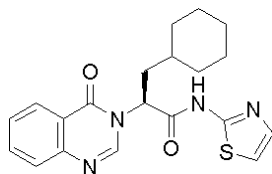
20

30

40

50

## 【化 1 0 8】



## 【 0 5 2 8】

化合物 2 に関連して記載したアミドカップリング方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMOS-d6) : 12.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.74 (br. d, 1H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.17-0.92 (m, 6H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 383; 実測値 383.

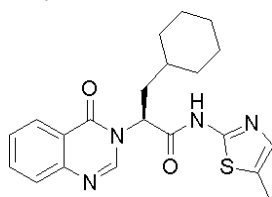
10

## 【 0 5 2 9】

化合物 25 : (S) - 3 - シクロヘキシル - N - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) プロパンアミド

## 【 0 5 3 0】

## 【化 1 0 9】



20

## 【 0 5 3 1】

化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMOS-d6) : 12.57 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (t, 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (br. d, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.76-1.69 (br. d, 1H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.14-0.92 (m, 6H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 397; 実測値 397.

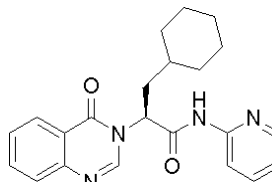
30

## 【 0 5 3 2】

化合物 26 : (S) - シクロヘキシル - 2 - (4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - N - (ピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

## 【 0 5 3 3】

## 【化 1 1 0】



40

## 【 0 5 3 4】

化合物 2 と同じ方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMOS-d6) : 1.22 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 1.14-0.94 (m, 6H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> についての計算値 377; 実測値 377.

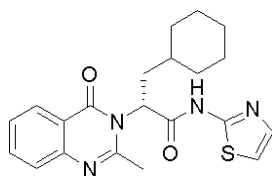
## 【 0 5 3 5】

化合物 27 : (R) - 3 - シクロヘキシル - 2 - (2 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) プロパンアミド

50

【 0 5 3 6 】

【 化 1 1 1 】



【 0 5 3 7 】

化合物 2 と同じ方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 8.17 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H) 7.91 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 1.96-1.62 (m, 7H), 1.75-0.90 (m, 6H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 397; 実測値 397.

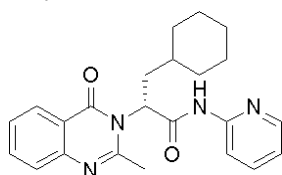
10

【 0 5 3 8 】

化合物 28 : ( R ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 2 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( ピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 5 3 9 】

【 化 1 1 2 】



20

【 0 5 4 0 】

化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 8.36 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.16 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.76 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.94-1.50 (m, 7H), 1.35-0.95 (m, 6H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> についての計算値 391; 実測値 391.

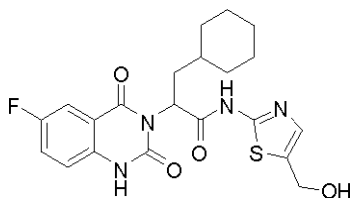
【 0 5 4 1 】

化合物 29 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

30

【 0 5 4 2 】

【 化 1 1 3 】



40

【 0 5 4 3 】

最終のカップリングした化合物をさらに、水素化ホウ素ナトリウムを用いてアルデヒドからアルコールへ還元して、化合物 29 を得た以外は、化合物 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.89-1.09 (m, 2H), 1.14-1.29 (m, 4H), 1.58-1.76-8 (m, 4H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 5.75 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.70 (m, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 447.5; 実測値 447.5.

【 0 5 4 4 】

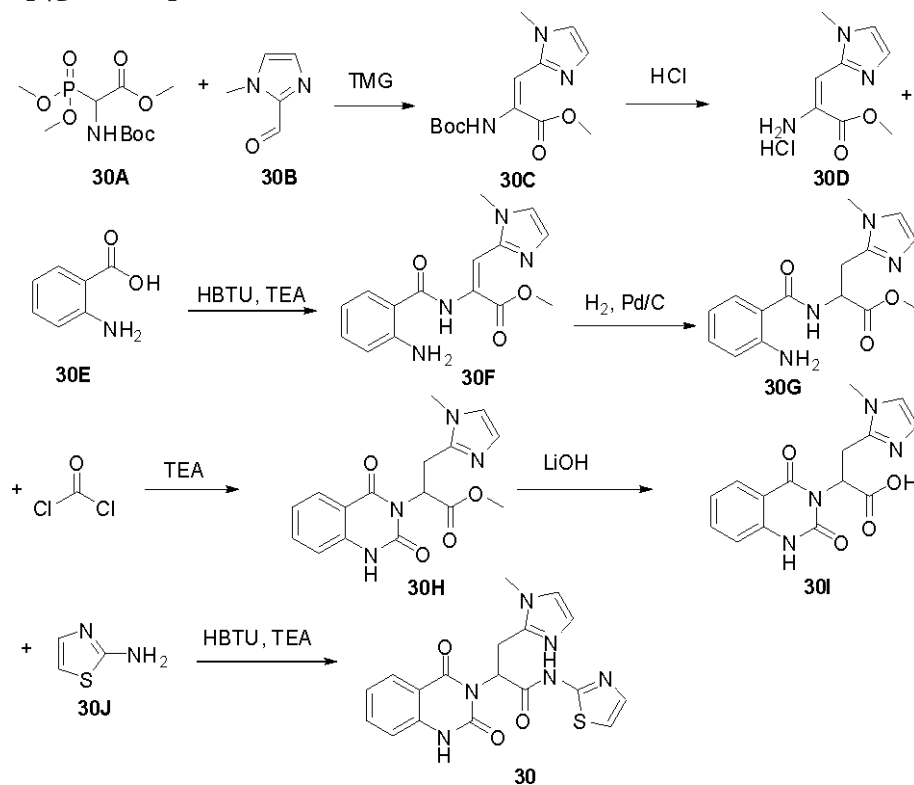
化合物 30 : 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル )

50

) プロパンアミド

【 0 5 4 5 】

【 化 1 1 4 】



【 0 5 4 6 】

化合物 30C : ( E ) - メチル 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) アクリレート

上記のスキームを参照し、乾燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) 中の 30A (1.0 g, 3.36 mmol) の溶液に TMG (0.44 mL, 3.5 mmol) を加えた。反応を室温で 15 分間攪拌した。続いて混合物を -30 に冷却して、30B (386 mg, 3.5 mmol) を滴下した。反応溶液を -30 で 30 分間、r.t. でさらに 30 分間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、中間体 30C (937 mg) を得た。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> についての計算値 282.1; 実測値 282.1.

【 0 5 4 7 】

化合物 30D : ( E ) - メチル 2 - アミノ - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) アクリレート 塩酸塩

表題化合物を、ジオキサン中の 4 M HCl を用いた 30C の加水分解により調製した。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> についての計算値 182.1; 実測値 182.2.

【 0 5 4 8 】

化合物 30F : ( E ) - メチル 2 - ( 2 - アミノベンズアミド ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) アクリレート

30D (452 g, 2.5 mmol)、30E (418 mg, 2.5 mmol)、HBTU (956 mg, 2.5 mmol)、および TEA (0.7 mL, 5.0 mmol) の混合物を r.t. で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、30F (800 mg) を得た。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 301.1; 実測値: 301.1.

【 0 5 4 9 】

化合物 30G : メチル 2 - ( 2 - アミノベンズアミド ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) プロパノエート

H<sub>2</sub> (30 psi)、および触媒として Pd/C を用いた 30F の水素化により 30G を得た。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 303.1; 実測値: 303.1.

【 0 5 5 0 】

化合物 30 H : メチル 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) プロパノエート

トルエン中のホスゲン(0.7 mL, 1.33 mmol)の溶液に、0 にて THF (8 mL)中の 30 G (324 mg, 1.11 mmol)の溶液、続いて TEA を加えた。反応溶液を r . t . にて 2 時間攪拌した。溶液を酢酸エチルを用いて抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、30 H (200 mg)を得た。[M+H] C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> についての計算値 329.1; 実測値 329.1.

【 0 5 5 1 】

化合物 30 I : 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) プロパン酸

10

MeOH 中の水性 2 M LiOH を用いた r . t . での 30 H の加水分解により、30 I を得た。[M+H] C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> についての計算値 315.1; 実測値 315.1.

【 0 5 5 2 】

化合物 30 : 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

DMF 中の、30I (75 mg, 0.24 mmol)、30J (24 mg, 0.24 mmol)、HBTU (91 mg, 0.24 mmol)、および TEA (0.07 mL, 0.48 mmol) の混合物を r . t . で 2 時間攪拌した。混合物を HPLC で精製して、化合物 30 (40 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 3.60 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 6.11 (t, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1). [M+H] C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 397.1; 実測値 397.4.

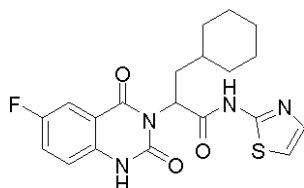
20

【 0 5 5 3 】

化合物 31 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 5 5 4 】

【 化 1 1 5 】



30

【 0 5 5 5 】

化合物 30 に関連して記載した類似の方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.88 (9m, 2H), 1.12 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.84-1.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.24 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 417.1; 実測値 417.1.

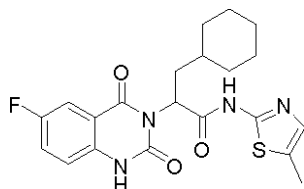
【 0 5 5 6 】

40

化合物 32 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 5 5 7 】

【 化 1 1 6 】



50

## 【 0 5 5 8 】

化合物 3 0 に関連して記載した類似の方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.96 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.96 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 5.75 (m, 1H), 7.09 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.70 (m, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 431.2; 実測値 431.5

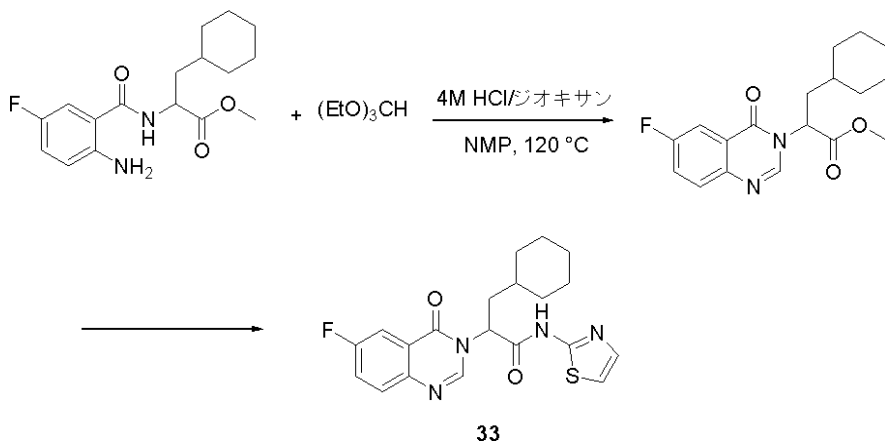
## 【 0 5 5 9 】

化合物 3 3 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 0 5 6 0 】

10

## 【 化 1 1 7 】



20

## 【 0 5 6 1 】

上記のスキームに示されるようにアミド環化を行った以外は、化合物 3 0 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99 (m, 6H), 1.62 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.51 (s, 1H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 401.1; 実測値 404.1.

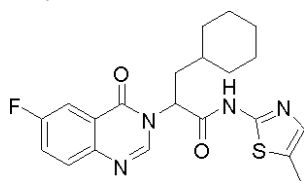
## 【 0 5 6 2 】

30

化合物 3 4 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 0 5 6 3 】

## 【 化 1 1 8 】



## 【 0 5 6 4 】

40

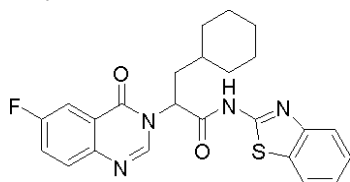
化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.00 (m, 6H), 1.51 (m, 5H), 2.02 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 5.77 (m, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 3H), 8.50 (s, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 415.2; 実測値 415.2.

## 【 0 5 6 5 】

化合物 3 5 : N - ( ベンゾ [ d ] チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

## 【 0 5 6 6 】

## 【化 1 1 9】



## 【 0 5 6 7】

化合物 33 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.02 (m, 6H), 1.61 (m, 4H), 1.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.98 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 451.2; 実測値 451.2.

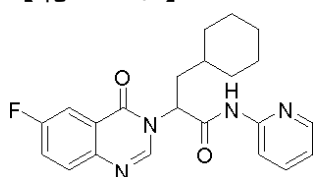
10

## 【 0 5 6 8】

化合物 36 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( ピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 0 5 6 9】

## 【化 1 2 0】



20

## 【 0 5 7 0】

化合物 33 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.00 (m, 6H), 1.63 (m, 5H), 2.02 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.50 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> についての計算値 395.2; 実測値 395.2.

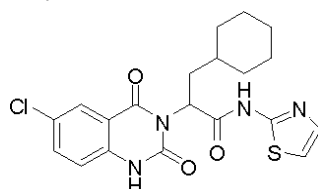
## 【 0 5 7 1】

化合物 37 : 2 - ( 6 - クロロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - 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

30

## 【 0 5 7 2】

## 【化 1 2 1】



## 【 0 5 7 3】

化合物 30 に関連して記載したのと類似の手順に従って、表題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99-1.28 (m, 6H), 1.58-1.78 (m, 4H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 7.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.50 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 433.1; 実測値 433.1.

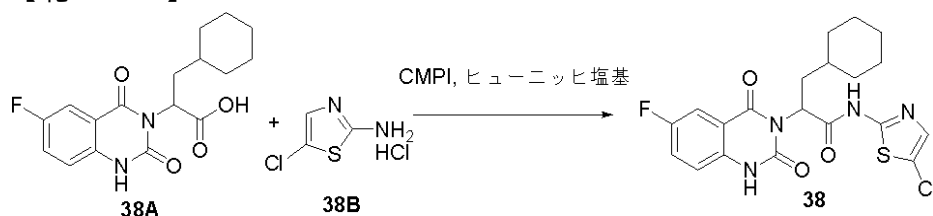
40

## 【 0 5 7 4】

化合物 38 : N - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

## 【 0 5 7 5】

## 【化 1 2 2】



## 【 0 5 7 6】

最終工程を上記のスキームに示されるように行った以外、化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。DMF 中の、38A (150 mg, 0.47 mmol)、38B (89 mg, 0.52 mmol)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨーダイド (CMPI, 149 mg, 0.56 mmol)、およびヒューニツヒ塩基 (0.25 mL, 1.41 mmol) の溶液を 50 にて終夜加熱した。溶液を HPLC で精製して、化合物 38 (66 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.97 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.71 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 451.1; 実測値 451.1.

10

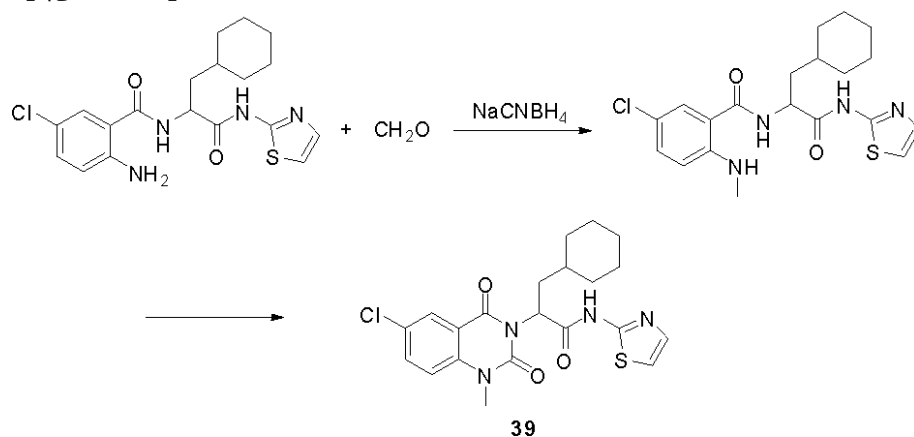
## 【 0 5 7 7】

化合物 39 : 2-(6-クロロ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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

20

## 【 0 5 7 8】

## 【化 1 2 3】



30

## 【 0 5 7 9】

アミンメチル化を上記のスキームに示されるように還元的アミノ化を用いて行った以外、化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.98 (m, 2H), 1.21 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 5.80 (m, 1H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.11 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClIN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 447.1; 実測値 447.1.

40

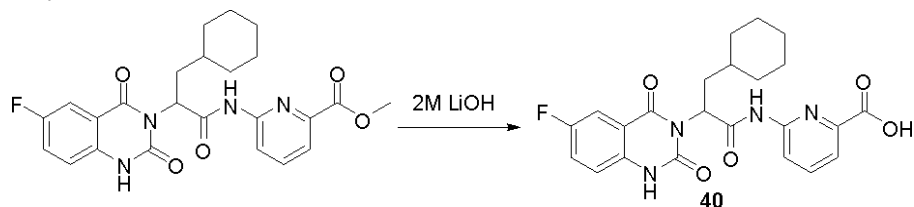
## 【 0 5 8 0】

化合物 40 : 6-(3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド)ピコリン酸

## 【 0 5 8 1】



## 【化 1 2 4】



## 【 0 5 8 2】

最終化合物をさらに加水分解して化合物 40 を得た以外、化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.01 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.97-2.12 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> についての計算値 455.2; 実測値 455.2.

10

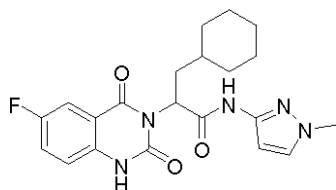
## 【 0 5 8 3】

化合物 41 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) プロパンアミド

## 【 0 5 8 4】

## 【化 1 2 5】

20



## 【 0 5 8 5】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99 (m, 2H), 1.17 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.97 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.66 (m, 1H), 6.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 414.2; 実測値 414.2.

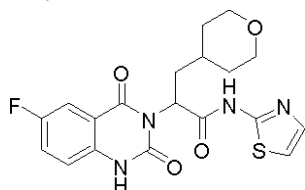
30

## 【 0 5 8 6】

化合物 42 : 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 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

## 【 0 5 8 7】

## 【化 1 2 6】



40

## 【 0 5 8 8】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.33 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 7.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.71 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 419.1; 実測値 419.1.

## 【 0 5 8 9】

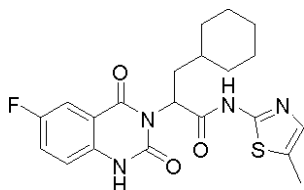
化合物 43 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジ

50

ヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル ) プロ  
パンアミド

【 0 5 9 0 】

【 化 1 2 7 】



【 0 5 9 1 】

10

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.79-0.98 (m, 2H), 1.11 (m, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 1.83-1.93 (d, J = Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 5.52 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.57-7.70 (m, 2H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 430.2; 実測値 430.2.

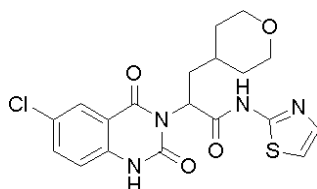
【 0 5 9 2 】

化合物 44 : 2 - ( 6 - クロロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド

【 0 5 9 3 】

20

【 化 1 2 8 】



【 0 5 9 4 】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.32 (m, 2H), 1.47-1.64 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.99 (s, 1H). [M+H] C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 435.1; 実測値 435.1.

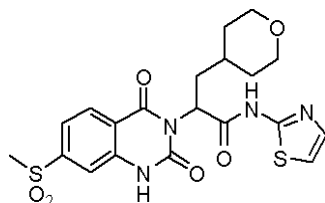
30

【 0 5 9 5 】

化合物 45 : 2 - ( 6 - メタンスルホニル - 1 , 3 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - イソキノリン - 2 - イル ) - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド

【 0 5 9 6 】

【 化 1 2 9 】



40

【 0 5 9 7 】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.34 (M, 2H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 7.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> についての計算値 479.1; 実測値 479.1.

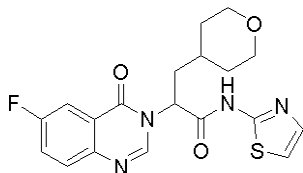
50

## 【 0 5 9 8 】

化合物 4 6 : 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド

## 【 0 5 9 9 】

## 【 化 1 3 0 】



10

## 【 0 6 0 0 】

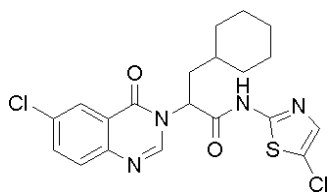
化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.14-1.42 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72-7.86 (m, 3H), 8.53 (s, 1H). [M+H] C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 403.1; 実測値 403.1.

## 【 0 6 0 1 】

化合物 4 7 : 2 - ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - プロピオンアミド

## 【 0 6 0 2 】

## 【 化 1 3 1 】



20

## 【 0 6 0 3 】

化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.99-1.25 (m, 6H), 1.59-1.78 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.49 (s, 1H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 451.1; 実測値 451.1.

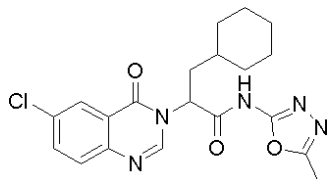
30

## 【 0 6 0 4 】

化合物 4 8 : 2 - ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - メチル - [ 1 , 3 , 4 ] オキサジアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド

## 【 0 6 0 5 】

## 【 化 1 3 2 】



40

## 【 0 6 0 6 】

化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.97-1.25 (M, 6H), 1.58-1.76 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 5.84 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 416.1; 実測値 416.1.

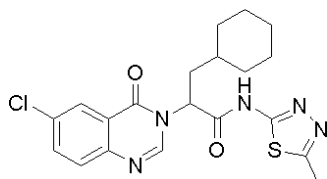
## 【 0 6 0 7 】

50

化合物 49 : 2 - ( 6 - クロロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - メチル - [ 1 , 3 , 4 ] チアジアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 0 8 】

【 化 1 3 3 】



10

【 0 6 0 9 】

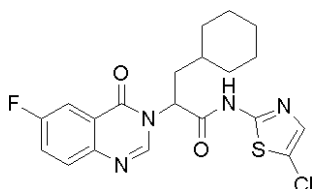
化合物 33 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99-1.25 (m, 6H), 1.59-1.77 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.06-2.27 (m, 2H), 2.66 (s, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.49 (s, 1H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 432.1; 実測値 432.1.

【 0 6 1 0 】

化合物 50 : N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 1 1 】

【 化 1 3 4 】



20

【 0 6 1 2 】

化合物 33 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99-1.55 (m, 6H), 1.59-1.78 (m, 4H), 1.81-1.90 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.46 (s, 1H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 435.1; 実測値 435.1.

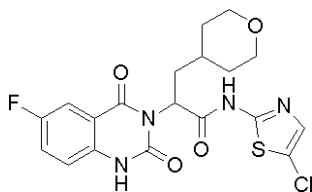
30

【 0 6 1 3 】

化合物 51 : N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 1 4 】

【 化 1 3 5 】



40

【 0 6 1 5 】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.23 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 5.75 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.71 (m, 1H). [M+H] C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 453.1; 実測値 453.1.

【 0 6 1 6 】

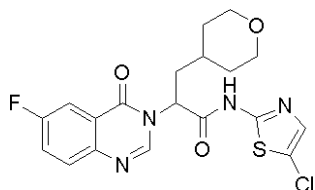
化合物 52 : N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オ

50

キソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - プロ  
ピオンアミド

【 0 6 1 7 】

【 化 1 3 6 】



【 0 6 1 8 】

10

化合物 33 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.14-1.42 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73-7.86 (m, 3H), 8.51 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 437.1; 実測値 437.1.

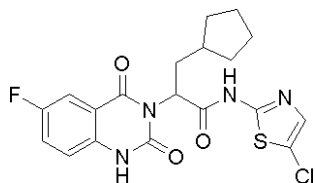
【 0 6 1 9 】

化合物 53 : N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロペンチル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 2 0 】

【 化 1 3 7 】

20



【 0 6 2 1 】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.17 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.57-1.83 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.72 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 437.1; 実測値 437.1.

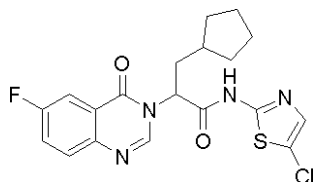
30

【 0 6 2 2 】

化合物 54 : N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロペンチル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 2 3 】

【 化 1 3 8 】



40

【 0 6 2 4 】

化合物 33 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.17 (m, 1H), 1.32 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.59-1.84 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.43 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 421.1; 実測値 421.1.

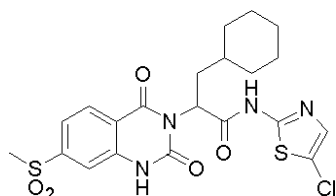
【 0 6 2 5 】

化合物 55 : N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

50

【 0 6 2 6 】

【 化 1 3 9 】



【 0 6 2 7 】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.97 (m, 2H), 1.19 (s, br, 4H), 1.59-1.76 (m, 4H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.22-2.35 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 5.74 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.74 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), ). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> についての計算値 511.1; 実測値 511.1.

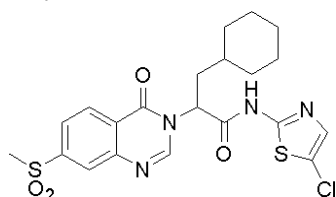
10

【 0 6 2 8 】

化合物 56 : N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 2 9 】

【 化 1 4 0 】



20

【 0 6 3 0 】

化合物 33 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.07 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 5.91 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.61 (s, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> についての計算値 495.1; 実測値 495.1.

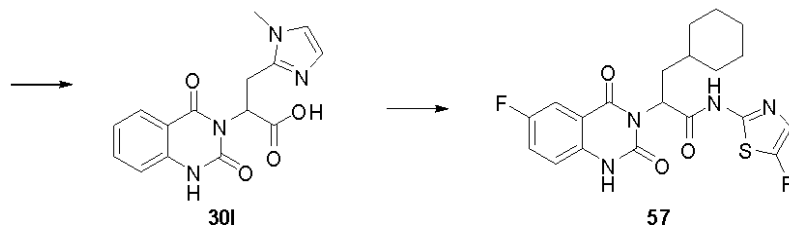
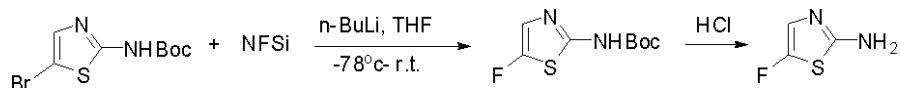
【 0 6 3 1 】

30

化合物 57 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 3 2 】

【 化 1 4 1 】



40

【 0 6 3 3 】

化合物 30 J を 2 - アミノ - 5 - フルオロチアゾールに置き換えた以外、化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。2 - アミノ - 5 - フルオロチアゾールは、上記のスキームに示されるように WO 2006 / 016178 に見出される手順に従って製造した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99 (m, 2H), 1.19 (s, br, 4H), 1.68 (br d, 4H), 1.98 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 7.01 (d, J =

50

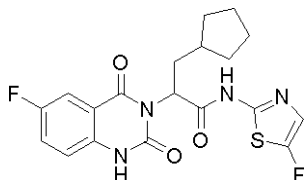
4.0 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.70 (m, 1H). [M+H]  $C_{20}H_{20}F_2N_4O_3S$  についての計算値 435.1; 実測値 435.1.

【 0 6 3 4 】

化合物 5 8 : 3 - シクロペンチル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - フルオロ - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 3 5 】

【 化 1 4 2 】



10

【 0 6 3 6 】

化合物 5 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.04 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.62 (m, 2H). [M+H]  $C_{19}H_{18}F_2N_4O_3S$  についての計算値 421.1; 実測値 421.1.

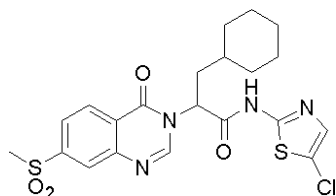
【 0 6 3 7 】

化合物 5 9 : N - ( 5 - クロロ - チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

20

【 0 6 3 8 】

【 化 1 4 3 】



【 0 6 3 9 】

化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) : 1.06 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 5.91 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H). [M+H]  $C_{21}H_{23}CIN_4O_4S_2$  についての計算値 495.1; 実測値 495.1.

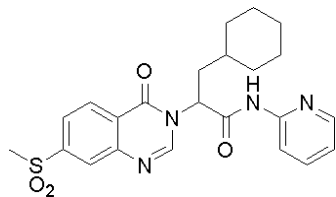
30

【 0 6 4 0 】

化合物 6 0 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ピリジン - 2 - イル - プロピオンアミド

【 0 6 4 1 】

【 化 1 4 4 】



40

【 0 6 4 2 】

化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ ) : 1.01-1.29 (m, 6H), 1.60-1.76 (m, 4H), 1.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.11-2.31 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 5.94 (m, 1H), 7.35 (t, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.28 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H). [M+H]  $C_{23}H_{26}N_4O_4S$

50

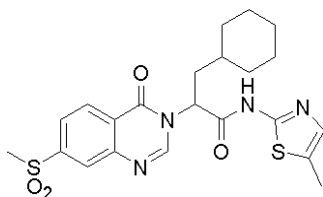
についての計算値 455.2;実測値 455.2.

【 0 6 4 3 】

化合物 6 1 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - メチル - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 4 4 】

【 化 1 4 5 】



10

【 0 6 4 5 】

化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.07 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.33-2.42 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 5.94 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>についての計算値 475.1;実測値 475.1.

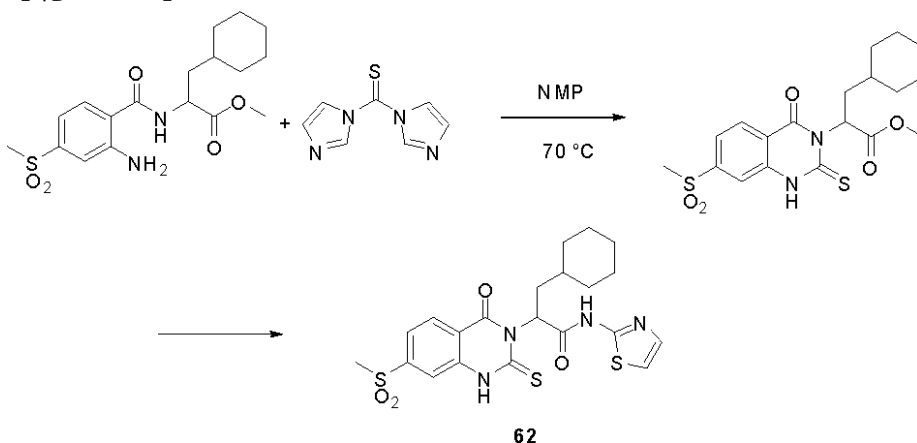
【 0 6 4 6 】

化合物 6 2 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - チアゾール - 2 - イル - プロピオンアミド

20

【 0 6 4 7 】

【 化 1 4 6 】



30

【 0 6 4 8 】

NMP中のアミドおよびジ( 1 H - イミダゾール - 1 - イル )メタンチオンを 7 0 にて終夜加熱することによってチオキソキナゾリノンを製造した以外、化合物 3 0 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.00 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.37 (br s, 1H), 1.71 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 6.74-6.89 (br s, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub>についての計算値 493.1;実測値 493.1.

40

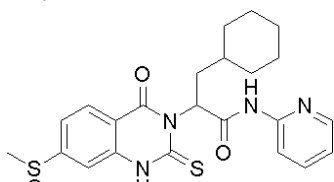
【 0 6 4 9 】

化合物 6 3 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 2 - チオキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ピリジン - 2 - イル - プロピオンアミド

【 0 6 5 0 】



## 【化 1 4 7】



## 【 0 6 5 1】

化合物 6 2 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.92 (m, 2H), 1.12 (m, 3H), 1.35 (br s, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.31-2.45 (br s, 1H), 3.31 (s, 3H), 5.94 (br s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.27 (m, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> についての計算値 487.1; 実測値 487.1.

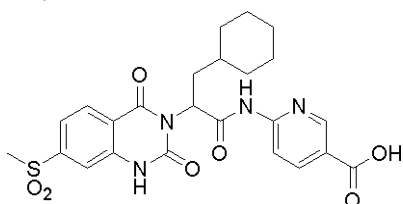
10

## 【 0 6 5 2】

化合物 6 4 : 6 - [ 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸

## 【 0 6 5 3】

## 【化 1 4 8】



20

## 【 0 6 5 4】

化合物 4 0 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 5.73 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.81 (s, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S についての計算値 515.2; 実測値 515.2.

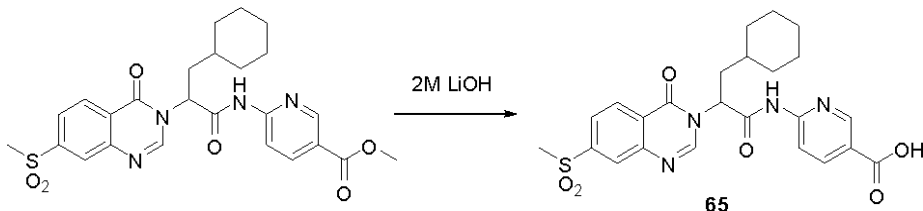
30

## 【 0 6 5 5】

化合物 6 5 : 6 - [ 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸

## 【 0 6 5 6】

## 【化 1 4 9】



40

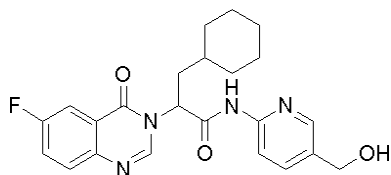
## 【 0 6 5 7】

上記のスキームに示されるように、最終化合物をさらに、MeOH中の2M LiOHを用いてr. t.にて2時間加水分解した以外、化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.08 (m, 3H), 1.18 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.09-2.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 5.99 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S についての計算値 499.2; 実測値 499.2.

## 【 0 6 5 8】

50

化合物 66 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド  
【 0 6 5 9 】  
【 化 1 5 0 】



【 0 6 6 0 】

10

化合物 33 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 0.89 (m, 2H), 1.06 (m, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 8.06 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 425.2; 実測値 425.2.

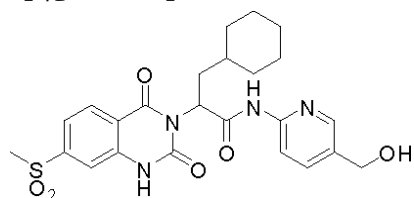
【 0 6 6 1 】

化合物 67 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - ( ヒドロキシメチル ) ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

20

【 0 6 6 2 】

【 化 1 5 1 】



【 0 6 6 3 】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 0.85 (m, 2H), 1.09 (m, 4H), 1.57 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 4.98 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S についての計算値 501.2; 実測値 501.2.

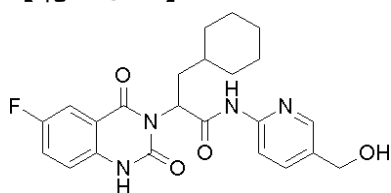
30

【 0 6 6 4 】

化合物 68 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 6 5 】

【 化 1 5 2 】



40

【 0 6 6 6 】

化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 0.87 (m, 2H), 1.10 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.92 (d, J = 0 Hz, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> についての計算値 441.2; 実測値 441.2.

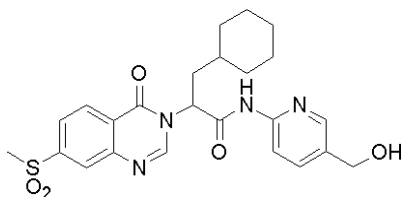
50

## 【 0 6 6 7 】

化合物 6 9 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - ヒドロキシメチル - ピリジン - 2 - イル )  
- 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオ  
ンアミド

## 【 0 6 6 8 】

## 【 化 1 5 3 】



10

## 【 0 6 6 9 】

化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99 (m, 1H), 1.07 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.68 (m, 4H), 1.80-1.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 5.95 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.26 (2H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sについての計算値 485.2;実測値 485.2.

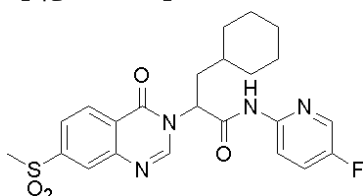
## 【 0 6 7 0 】

化合物 7 0 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

20

## 【 0 6 7 1 】

## 【 化 1 5 4 】



## 【 0 6 7 2 】

化合物 3 3 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99-1.28 (m, 6H), 1.58-1.79 (m, 4H), 1.80-1.88 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 5.94 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 0.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値 473.2;実測値 473.2.

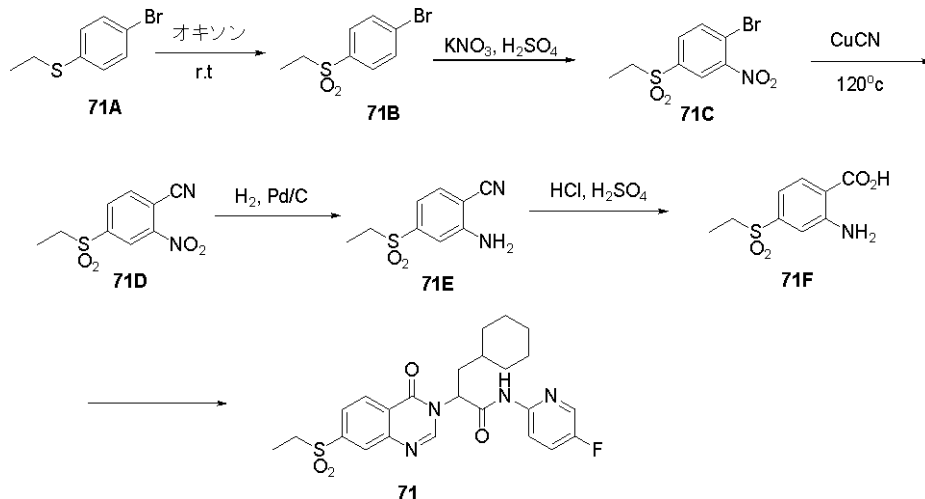
30

## 【 0 6 7 3 】

化合物 7 1 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - エタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド

## 【 0 6 7 4 】

## 【化 1 5 5】



10

## 【0 6 7 5】

化合物 7 1 B : 1 - ブロモ - 4 - ( エチルスルホニル ) ベンゼン

上記のスキームを参照し、H<sub>2</sub>O(30 mL)中のオキシソ(4.16 g, 6.74 mmol)の溶液にMeOH(15 mL)中の71A(1.0 g, 4.49 mmol)の溶液を加えた。混合物を r . t . にて3日間攪拌した。混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物71B(985 mg)を得た。[M+H] C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrO<sub>2</sub>Sについての計算値 249.0;実測値 249.1.

20

## 【0 6 7 6】

化合物 7 1 C : 1 - ブロモ - 4 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゼン

7 1 B (970 mg, 3.2 mmol)を0 にてH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中に溶解した。KNO<sub>3</sub>を加えた。混合物を3時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で中和し、酢酸エチルで抽出し、水、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物7 1 Cを得た。[M+H] C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>4</sub>Sについての計算値 293.9;実測値 294.1.

## 【0 6 7 7】

化合物 7 1 D : 4 - ( エチルスルホニル ) - 2 - ニトロベンゾニトリル

DMF中の、7 1 C (100 mg, 0.34 mmol)およびCuCN(37 mg, 0.41 mmol)の混合物を120°Cにて3時間加熱した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物7 1 D (76 mg)を得た。[M+H] C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値 241.0;実測値 241.0.

30

## 【0 6 7 8】

化合物 7 1 E : 2 - アミノ - 4 - ( エチルスルホニル ) ベンゾニトリル

EtOH/THFの混合溶媒中での触媒としてPd/Cを用いた7 1 Dの水素化により化合物7 1 Eを得た。[M+H] C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sについての計算値 211.1;実測値 211.1.

## 【0 6 7 9】

化合物 7 1 F : 2 - アミノ - 4 - ( エチルスルホニル ) 安息香酸

塩酸(10 mL)中の7 1 E (462 mg, 2.20 mmol)の溶液に数滴のH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を加えた。反応溶液を100 にて8時間加熱した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物7 1 F (443 mg)を得た。[M+H] C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>Sについての計算値 230.0;実測値 230.0.

40

## 【0 6 8 0】

化合物 7 1 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - エタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド

化合物 3 9 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.00-1.29 (m, 10H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (m

50

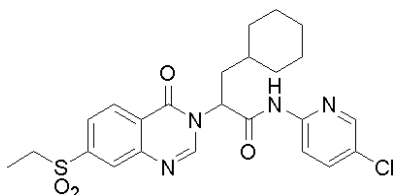
, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値 487.2;実測値 487.2.

【 0 6 8 1 】

化合物 7 2 : N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - エタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 8 2 】

【 化 1 5 6 】



【 0 6 8 3 】

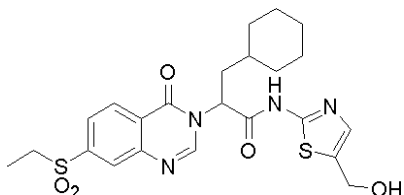
化合物 7 1 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.00-1.30 (m, 10H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.86 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値 503.1;実測値 503.1.

【 0 6 8 4 】

化合物 7 3 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - エタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - ヒドロキシメチル - チアゾール - 2 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 8 5 】

【 化 1 5 7 】



【 0 6 8 6 】

化合物 7 1 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.96-1.29 (m, 10H), 1.69 (m, 4H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.34 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.93 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>についての計算値 505.2;実測値 505.2.

【 0 6 8 7 】

化合物 7 4 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - シクロプロパンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 6 8 8 】

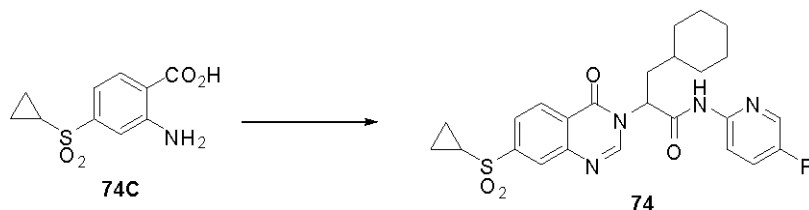
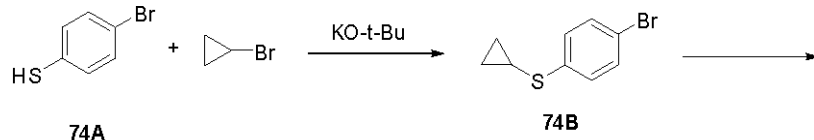
10

20

30

40

## 【化 1 5 8】



10

## 【0 6 8 9】

化合物 7 4 B : ( 4 - プロモフェニル ) ( シクロプロピル ) スルファン

DMSO (40 mL) 中の、7 4 A (2.0 g, 10.6 mmol)、および KO - t - Bu (1.38 g, 11.7 mmol) の混合物にシクロプロピルプロミド (2.6 ml, 31.8 mmol) を加えた。混合物を 80 °C にて 2 日間加熱した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 7 4 B (1.60 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.07 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 7.82 (s, 4H).

## 【0 6 9 0】

化合物 7 4 C : 2 - アミノ - 4 - ( シクロプロピルスルホニル ) 安息香酸

化合物 7 1 F に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S についての計算値 242.0; 実測値 242.2.

20

## 【0 6 9 1】

化合物 7 4 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - シクロプロパンスルホニル - 4 - オキシ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - プロピオンアミド

化合物 7 1 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.96-1.34 (m, 10H), 1.67 (m, 4H), 1.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 499.2; 実測値 499.2.

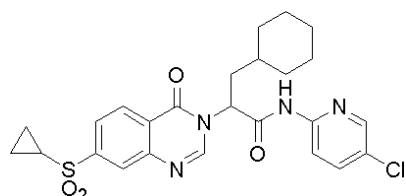
30

## 【0 6 9 2】

化合物 7 5 : N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - シクロプロパンスルホニル - 4 - オキシ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

## 【0 6 9 3】

## 【化 1 5 9】



40

## 【0 6 9 4】

化合物 7 4 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.00-1.40 (m, 10H), 1.70 (m, 6H), 2.02-2.27 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 515.1; 実測値 515.1.

## 【0 6 9 5】

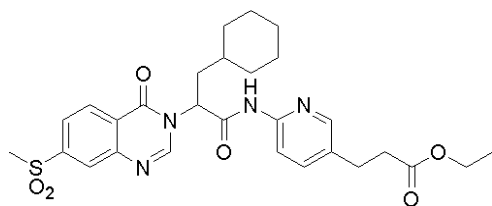
化合物 7 6 : 3 - { 6 - [ 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキシ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオニルアミノ ] - ピリジン - 3 - イル } - プ

50

ロピオン酸 エチル エステル

【 0 6 9 6 】

【 化 1 6 0 】



【 0 6 9 7 】

10

化合物 39 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.07 (m, 3H), 1.19 (m, 6H), 1.63 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.09-2.28 (m, 2H), 2.66 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H). [M+H] C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S についての計算値 555.2; 実測値 555.2.

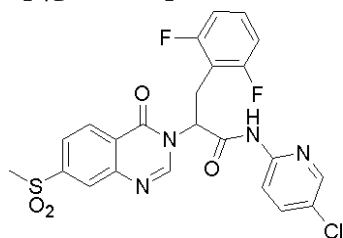
【 0 6 9 8 】

化合物 77 : N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル ) - 2 - ( 7 - メタンスルホニル - 4 - オキシ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

20

【 0 6 9 9 】

【 化 1 6 1 】



【 0 7 0 0 】

化合物 39 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 3.22 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 6.89 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.39 (m, 2H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 519.1; 実測値 519.1.

30

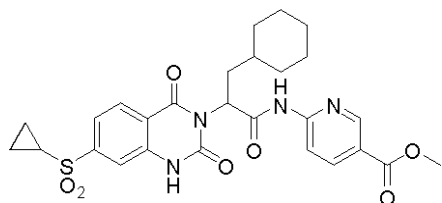
【 0 7 0 1 】

化合物 78 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( シクロプロピルスルホニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 0 7 0 2 】

【 化 1 6 2 】

40



【 0 7 0 3 】

化合物 74 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.12 (m, 5H), 1.18 (m, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.80 (m, 1H),

50

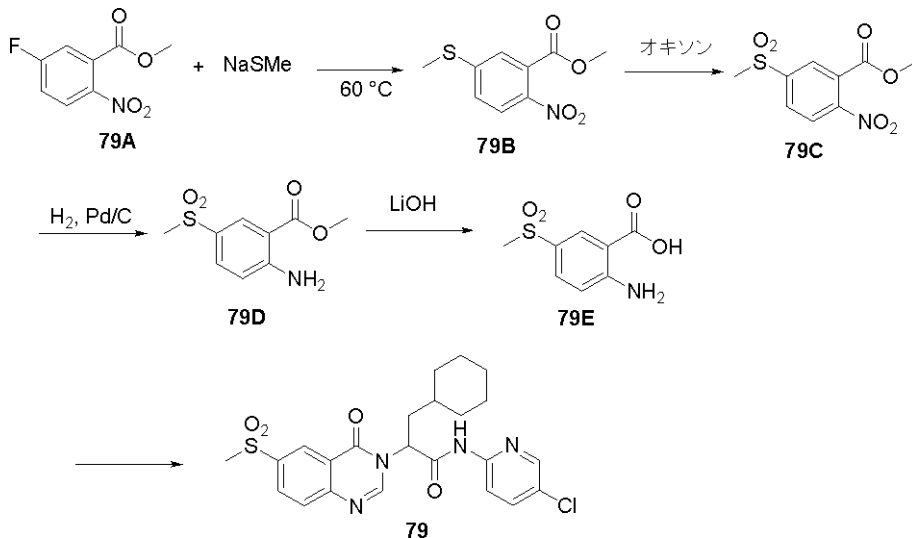
3.91 (s, 3H), 5.98 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 3H), 8.89 (m, 1H). [M+H] C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Sについての計算値 555.2;実測値 555.2.

【0704】

化合物79: N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド

【0705】

【化163】



【0706】

化合物79B: メチル 5-(メチルチオ)-2-ニトロベンゾエート

上記のスキームを参照し、DMSO(5 mL)中の79A(2.0 g, 10.3 mmol)の溶液に60にて、DMSO(16 ml)中のナトリウムチオメトキシドの溶液を2時間かけて加えた。加熱を15分間続けた。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物79B(2.0 g)を得た。[M+H] C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>Sについての計算値 228.0;実測値 228.0.

【0707】

化合物79C: メチル 5-(メチルスルホニル)-2-ニトロベンゾエート

H<sub>2</sub>O(30 mL)中のオキシソ(2.03 g, 3.30 mmol)の溶液にMeOH(10 mL)中の79B(500 mg, 2.20 mmol)の溶液を加えた。混合物を3日間攪拌した。溶液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物79C(510 mg)を得た。[M+H] C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>Sについての計算値 260.0;実測値 260.0.

【0708】

化合物79D: メチル 2-アミノ-5-(メチルスルホニル)ベンゾエート

EtOH/THF中での触媒としてPd/Cを用いた79Cの水素化により化合物79Dを得た。[M+H] C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>Sについての計算値 230.0;実測値 230.0.

【0709】

化合物79E: 2-アミノ-5-(メチルスルホニル)安息香酸

MeOH中の2M LiOHを用いた79Dの加水分解により化合物79Eを得た。[M+H] C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>Sについての計算値 216.0;実測値 216.0.

【0710】

化合物79: N-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオンアミド  
化合物39に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 0.99-1.28 (m, 6H), 1.61 (m, 1H), 1.70 (m, 3H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.20 9m, 1H), 3.20 (s, 3H), 5.95 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.64 (s,

50



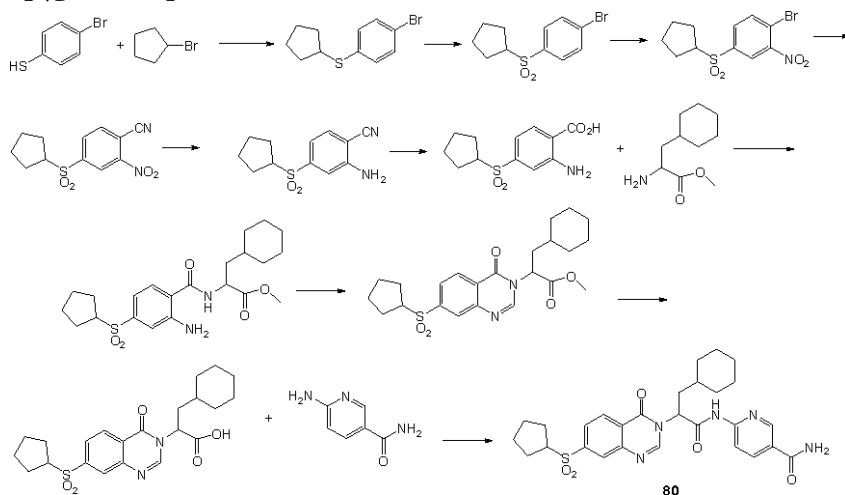
1H), 8.78 (m, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値 489.1;実測値 489.1.

【0711】

化合物80: 6-[3-シクロヘキシル-2-(7-シクロペンタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド

【0712】

【化164】



10

【0713】

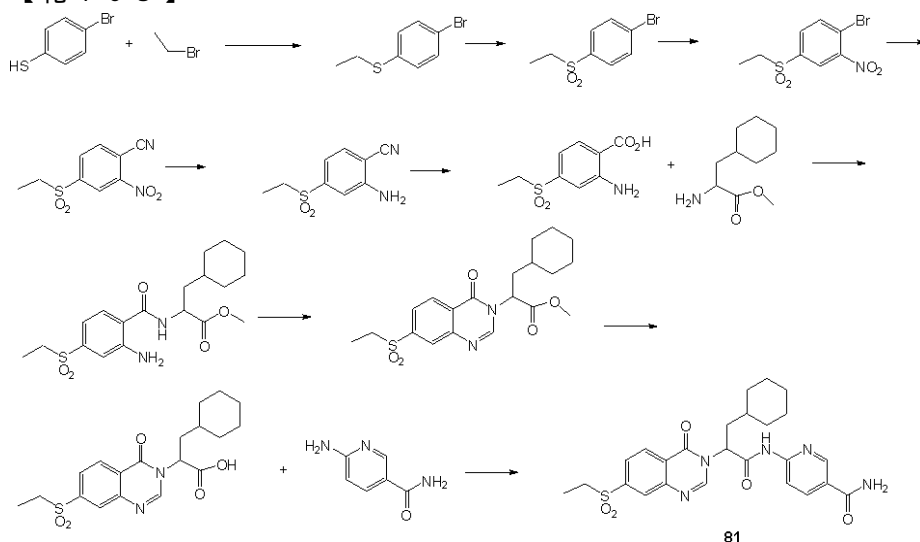
表題化合物を、化合物74に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.00-1.31 (m, 6H), 1.59-1.80 (m, 8H), 1.89 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.81 (m, 1H). [M+H] C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Sについての計算値 552.2;実測値 552.1.

【0714】

化合物81: 6-[3-シクロヘキシル-2-(7-エタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド

【0715】

【化165】



40

【0716】

表題化合物を、化合物71に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.03-1.29 (m, 10H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.34 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (

50

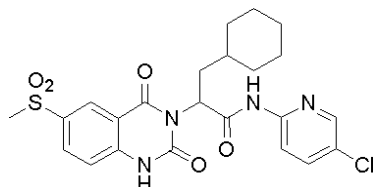
m, 2H), 8.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (m, 1H). [M+H] C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値 512.2; 実測値 512.1.

【0717】

化合物 82 : N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - メタンスルホニル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

【0718】

【化166】



【0719】

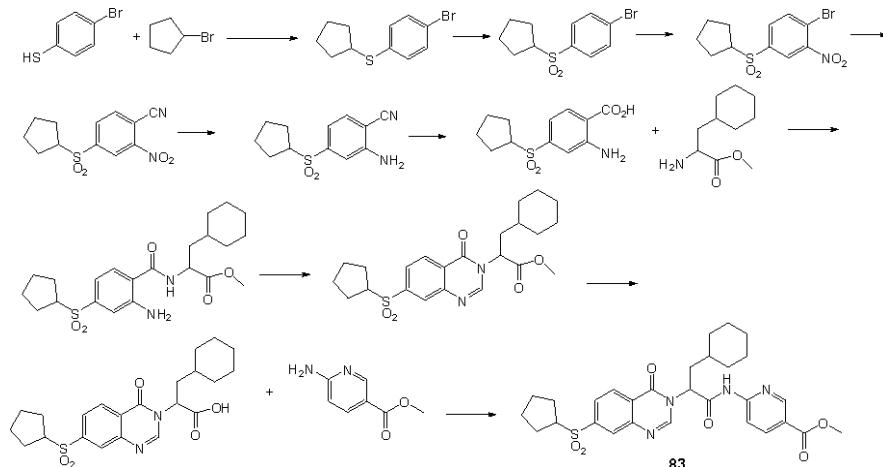
化合物 30 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.91 (m, 2H), 1.12 (m, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.84-1.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 5.47 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値 505.1; 実測値 505.1.

【0720】

化合物 83 : 6 - [ 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - シクロペンタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸 メチル エステル

【0721】

【化167】



【0722】

表題化合物を、化合物 74 に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.01-1.29 (m, 6H), 1.58-1.80 (m, 8H), 1.88 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.96 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.88 (m, 1H). [M+H] C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S についての計算値 567.2; 実測値 567.2.

【0723】

化合物 84 : N - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - [ 4 - オキソ - 6 - ( プロパン - 2 - スルホニル ) - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ] - プロピオンアミド

【0724】

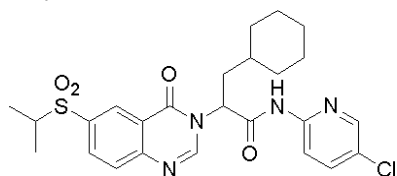
10

20

30

40

## 【化 1 6 8】



## 【 0 7 2 5】

化合物 7 9 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.02-1.14 (m, 3H), 1.15-1.30 (m, 9H), 1.59-1.64 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.71 (m, 1H). [M+H] C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 517.2; 実測値 517.2.

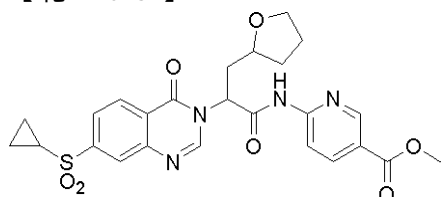
10

## 【 0 7 2 6】

化合物 8 5 : 6 - [ 2 - ( 7 - シクロプロピルスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 3 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸 メチル エステル

## 【 0 7 2 7】

## 【化 1 6 9】



20

## 【 0 7 2 8】

化合物 7 4 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.12 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.76-2.14 (m, 4H), 2.33-2.61 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 3.55-3.80 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.76-5.93 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.29 (m, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.87 (m, 1H). [M+H] C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S についての計算値 527.2; 実測値 527.2.

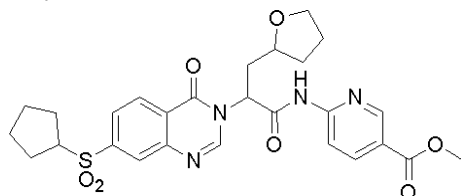
30

## 【 0 7 2 9】

化合物 8 6 : 6 - [ 2 - ( 7 - シクロペンタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 3 - ( テトラヒドロ - フラン - 2 - イル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸 メチル エステル

## 【 0 7 3 0】

## 【化 1 7 0】



40

## 【 0 7 3 1】

化合物 7 4 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.83 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.93 (m, 5H), 2.09 (m, 3H), 2.34-2.56 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 5.66-5.94 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.29 (m, 3H), 8.47 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 8.88 (m, 1H). [M+H] C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S についての計算値 555.2; 実測値 555.2.

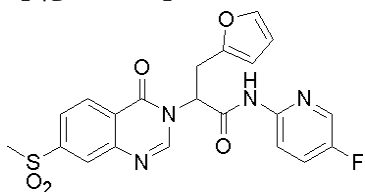
## 【 0 7 3 2】

50

化合物 87 : N - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - フラン - 2 - イル - 2 - ( 7 - メタンシルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオンアミド

【 0 7 3 3 】

【 化 1 7 1 】



10

【 0 7 3 4 】

化合物 39 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub> ) : 3.23 (s, 3H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.95 (t, J = 8.0, 16.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値 457.1; 実測値 457.1.

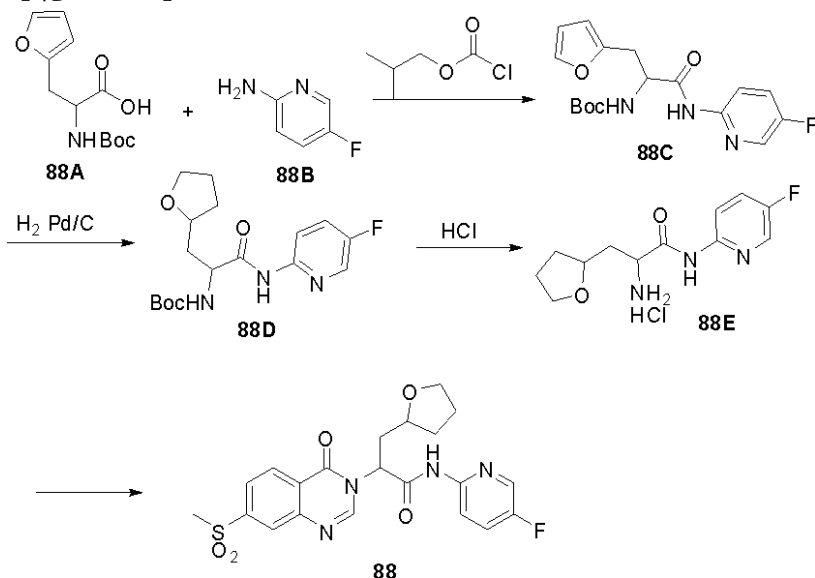
【 0 7 3 5 】

化合物 88 : N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) プロパンアミド

20

【 0 7 3 6 】

【 化 1 7 2 】



30

【 0 7 3 7 】

化合物 88C : tert - ブチル 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - ( フラン - 2 - イル ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イルカーバメート

40

上記のスキームを参照し、THF 中の、88A (2.92 g, 11.4 mmol) および 4 - メチルモルホリン (2.5 mL, 22.88 mmol) の混合物を 0 にて 15 分間攪拌した。イソブチルクロロホルメート (2.3 mL, 17.16 mmol) を加えた。攪拌を 15 分間続けた。88B を加えた。混合物を r . t . で終夜攪拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 88C (1.91 g) を得た。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> についての計算値 349.1; 実測値 349.1.

【 0 7 3 8 】

化合物 88D : tert - ブチル 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イルアミノ ) - 1 - オキソ - 3 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) プロパン - 2 - イルカーバメート

THF / EtOH 中、H<sub>2</sub> (40 psi)、触媒として Pd / C を用いた、r . t . で終夜の

50

8 8 C の水素化により 8 8 D を得た。[M+H]  $C_{17}H_{24}FN_3O_4$  についての計算値 354.2; 実測値 354.2.

【 0 7 3 9 】

化合物 8 8 E : 2 - アミノ - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) アセトアミド

ジオキサン (3 ml) 中の 8 8 D (1.0 g, 2.85 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (2.9 ml) を加えた。混合物を r . t . で 2 時間攪拌した。混合物を真空で濃縮して、8 8 E を HCl 塩 (888 mg) として得た。[M+H]  $C_{12}H_{16}FN_3O_2$  についての計算値 253.1; 実測値 253.1.

【 0 7 4 0 】

10

化合物 8 8 : N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( テトラヒドロフラン - 2 - イル ) プロパンアミド

化合物 3 9 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, アセトン- $d_6$  ) : 1.65 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 2.39-2.75 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 5.91-6.00 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.21 (m, 3H), 8.42 (m, 1H), 8.54 (m, 1H). [M+H]  $C_{21}H_{21}FN_4O_5S$  についての計算値 461.1; 実測値 461.1.

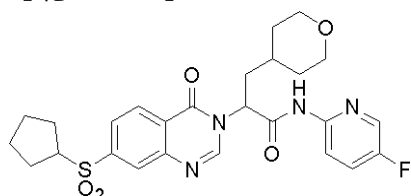
【 0 7 4 1 】

化合物 8 9 : 2 - ( 7 - シクロペンタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - N - ( 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ) - プロピオンアミド

20

【 0 7 4 2 】

【 化 1 7 3 】



【 0 7 4 3 】

30

化合物 7 4 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR ( 400 MHz, MeOH- $d_4$  ) : 1.39 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.74-3.93 (m, 3H), 5.97 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H). [M+H]  $C_{26}H_{29}FN_4O_5S$  についての計算値 529.2; 実測値 529.2.

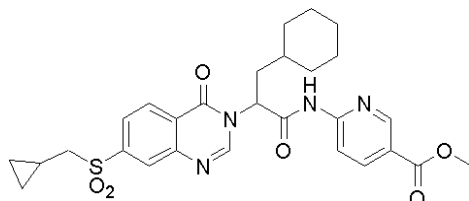
【 0 7 4 4 】

化合物 9 0 : 6 - [ 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - シクロプロピルメタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチン酸 メチル エステル

40

【 0 7 4 5 】

【 化 1 7 4 】



【 0 7 4 6 】

化合物 7 4 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (

50

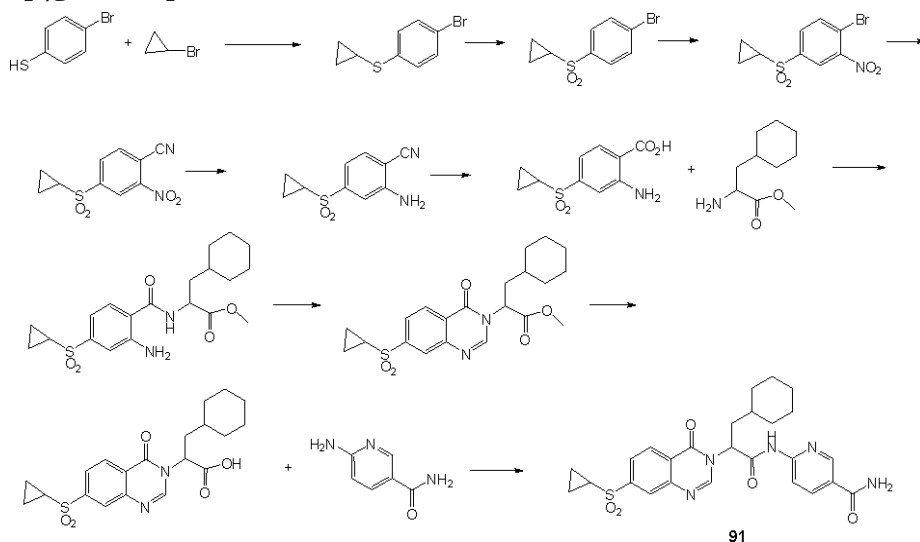
400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.00-1.15 (m, 4H), 1.22 (m, 4H), 1.59-1.79 (m, 6H), 1.82-1.90 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.97 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.91 (m, 1H). [M+H] C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>Sについての計算値 553.2;実測値 553.2.

【 0 7 4 7 】

化合物 9 1 : 6 - [ 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - シクロプロパンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - プロピオニルアミノ ] - ニコチンアミド

【 0 7 4 8 】

【 化 1 7 5 】



【 0 7 4 9 】

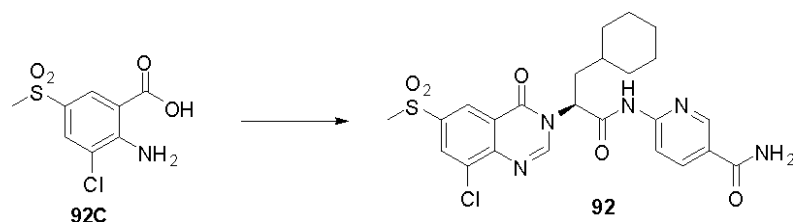
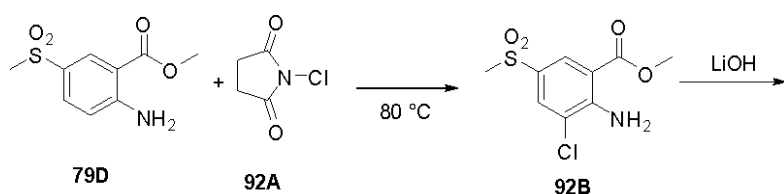
表題化合物を、化合物 7 2 に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.14 (m, 8H), 1.31 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.72 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.81 (m, 1H). [M+H] C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Sについての計算値 524.2;実測値 524.2.

【 0 7 5 0 】

化合物 9 2 : 6 - [ 2 - ( 8 - クロロ - 6 - メタンスルホニル - 4 - オキソ - 4 H - キナゾリン - 3 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - プロピオニルアミノ ] - ニコチンアミド

【 0 7 5 1 】

【 化 1 7 6 】



【 0 7 5 2 】

化合物 9 2 B : メチル 2 - アミノ - 3 - クロロ - 5 - ( メチルスルホニル ) ベンゾエ

10

20

30

40

50

ート

上記のスキームを参照し、DMF (10 mL)中の、79D (500 mg, 2.18 mmol)および92A (306 mg, 2.29 mmol)の溶液を80℃にて1時間加熱した。溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空で濃縮して、92B (595 mg)を得た。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>Sについての計算値 264.0;実測値 264.0.

【0753】

化合物92C: 2-アミノ-3-クロロ-5-(メチルスルホニル)安息香酸

メタノール中の2M LiOHを用いた92Bの加水分解により92Cを得た。[M+H]<sup>+</sup> C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>4</sub>Sについての計算値 250.0;実測値 250.0.

【0754】

化合物92: 6-[2-(8-クロロ-6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-3-シクロヘキシル-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド

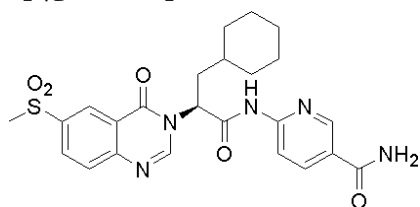
化合物79に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.10 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 5.98 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.81 (m, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Sについての計算値 532.1;実測値 532.1.

【0755】

化合物93: 6-[3-シクロヘキシル-2-(6-メタンスルホニル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イル)-プロピオニルアミノ]-ニコチンアミド

【0756】

【化177】



【0757】

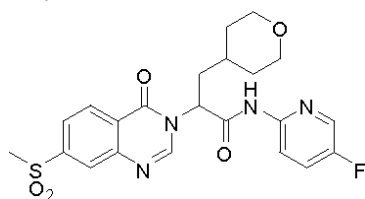
化合物79に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.10 (m, 3H), 1.22 (m, 3H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 1.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 5.98 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.79 (m, 2H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>Sについての計算値 498.2;実測値 498.2.

【0758】

化合物94: N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-2-(7-(メチルスルホニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

【0759】

【化178】



【0760】

化合物39に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : 1.31-1.58 (m, 3H), 1.61-1.78 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 5.98

10

20

30

40

50

(m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.29 (m, 2H), 8.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Sについての計算値 475.1;実測値 475.1.

【 0 7 6 1 】

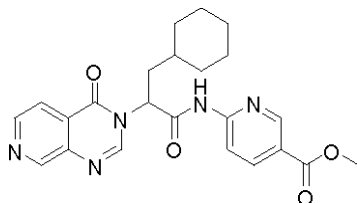
化合物 9 5 - 1 2 6 は、上記で示したのと同様の手順を用いて調製した。

【 0 7 6 2 】

化合物 9 5 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン 3 ( 4 H ) イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 0 7 6 3 】

【 化 1 7 9 】



10

【 0 7 6 4 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.56 (s, 1H), 8.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.67 (m, 5H), 1.12 (m, 6H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>についての計算値 436.19;実測値 436.29.

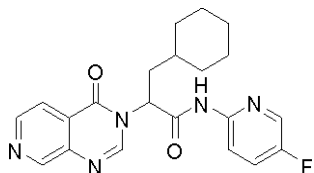
20

【 0 7 6 5 】

化合物 9 6 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 4 - オキソピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 7 6 6 】

【 化 1 8 0 】



30

【 0 7 6 7 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 5.79 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.67 (m, 5H), 1.11 (m, 6H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>についての計算値 396.2;実測値 396.2.

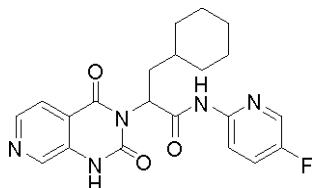
【 0 7 6 8 】

化合物 9 7 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

40

【 0 7 6 9 】

【 化 1 8 1 】



【 0 7 7 0 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 5.31, 9.09 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H)

50



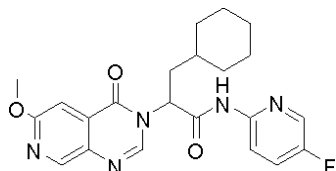
, 2.09 (m, 1H), 1.92 (d, J = 12.88 Hz, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.19 (m, 4H), 0.87 (m, 2H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>についての計算値 412.2;実測値 412.4.

【 0 7 7 1 】

化合物 9 8 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - メトキシ - 4 - オキソピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 7 7 2 】

【 化 1 8 2 】



10

【 0 7 7 3 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.82 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 5.73 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.70 (m, 5H), 1.11 (m, 6H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>についての計算値 426.2;実測値 426.3.

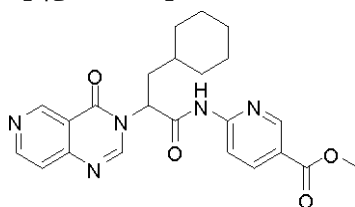
【 0 7 7 4 】

化合物 9 9 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

20

【 0 7 7 5 】

【 化 1 8 3 】



【 0 7 7 6 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.70 (m, 5H), 1.12 (m, 6H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>についての計算値 436.2;実測値 436.3.

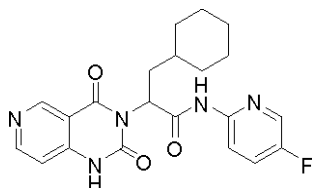
30

【 0 7 7 7 】

化合物 1 0 0 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 7 7 8 】

【 化 1 8 4 】



40

【 0 7 7 9 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 9.19 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 3.54, 9.35 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 2.91, 16.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 5.81 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 5.31, 9.09 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.94 (d, J = 12.63 Hz, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.17 (m, 4H), 1.03 (m, 2H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

50

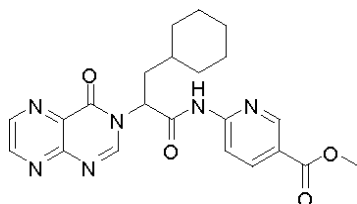
についての計算値 412.2; 実測値 412.4.

【 0 7 8 0 】

化合物 1 0 1 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソプロテリジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 0 7 8 1 】

【 化 1 8 5 】



10

【 0 7 8 2 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9.01 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H), 8.89 (d,  $J = 2.27$  Hz, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.39 (dd,  $J = 1.8, 8.2$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.87 (dd,  $J = 6.06, 10.11$  Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.75 (m, 7H), 1.15 (m, 4H).  $[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$  についての計算値 437.2; 実測値 437.2.

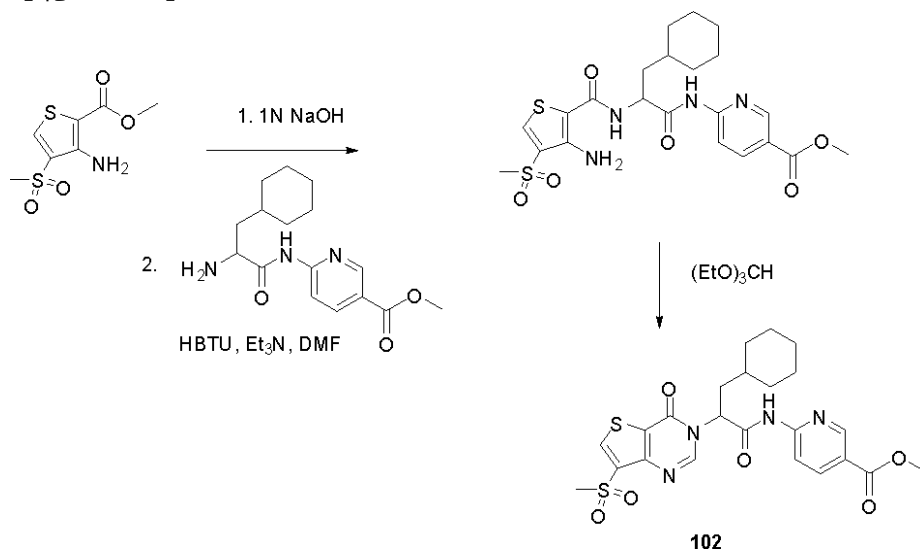
【 0 7 8 3 】

化合物 1 0 2 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

20

【 0 7 8 4 】

【 化 1 8 6 】



30

【 0 7 8 5 】

上記の他の手順と同様の手順を用いて、上記経路に従って、表題化合物を合成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.86 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 5.88 (dd,  $J = 5.18, 10.74$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 1.12 (m, 6H).

40

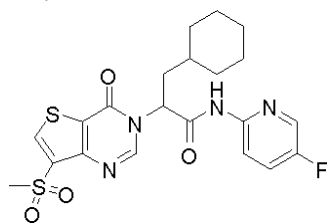
$[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$  についての計算値 519.1; 実測値 519.3.

【 0 7 8 6 】

化合物 1 0 3 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 7 8 7 】

## 【化 1 8 7】



## 【 0 7 8 8】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (dd,  $J = 3.79$ , 9.09 Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.27$  Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 5.82 (dd,  $J = 6.32$ , 9.25 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 1.11 (m, 6H). [M+H] $^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2$  についての計算値479.1; 実測値479.2.

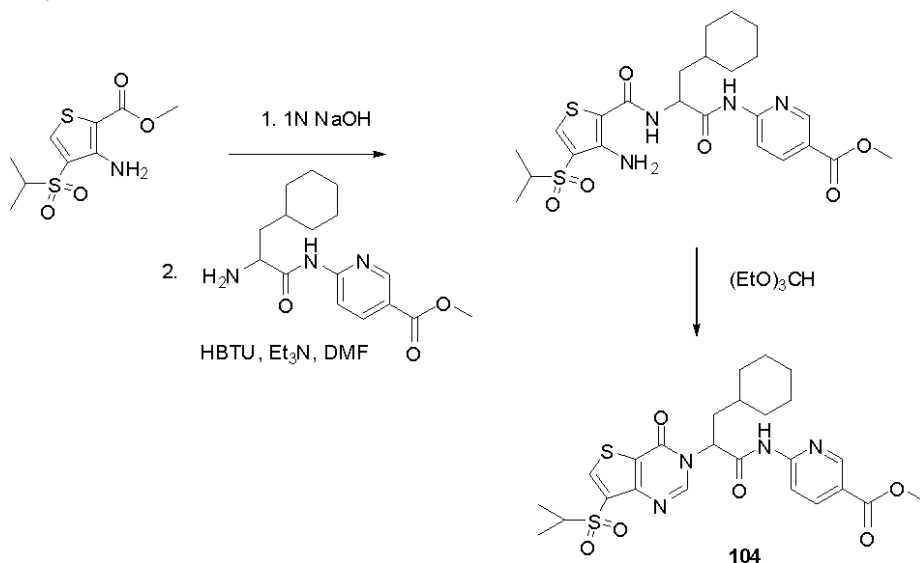
10

## 【 0 7 8 9】

化合物 104 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( イソプロピルスルホニル ) - 4 - オキソチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

## 【 0 7 9 0】

## 【化 1 8 8】



20

30

## 【 0 7 9 1】

表題化合物を、化合物 102 に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.88 (d,  $J = 2.02$  Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (dd,  $J = 0.76$ , 2.02 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 5.85 (dd,  $J = 5.94$ , 9.47 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 1.45 (d,  $J = 6.86$  Hz, 3H), 1.30 (d,  $J = 6.86$  Hz, 3H), 0.95 (m, 6H). [M+H] $^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$  についての計算値547.2; 実測値547.2.

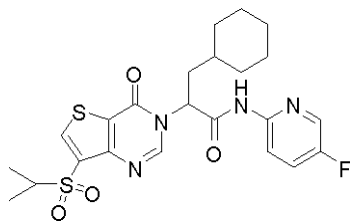
40

## 【 0 7 9 2】

化合物 105 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 7 - ( イソプロピルスルホニル ) - 4 - オキソチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

## 【 0 7 9 3】

## 【化 1 8 9】



## 【 0 7 9 4】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 5.80 (dd,  $J = 6.02, 10.11$  Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.66 (m, 5H), 1.36 (d,  $J = 6.86$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 6.86$  Hz, 3H), 1.01 (m, 6H). [M+H]  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}_2$  についての計算値507.15; 実測値507.22.

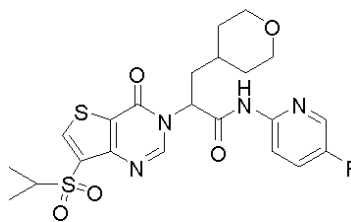
10

## 【 0 7 9 5】

化合物 106 : N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 7 - ( イソプロピルスルホニル ) - 4 - オキソチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 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 7 9 6】

## 【化 1 9 0】



20

## 【 0 7 9 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (dd,  $J = 4.04, 9.35$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 2.53$  Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 5.90 (dd,  $J = 5.81, 10.11$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 11.1$  Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.75 (d,  $J = 11.87$  Hz, 1H), 1.06 (d,  $J = 10.11$  Hz, 1H), 1.45 (d,  $J = 6.82$  Hz, 3H), 1.39 (m, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.82$  Hz, 3H). [M+H]  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_5\text{S}_2$  についての計算値509.1; 実測値509.3.

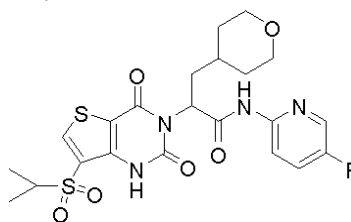
30

## 【 0 7 9 8】

化合物 107 : N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 7 - ( イソプロピルスルホニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 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 7 9 9】

## 【化 1 9 1】



40

## 【 0 8 0 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.49 (t,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J = 4.93, 8.46$  Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.91 (d,  $J = 14.65$  Hz, 1H), 1.64 (d,  $J = 15.66$  Hz, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.42 (d,  $J = 2.53$  Hz, 3H), 1.40 (d,  $J = 2.50, 3$  H), 1.30 (m, 2H). [M+H]  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}_2$  についての計算値525.1; 実測値525.2.

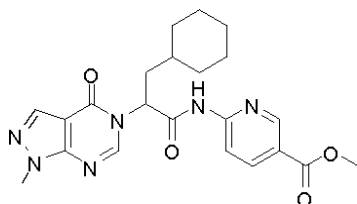
## 【 0 8 0 1】

50

化合物 108 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 5 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 0802 】

【 化 192 】



10

【 0803 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.86 (s, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.17 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.82 (dd,  $J = 6.19, 10.23$  Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.68 (m, 5H), 1.05 (m, 6H). [M+H]  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$  についての計算値439.2; 実測値439.3.

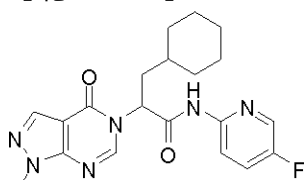
【 0804 】

化合物 109 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 5 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

20

【 0805 】

【 化 193 】



【 0806 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.21 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 0.90 (m, 6H). [M+H]  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_6\text{O}_2$  についての計算値399.2; 実測値399.3.

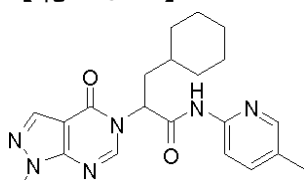
30

【 0807 】

化合物 110 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 5 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0808 】

【 化 194 】



40

【 0809 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.32 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.84$  Hz, 1H), 5.78 (dd,  $J = 5.31, 10.61$  Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 1.08 (m, 6H). [M+H]  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$  についての計算値395.2; 実測値395.3.

【 0810 】

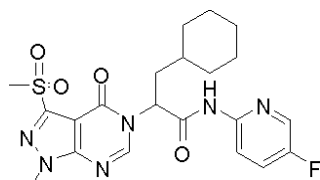
化合物 111 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 1 - メチル - 3 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピ

50

リミジン - 5 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 8 1 1 】

【 化 1 9 5 】



【 0 8 1 2 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.33 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 3.03$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 5.05$  Hz, 1H), 7.43 (td,  $J = 3.03, 8.34$  Hz, 1H), 5.76 (t,  $J = 6.79$  Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 1.13 (m, 6H).

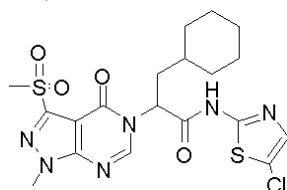
[M+H]  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$  についての計算値477.2; 実測値477.3.

【 0 8 1 3 】

化合物 1 1 2 : N - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 1 - メチル - 3 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソ - 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 5 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 8 1 4 】

【 化 1 9 6 】



【 0 8 1 5 】

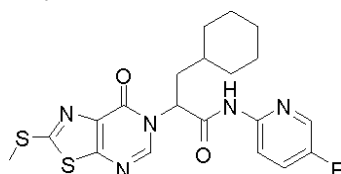
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.25 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.82 (dd,  $J = 5.94, 9.47$  Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.72 (m, 5H), 1.35 (m, 6H). [M+H]  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}_2$  についての計算値499.1; 実測値499.2.

【 0 8 1 6 】

化合物 1 1 3 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 2 - ( メチルチオ ) - 7 - オキソチアゾロ [ 5 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - ( 7 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 8 1 7 】

【 化 1 9 7 】



【 0 8 1 8 】

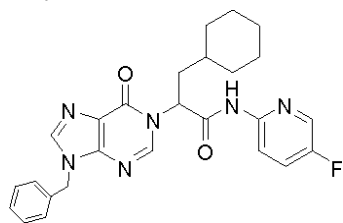
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 5.71 (t,  $J = 8.61$  Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.65 (m, 5H), 1.10 (m, 6H). [M+H]  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2$  についての計算値448.1; 実測値448.2.

【 0 8 1 9 】

化合物 1 1 4 : 2 - ( 9 - ベンジル - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 8 2 0 】

## 【化 1 9 8】



## 【 0 8 2 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.29 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (m, 5H), 5.77 (t,  $J = 7.96$  Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.73 (m, 5H), 1.07 (m, 6H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_2$  についての計算値475.2; 実測値475.3.

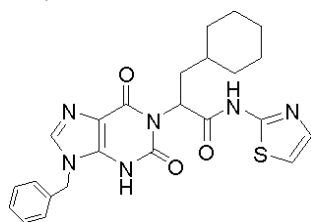
10

## 【 0 8 2 2】

化合物 1 1 5 : 2 - ( 9 - ベンジル - 2 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 6 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 1 - 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

## 【 0 8 2 3】

## 【化 1 9 9】



20

## 【 0 8 2 4】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.67 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.32 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.64 (m, 5H), 1.01 (m, 6H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  についての計算値479.2; 実測値479.1.

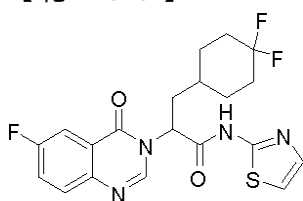
## 【 0 8 2 5】

化合物 1 1 6 : 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

30

## 【 0 8 2 6】

## 【化 2 0 0】



## 【 0 8 2 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.87 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.90 (d,  $J = 10.36$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 3.28$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.83 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.69 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 0.87 (m, 1H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  についての計算値437.1; 実測値437.3.

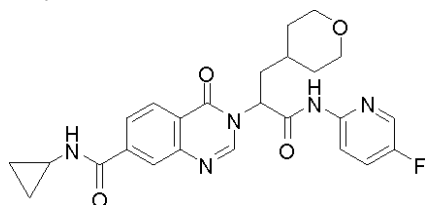
40

## 【 0 8 2 8】

化合物 1 1 7 : N - シクロプロピル - 3 - ( 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イルアミノ ) - 1 - オキソ - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) プロパン - 2 - イル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 8 2 9】

## 【化 2 0 1】



## 【 0 8 3 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.43 (s, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 4.04, 9.09$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.43 (ddd,  $J = 3.03, 7.58, 9.09$  Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.82 (t,  $J = 7.96$  Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.65 (t,  $J = 13.35$  Hz, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.38 (dt,  $J = 3.06, 11.62$  Hz, 2H), 0.91 (m, 2H), 0.21 (m, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_4$  についての計算値480.2; 実測値480.4.

10

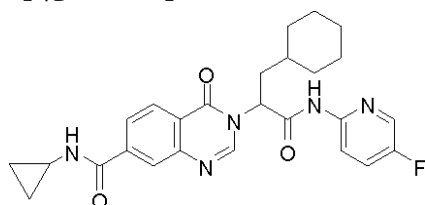
## 【 0 8 3 1】

化合物 1 1 8 : 3 - ( 3 - シクロヘキシル - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イルアミノ ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - シクロプロピル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 8 3 2】

## 【化 2 0 2】

20



## 【 0 8 3 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.41 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 3.05, 7.28, 9.28$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 5.77 (t,  $J = 7.11$  Hz, 1H), 2.23 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.69 (m, 4H), 0.85 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_3$  についての計算値478.2; 実測値478.2.

30

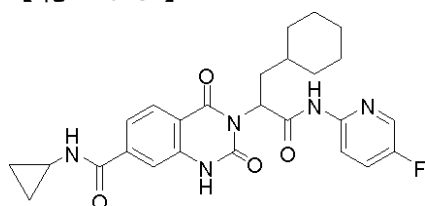
## 【 0 8 3 4】

化合物 1 1 9 : 3 - ( 3 - シクロヘキシル - 1 - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イルアミノ ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 8 3 5】

## 【化 2 0 3】

40



## 【 0 8 3 6】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.36 (d,  $J = 5.56$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.02 (d,  $J = 5.08$  Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $J = 3.05, 7.28, 9.28$  Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.77 (dd,  $J = 7.33, 12.88$  Hz, 1H), 2.23 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 1.15 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_5\text{O}_4$  についての計算値494.2; 実測値494.1.

50

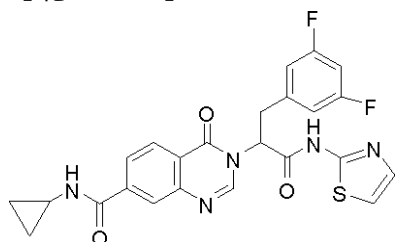


## 【 0 8 3 7 】

化合物 1 2 0 : N - シクロプロピル - 3 - ( 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - オキソ - 1 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) プロパン - 2 - イル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 8 3 8 】

## 【 化 2 0 4 】



10

## 【 0 8 3 9 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.40 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 3.54$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 3.54$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 3.03$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 5.56$  Hz, 1H), 6.58 (tt,  $J = 2.24, 8.87$  Hz, 1H), 5.96 (t,  $J = 7.71$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J = 7.45, 14.02$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 8.08, 14.15$  Hz, 1H), 2.95 (td,  $J = 3.54, 7.07$  Hz, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.67 (m, 2H). [M+H]  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  についての計算値496.1; 実測値496.0.

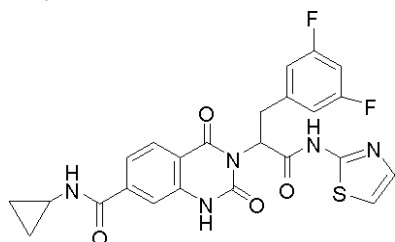
20

## 【 0 8 4 0 】

化合物 1 2 1 : N - シクロプロピル - 3 - ( 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - オキソ - 1 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) プロパン - 2 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 8 4 1 】

## 【 化 2 0 5 】



30

## 【 0 8 4 2 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.69 (d,  $J = 4.29$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.59$  Hz, 1H), 7.53 (td,  $J = 1.52, 4.39$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 3.54$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J = 3.54$  Hz, 1H), 6.97 (tt,  $J = 2.27, 9.47$  Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.88 (dd,  $J = 5.31, 9.60$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 5.18, 13.77$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 9.73, 14.15$  Hz, 1H), 2.85 (td,  $J = 3.794, 7.49$  Hz, 1H), 0.70 (m, 2H), 0.58 (m, 2H). [M+H]  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  についての計算値512.1; 実測値512.1.

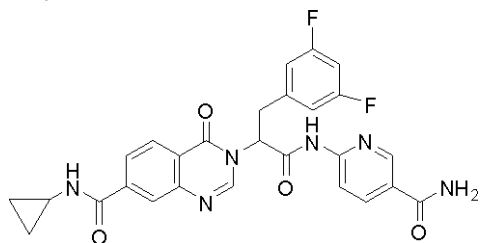
40

## 【 0 8 4 3 】

化合物 1 2 2 : 3 - ( 1 - ( 5 - カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - シクロプロピル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 8 4 4 】

## 【化 2 0 6】



## 【 0 8 4 5】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.00 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.00 (d,  $J = 5.05$  Hz, 1H), 6.46 (t,  $J = 9.47$  Hz, 1H), 5.81 (t,  $J = 8.44$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 6.06, 18.65$  Hz, 1H), 3.20 (dd,  $J = 10.36, 13.09$  Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 0.69 (m, 2H), 0.48 (m, 2H).

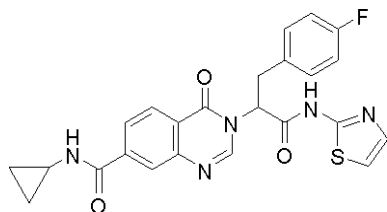
[M+H]  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$  についての計算値533.2; 実測値533.1.

## 【 0 8 4 6】

化合物 1 2 3 : N - シクロプロピル - 3 - ( 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - オキソ - 1 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) プロパン - 2 - イル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 8 4 7】

## 【化 2 0 7】



## 【 0 8 4 8】

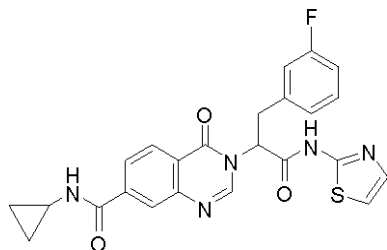
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.03 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.07$  Hz, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.57 (d,  $J = 7.33$  Hz, 2H), 5.61 (t,  $J = 9.35$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 6.28, 14.33$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 8.08, 14.15$  Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 0.44 (m, 2H), 0.27 (m, 2H). [M+H]  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$  についての計算値478.1; 実測値478.0.

## 【 0 8 4 9】

化合物 1 2 4 : N - シクロプロピル - 3 - ( 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 - オキソ - 1 - ( チアゾール - 2 - イルアミノ ) プロパン - 2 - イル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 0 8 5 0】

## 【化 2 0 8】



## 【 0 8 5 1】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 8.36 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.34$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 3.57$  Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.84 (t,  $J = 8.59$  Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.85 (t,  $J = 8.21$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 7.45, 14.02$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 8.46, 14.27$  Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.

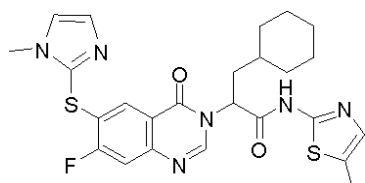
67 (m, 2H). [M+H]  $C_{24}H_{20}FN_5O_3S$  についての計算値478.1; 実測値478.1.

【0852】

化合物 125 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - フルオロ - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルチオ ) - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【0853】

【化209】



10

【0854】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) : 8.36 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.08$  Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.83 (dd,  $J = 9.22, 6.95$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.63 (m, 5H), 1.21 (m, 6H). [M+H]  $C_{25}H_{27}FN_6O_2S_2$  についての計算値527.2; 実測値527.1.

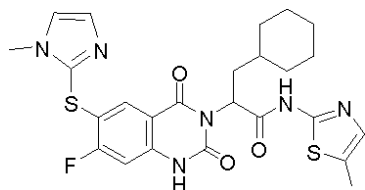
【0855】

化合物 126 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - フルオロ - 6 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルチオ ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - メチルチアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

20

【0856】

【化210】



【0857】

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.73 (d,  $J = 7.83$  Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 1.26$  Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.62 (m, 5H), 1.28 (m, 6H). [M+H]  $C_{25}H_{27}FN_6O_3S_2$  についての計算値543.2; 実測値543.1.

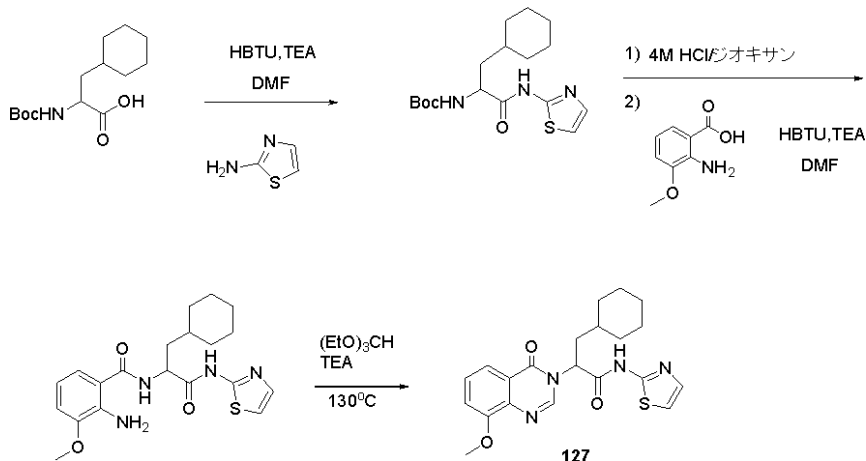
30

【0858】

化合物 127 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 8 - メトキシ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【0859】

【化211】



40

50

## 【 0 8 6 0 】

B o c - C h a - O H (10 g, 36.8 mmol)とH B T U (21 g, 55.2 mmol)の混合物を、無水D M F (70 mL)およびE t <sub>3</sub> N (10 mL, 73.6 mmol)中に溶解し、30分間攪拌した。この溶液に2 - アミノチアゾール(4.4 g, 44.1 mmol)を加え、混合物をR Tで一晩攪拌した。反応物を氷上に注ぎ、粗生成物を得た(crash out)。この物質を、ジオキサン中の4 M H C lを用いて脱保護し、H C l 塩としてアミンを得た。[M+H] C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値 254; 実測値, 254.

## 【 0 8 6 1 】

2 - アミノ - 3 - メトキシ安息香酸(3.8 g, 22.7 mmol)を無水D M F (65 mL)およびE t <sub>3</sub> N (16 mL, 113.5 mmol)中に溶解し、30分間攪拌した。この溶液に2 - アミノ - 3 - シクロヘキシル - N - (チアゾール - 2 - イル)プロパンアミド(6.9 g, 27.2 mmol)を添加し、混合物をR Tで一晩攪拌した。反応物を氷上に注ぎ、粗生成物を得た(crash out)。[M+H] C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値403; 実測値403.

## 【 0 8 6 2 】

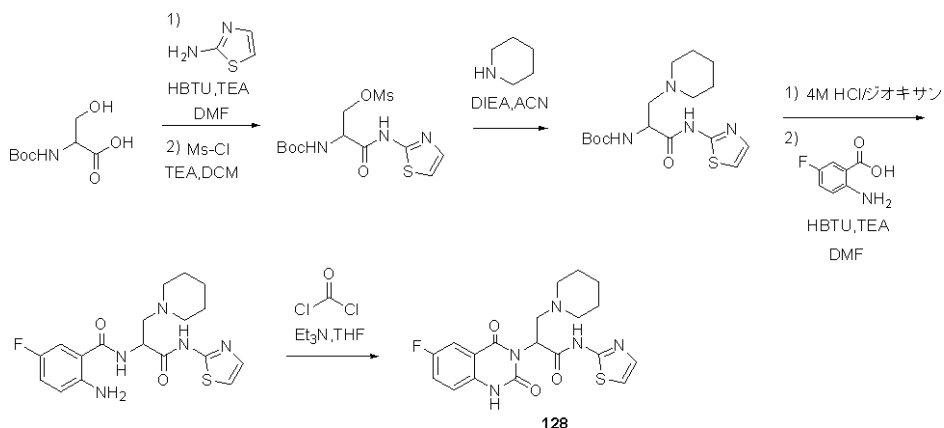
2 - アミノ - N - (3 - シクロヘキシル - 1 - オキシ - 1 - (チアゾール - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - イル) - 3 - メトキシベンズアミド(0.5 g, 1.24 mmol)を(E t O)<sub>3</sub> C H : E t <sub>3</sub> N (4:1, 2 mL)中に溶解し、反応物を130℃で一晩加熱した。全ての溶媒を除去した。粗生成物を分取H P L Cで精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) ppm 0.95 - 1.31 (m, 6H) 1.54 - 1.77 (m, 4H) 1.85 (s, 1H) 2.05 - 2.18 (m, 1H) 2.23 - 2.36 (m, 1H) 4.04 (s, 3H) 5.68 - 5.80 (m, 1H) 7.13 (d, J=4.29 Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.08 Hz, 1H) 7.45 - 7.59 (m, 2H) 7.85 (d, J=8.08 Hz, 1H) 8.60 (s, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値413; 実測値413.

## 【 0 8 6 3 】

化合物 1 2 8 : 2 - (6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 (4 H) - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル)プロパンアミド

## 【 0 8 6 4 】

## 【 化 2 1 2 】



## 【 0 8 6 5 】

B o c - S e r - O H (1 g, 4.87 mmol)とH B T U (3.69 g, 9.7 mmol)の混合物を無水D M F (15 mL)およびE t <sub>3</sub> N (1.7 mL, 12.2 mmol)中に溶解し、30分間攪拌した。この溶液に2 - アミノチアゾール(0.732 g, 7.3 mmol)を添加し、混合物をR Tで一晩攪拌した。反応物を氷上に注ぎ、粗生成物を得た(crash out)。この物質を、D C M 中でM s - C l (0.971 mL, 12.6 mmol)およびE t <sub>3</sub> N (1.7 mL, 12.6 mmol)と反応させ、メシレートを得た。最後に、これを無水A C N (15 mL)中でピペリジン(1.3 mL, 13.1 mmol)およびD I E A (2.9 mL, 16.4 mmol)と反応させ、t e r t - ブチル 1 - オキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (チアゾール - 2 - イルアミノ)プロパン - 2 - イルカルバマートを得た。[M+H] C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値355; 実測値355.

## 【 0 8 6 6 】

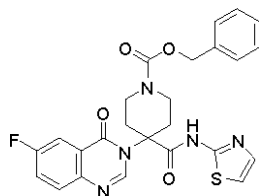
その後、手順は化合物 1 2 7 の手順に従う。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 - 1.54 (m, 1H) 1.76 2.01 (m, 2H) 2.73 (s, 8H) 3.70 - 3.87 (m, 1H) 3.94 - 4.06 (m, 1H) 4.10 - 4.23 (m, 1H) 6.25 - 6.32 (m, 1H) 7.09 (s, 2H) 7.28 - 7.33 (m, 1H) 7.39 (d, J=3.79 Hz, 1H) 7.63 (d, J=8.08 Hz, 1H). [M+H] C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値418; 実測値418.

【 0 8 6 7 】

化合物 1 2 9 : ベンジル 4 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 4 - ( チアゾール - 2 - イルカルバモイル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 8 6 8 】

【 化 2 1 3 】



【 0 8 6 9 】

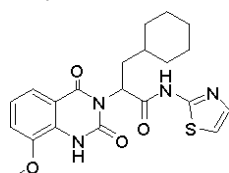
1 - ( ベンジルオキシカルボニル ) - 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) ピペリジン - 4 - カルボン酸を用いた以外、化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.20 - 2.35 (m, 2H) 2.76 (s, 2H) 3.59 - 3.75 (m, 2H) 3.97 - 4.12 (m, 2H) 5.12 - 5.21 (m, 2H) 7.15 (d, J=4.29 Hz, 1H) 7.30 - 7.41 (m, 5H) 7.47 (d, J=4.29 Hz, 1H) 7.54 - 7.63 (m, 1H) 7.80 - 7.90 (m, 2H) 8.89 (s, 1H). [M+H] C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 508; 実測値508.

【 0 8 7 0 】

化合物 1 3 0 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 8 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 8 7 1 】

【 化 2 1 4 】



【 0 8 7 2 】

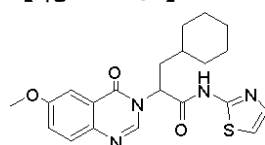
化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.87 - 1.07 (m, 2H) 1.09 - 1.36 (m, 4H) 1.50 - 1.77 (m, 4H) 1.94 - 2.10 (m, 2H) 2.30 - 2.43 (m, 1H) 3.97 (s, 3H) 5.80 (dd, J=8.46, 5.43 Hz, 1H) 6.74 (d, J=3.03 Hz, 1H) 7.05 - 7.16 (m, 2H) 7.24 (d, J=3.79 Hz, 1H) 7.59 (dd, J=7.71, 1.39 Hz, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値429; 実測値429.

【 0 8 7 3 】

化合物 1 3 1 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - メトキシ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 8 7 4 】

【 化 2 1 5 】



10

20

30

40

50

## 【 0 8 7 5 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.98 - 1.31 (m, 6H) 1.68 (s, 4H) 1.83 - 1.91 (m, 1H) 2.06 - 2.18 (m, 1H) 2.27 - 2.39 (m, 1H) 3.95 (s, 3H) 5.78 (dd, J=10.86, 4.80 Hz, 1H) 7.15 (d, J=4.04 Hz, 1H) 7.45 (dd, J=8.97, 2.91 Hz, 1H) 7.51 (d, J=4.29 Hz, 1H) 7.65 (d, J=2.78 Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.57 (s, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値413; 実測値413.

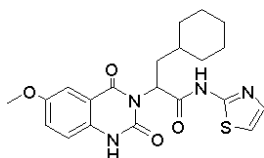
## 【 0 8 7 6 】

化合物 1 3 2 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - メトキシ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

10

## 【 0 8 7 7 】

## 【 化 2 1 6 】



## 【 0 8 7 8 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.85 - 1.06 (m, 2H) 1.08 - 1.33 (m, 4H) 1.55 - 1.75 (m, 4H) 1.90 - 2.04 (m, 2H) 2.33 - 2.46 (m, 1H) 3.83 (s, 3H) 5.83 (s, 1H) 6.93 - 7.05 (m, 2H) 7.12 - 7.21 (m, 1H) 7.40 (d, J=4.29 Hz, 1H) 7.45 (d, J=2.27 Hz, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値429; 実測値429.

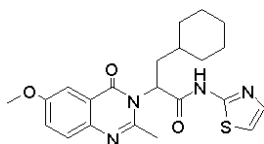
20

## 【 0 8 7 9 】

化合物 1 3 3 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - メトキシ - 2 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 0 8 8 0 】

## 【 化 2 1 7 】



30

## 【 0 8 8 1 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.03 (s, 2H) 1.12 - 1.35 (m, 4H) 1.42 - 1.54 (m, 1H) 1.61 - 1.79 (m, 5H) 1.88 (s, 1H) 2.74 (s, 1H) 2.89 (br. s., 3H) 3.88 (s, 3H) 7.09 (d, J=4.04 Hz, 1H) 7.38 - 7.44 (m, 2H) 7.50 (d, J=2.53 Hz, 1H) 7.79 (d, J=9.09 Hz, 1H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値428; 実測値428.

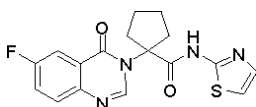
## 【 0 8 8 2 】

化合物 1 3 4 : 1 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) シクロペンタンカルボキサミド

40

## 【 0 8 8 3 】

## 【 化 2 1 8 】



## 【 0 8 8 4 】

1 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - シクロペンタンカルボン酸を用いたこと以外、化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.81 - 1.94 (m, 2H) 1.95 - 2.07 (m, 2H)

50

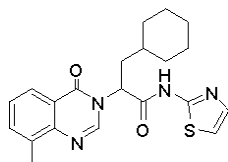
2.27 - 2.37 (m, 2H) 2.77 - 2.88 (m, 2H) 6.99 (d, J=3.79 Hz, 1H) 7.38 (d, J=3.54 Hz, 1H) 7.47 - 7.53 (m, 1H) 7.75 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1H) 7.86 (dd, J=8.46, 2.9 1 Hz, 1H) 8.24 (s, 1H). [M+H]  $C_{17}H_{15}FN_4O_2S$ についての計算値359; 実測値359.

【0885】

化合物135: 3-シクロヘキシル-2-(8-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド

【0886】

【化219】



10

【0887】

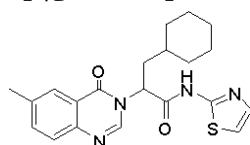
化合物127に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.86 1.32 (m, 6H) 1.67 (s, 4H) 1.78 (s, 1H) 2.03 - 2.14 (m, 1H) 2.14 - 2.25 (m, 1H) 2.64 (s, 3H) 5.84 - 5.91 (m, 1H) 7.03 (s, 1H) 7.42 (t, J=7.71 Hz, 1H) 7.61 - 7.68 (m, 2H) 8.18 (d, J=7.58 Hz, 1H) 8.36 (s, 1H). [M+H]  $C_{21}H_{24}N_4O_2S$ についての計算値397; 実測値397.

【0888】

化合物136: 3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド

【0889】

【化220】



20

【0890】

化合物127に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.84 - 1.30 (m, 6H) 1.63 (s, 4H) 1.76 (s, 1H) 2.01 - 2.12 (m, 1H) 2.12 - 2.23 (m, 1H) 2.50 (s, 3H) 5.95 (s, 1H) 7.06 (d, J=3.54 Hz, 1H) 7.62 (d, J=2.02 Hz, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.77 (d, J=3.79 Hz, 1H) 8.11 - 8.14 (m, 1H) 8.35 (s, 1H). [M+H]  $C_{21}H_{24}N_4O_2S$ についての計算値397; 実測値397.

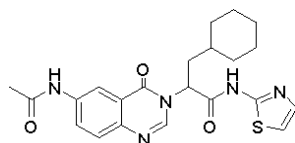
30

【0891】

化合物137: 2-(6-アセトアミド-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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

【0892】

【化221】



40

【0893】

化合物127に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.82 - 1.31 (m, 6H) 1.51 - 1.81 (m, 5H) 1.97 - 2.09 (m, 1H) 2.13 - 2.27 (m, 4H) 5.92 - 6.02 (m, 1H) 7.04 (d, J=3.54 Hz, 1H) 7.59 (s, 1H) 7.74 (s, 2H) 8.23 (s, 1H) 8.26 - 8.34 (m, 2H). [M+H]  $C_{22}H_{25}N_5O_3S$ についての計算値440; 実測値440.

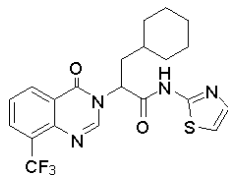
【0894】

50

化合物 138 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソ - 8 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - (チアゾール - 2 - イル) プロパンアミド

【 0 8 9 5 】

【 化 2 2 2 】



【 0 8 9 6 】

10

化合物 127 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.86 - 1.35 (m, 6H) 1.63 - 1.74 (m, 4H) 1.78 (s, 1H) 2.03 - 2.13 (m, 1H) 2.14 - 2.26 (m, 1H) 5.87 (s, 1H) 7.06 (d, J=3.54 Hz, 1H) 7.60 (t, J=7.83 Hz, 1H) 7.63 - 7.71 (m, 1H) 8.12 (d, J=7.33 Hz, 1H) 8.52 (s, 2H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値451; 実測値451.

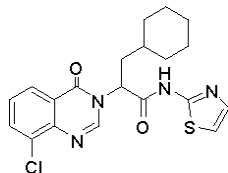
【 0 8 9 7 】

化合物 139 : 2 - ( 8 - クロロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - 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

【 0 8 9 8 】

【 化 2 2 3 】

20



【 0 8 9 9 】

化合物 127 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.85 - 1.32 (m, 6H) 1.64 - 1.73 (m, 4H) 1.77 (s, 1H) 2.04 - 2.24 (m, 2H) 5.85 (s, 1H) 7.05 (d, J=3.54 Hz, 1H) 7.46 (t, J=7.96 Hz, 1H) 7.63 - 7.68 (m, 1H) 7.89 (dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1H) 8.25 (dd, J=8.08, 1.26 Hz, 1H) 8.46 (s, 1H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値417; 実測値417.

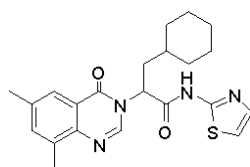
30

【 0 9 0 0 】

化合物 140 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 , 8 - ジメチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - (チアゾール - 2 - イル) プロパンアミド

【 0 9 0 1 】

【 化 2 2 4 】



40

【 0 9 0 2 】

化合物 127 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.83 - 1.33 (m, 6H) 1.54 - 1.72 (m, 4H) 1.74 - 1.84 (m, 1H) 2.03 - 2.24 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) 2.60 (s, 3H) 5.92 (dd, J=9.60, 6.57 Hz, 1H) 7.05 (d, J=3.54 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.71 (dd, J=5.43, 3.66 Hz, 1H) 7.97 (s, 1H) 8.34 (s, 1H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値411; 実測値411.

【 0 9 0 3 】

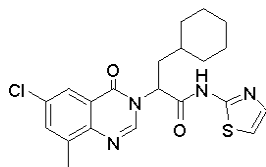
化合物 141 : 2 - ( 6 - クロロ - 8 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - シクロヘキシル - N - (チアゾール - 2 - イル) プロパンアミド

50



【 0 9 0 4 】

【 化 2 2 5 】



【 0 9 0 5 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.86 - 1.33 (m, 6H) 1.63 - 1.73 (m, 4H) 1.77 (s, 1H) 2.02 - 2.12 (m, 1H) 2.13 - 2.25 (m, 1H) 2.61 (s, 3H) 5.88 (s, 1H) 7.05 (d, J=3.54 Hz, 1H) 7.60 (d, J=1.77 Hz, 1H) 7.69 (d, J=3.54 Hz, 1H) 8.14 (d, J=2.27 Hz, 1H) 8.37 (s, 1H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値431; 実測値431.

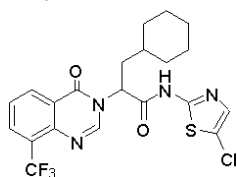
10

【 0 9 0 6 】

化合物 1 4 2 : N - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソ - 8 - ( トリフルオロメチル ) - キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 9 0 7 】

【 化 2 2 6 】



20

【 0 9 0 8 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.83 - 1.32 (m, 6H) 1.63 (s, 4H) 1.75 (s, 1H) 1.99 - 2.10 (m, 1H) 2.10 - 2.22 (m, 1H) 5.89 (dd, J=8.84, 7.07 Hz, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.60 (t, J=7.83 Hz, 1H) 8.13 (d, J=6.82 Hz, 2H) 8.52 (s, 1H) 8.54 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値485; 実測値485.

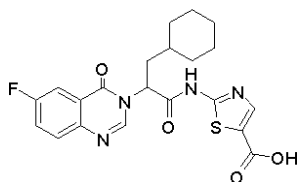
30

【 0 9 0 9 】

化合物 1 4 3 : 2 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) - チアゾール - 5 - カルボン酸

【 0 9 1 0 】

【 化 2 2 7 】



40

【 0 9 1 1 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.90 - 1.19 (m, 6H) 1.51 - 1.69 (m, 4H) 1.70 - 1.79 (m, 1H) 2.01 - 2.12 (m, 1H) 2.21 - 2.37 (m, 1H) 5.79 (dd, J=11.62, 4.55 Hz, 1H) 7.74 - 7.87 (m, 3H) 8.07 (s, 1H) 8.51 (s, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値445; 実測値445.

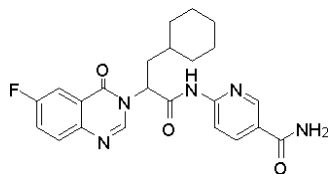
【 0 9 1 2 】

化合物 1 4 4 : 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) - ニコチンアミド

【 0 9 1 3 】

50

## 【化 2 2 8】



## 【0 9 1 4】

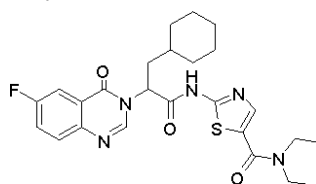
化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.89 - 1.21 (m, 6H) 1.50 - 1.77 (m, 5H) 1.98 - 2.11 (m, 1H) 2.25 - 2.36 (m, 1H) 5.91 (m, 1H) 7.47 - 7.53 (m, 1H) 7.74 - 7.90 (m, 3H) 8.05 (s, 2H) 8.23 (dd, J=8.72, 2.40 Hz, 1H) 8.50 (s, 1H) 8.84 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>についての計算値438; 実測値438.

## 【0 9 1 5】

化合物 1 4 5 : 2 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) - N , N - ジエチルチアゾール - 5 - カルボキサミド

## 【0 9 1 6】

## 【化 2 2 9】



## 【0 9 1 7】

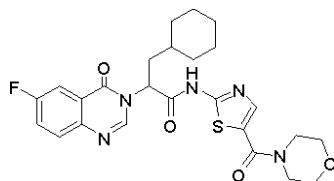
化合物 1 4 3 (0.1 g, 0.225 mmol) と H B T U (256 mg, 0.675 mmol) との混合物を、無水 D M F (1 mL) および E t<sub>3</sub>N (0.125 mL, 0.9 mmol) 中に溶解し、30 分間撹拌した。この溶液に E t<sub>2</sub>N (0.028 mL, 0.270 mmol) を添加し、混合物を R T で一晩撹拌した。反応物を氷上に注ぎ、粗生成物を得た (crash out)。生成物を分取 H P L C により精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88 - 1.25 (m, 12H) 1.48 - 1.81 (m, 5H) 2.00 - 2.13 (m, 1H) 2.21 - 2.36 (m, 1H) 3.46 (s, 4H) 5.80 (dd, J=11.87, 4.80 Hz, 1H) 7.73 - 7.92 (m, 4H) 8.52 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値500; 実測値500.

## 【0 9 1 8】

化合物 1 4 6 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【0 9 1 9】

## 【化 2 3 0】



## 【0 9 2 0】

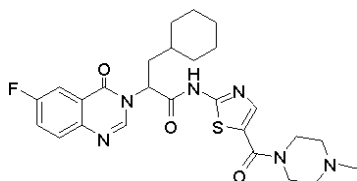
化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.89 - 1.19 (m, 6H) 1.51 - 1.81 (m, 5H) 2.00 - 2.13 (m, 1H) 2.21 - 2.36 (m, 1H) 3.58 - 3.70 (m, 8H) 5.78 (dd, J=11.37, 4.55 Hz, 1H) 7.74 - 7.88 (m, 4H) 8.51 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値514; 実測値514.

## 【0 9 2 1】

化合物 1 4 7 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル ) チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 9 2 2 】

【 化 2 3 1 】



10

【 0 9 2 3 】

化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.91 - 1.35 (m, 6H) 1.57 - 1.85 (m, 5H) 2.00 - 2.21 (m, 2H) 2.87 (s, 3H) 3.1.4 - 3.37 (m, 4H) 3.88 - 4.26 (m, 4H) 5.88 (dd, J=9.73, 6.44 Hz, 1H) 7.50 - 7.59 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.78 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1H) 7.90 (dd, J=8.34, 2.78 Hz, 1H) 8.34 (s, 1H). [M+H] C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値527; 実測値527.

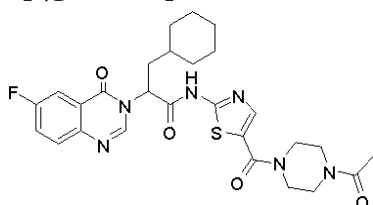
【 0 9 2 4 】

化合物 1 4 8 : N - ( 5 - ( 4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニル ) チアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

20

【 0 9 2 5 】

【 化 2 3 2 】



【 0 9 2 6 】

30

化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.89 - 1.19 (m, 6H) 1.50 - 1.80 (m, 5H) 2.02 (s, 3H) 2.05 - 2.14 (m, 1H) 2.28 (s, 1H) 3.51 (s, 4H) 3.64 (s, 4H) 5.78 (dd, J=11.37, 4.04 Hz, 1H) 7.74 - 7.87 (m, 3H) 7.87 (s, 1H) 8.51 (s, 1H). [M+H] C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値555; 実測値555.

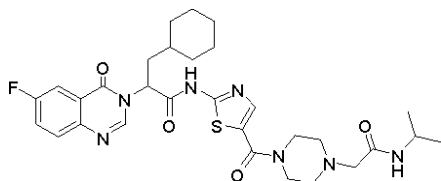
【 0 9 2 7 】

化合物 1 4 9 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - ( 4 - ( 2 - ( イソプロピルアミノ ) - 2 - オキソエチル ) ピペラジン - 1 - カルボニル ) チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 9 2 8 】

40

【 化 2 3 3 】



【 0 9 2 9 】

化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.87 - 1.28 (m, 12H) 1.48 - 1.82 (m, 5H) 2.00 - 2.13 (m, 1H) 2.19 - 2.33 (m, 1H) 3.42 (s, 8H) 3.82 - 3.99 (m, 3H) 5.77 (dd, J=11.37, 4

50

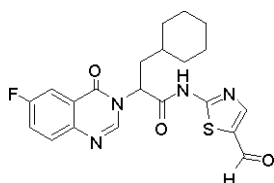
.55 Hz, 1H) 7.73 - 7.87 (m, 3H) 7.92 (s, 1H) 8.48 (s, 2H). [M+H]  $C_{30}H_{38}FN_7O_4S$  についての計算値612; 実測値, 612.

【 0 9 3 0 】

化合物 1 5 0 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - ホルミルチアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 9 3 1 】

【 化 2 3 4 】



10

【 0 9 3 2 】

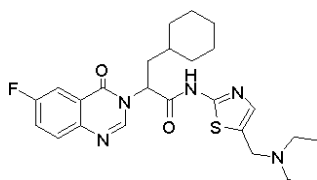
化合物 1 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。[M+H]  $C_{21}H_{21}FN_4O_3S$  についての計算値429; 実測値429.

【 0 9 3 3 】

化合物 1 5 1 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 5 - ( ( ジエチルアミノ ) メチル ) チアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 9 3 4 】

【 化 2 3 5 】



20

【 0 9 3 5 】

化合物 1 5 0 (0.2 g, 0.4675 mmol)、 $Et_2NH$  (0.037 mL, 0.360 mmol) および  $NaOAc$  (46 mg, 0.561 mmol) の混合物を、 $DCM : MeOH$  (20:1, 1 mL) 中に溶解し、30 分間撹拌した。この溶液に  $NaBH_3CN$  (0.056 mg, 0.891 mmol) を添加し、混合物を  $RT$  で一晩撹拌した。反応物を  $NaHCO_3$  水溶液でクエンチし、 $DCM$  中に抽出した。有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥した。粗生成物を分取  $HPLC$  で精製した。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $MeOD$ ) ppm 0.99 - 1.27 (m, 6H) 1.35 (s, 6H) 1.59 - 1.89 (m, 5H) 2.06 - 2.16 (m, 1H) 2.17 - 2.28 (m, 1H) 3.21 (q,  $J=7.07$  Hz, 4H) 4.59 (s, 2H) 5.91 (dd,  $J=11.12, 5.56$  Hz, 1H) 7.62 - 7.70 (m, 2H) 7.80 (dd,  $J=9.09, 4.80$  Hz, 1H) 7.88 (dd,  $J=8.46, 2.91$  Hz, 1H) 8.46 (s, 1H). [M+H]  $C_{25}H_{32}FN_5O_2S$  についての計算値486; 実測値486.

30

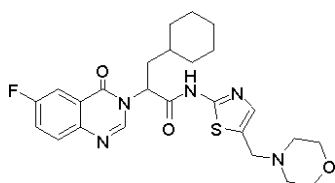
【 0 9 3 6 】

化合物 1 5 2 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - 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

40

【 0 9 3 7 】

【 化 2 3 6 】



【 0 9 3 8 】

化合物 1 5 1 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR

50

(400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.91 - 1.32 (m, 6H) 1.55 - 1.84 (m, 5H) 2.01 - 2.12 (m, 1H) 2.18 - 2.30 (m, 1H) 3.00 - 3.20 (m, 4H) 3.93 (s, 4H) 4.31 (s, 2H) 5.80 (dd, J=9.35, 6.32 Hz, 1H) 7.49 - 7.60 (m, 2H) 7.79 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1H) 7.94 (dd, J=8.34, 3.03 Hz, 1H) 8.28 (s, 1H). [M+H]  $C_{25}H_{30}FN_5O_3S$  についての計算値500; 実測値500.

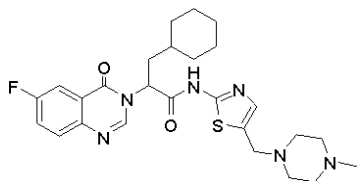
【0939】

化合物153: 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-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)プロパンアミド

【0940】

10

【化237】



【0941】

化合物151に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD) ppm 0.98 - 1.32 (m, 6H) 1.58 - 1.90 (m, 5H) 2.05 - 2.14 (m, 1H) 2.15 - 2.27 (m, 1H) 2.84 - 2.97 (m, 7H) 3.23 - 3.29 (m, 4H) 3.85 (s, 2H) 5.90 (dd, J=10.74, 5.68 Hz, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.62 - 7.70 (m, 1H) 7.80 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1H) 7.88 (dd, J=8.59, 3.03 Hz, 1H) 8.47 (s, 1H). [M+H]  $C_{26}H_{33}FN_6O_2S$  についての計算値513; 実測値513.

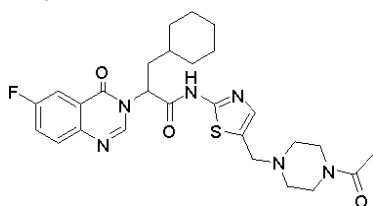
20

【0942】

化合物154: N-(5-(4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル)チアゾール-2-イル)-3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)プロパンアミド

【0943】

【化238】



30

【0944】

化合物151に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD) ppm 0.97 - 1.33 (m, 6H) 1.59 - 1.91 (m, 5H) 2.05 - 2.27 (m, 5H) 3.22 - 3.29 (m, 4H) 3.81 (s, 4H) 4.59 (s, 2H) 5.92 (dd, J=10.61, 5.56 Hz, 1H) 7.61 - 7.70 (m, 2H) 7.80 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=8.46, 2.91 Hz, 1H) 8.46 (s, 1H). [M+H]  $C_{27}H_{33}FN_6O_3S$  についての計算値541; 実測値541.

40

【0945】

化合物155: 3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(5-(4-(2-(イソプロピルアミノ)-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)プロパンアミド

【0946】

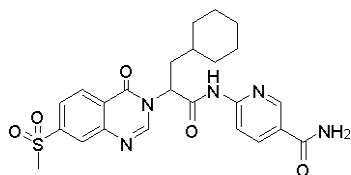


## 【 0 9 5 4 】

化合物 1 5 8 : 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチンアミド

## 【 0 9 5 5 】

## 【 化 2 4 2 】



10

## 【 0 9 5 6 】

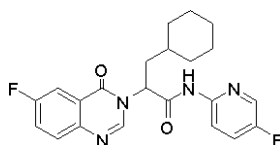
化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.89 - 1.27 (m, 6H) 1.49 - 1.77 (m, 5H) 1.99 - 2.11 (m, 1H) 2.26 - 2.38 (m, 1H) 3.37 (s, 3H) 5.92 (s, 1H) 7.49 (s, 1H) 8.01 - 8.09 (m, 3H) 8.23 (s, 2H) 8.40 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.67 (s, 1H) 8.84 (d, J=1.52 Hz, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値498; 実測値498.

## 【 0 9 5 7 】

化合物 1 5 9 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - フルオロピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 0 9 5 8 】

## 【 化 2 4 3 】



20

## 【 0 9 5 9 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.89 - 1.32 (m, 6H) 1.56 - 1.97 (m, 5H) 1.98 - 2.08 (m, 1H) 2.16 - 2.26 (m, 1H) 5.79 (dd, J=8.59, 7.33 Hz, 1H) 7.38 - 7.45 (m, 1H) 7.47 - 7.55 (m, 1H) 7.73 - 7.80 (m, 1H) 7.99 (dd, J=8.34, 2.78 Hz, 1H) 8.10 - 8.18 (m, 2H) 8.29 (s, 1H) 9.05 (s, 1H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> についての計算値413; 実測値413.

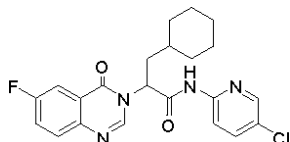
30

## 【 0 9 6 0 】

化合物 1 6 0 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

## 【 0 9 6 1 】

## 【 化 2 4 4 】



40

## 【 0 9 6 2 】

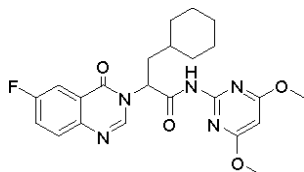
化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.92 - 1.33 (m, 6H) 1.60 - 1.84 (m, 5H) 1.97 - 2.08 (m, 1H) 2.16 - 2.27 (m, 1H) 5.70 (s, 1H) 7.48 - 7.55 (m, 1H) 7.65 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1H) 7.76 (dd, J=8.97, 4.67 Hz, 1H) 7.97 (dd, J=8.34, 2.78 Hz, 1H) 8.11 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.22 - 8.26 (m, 2H) 8.74 (s, 1H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> についての計算値429; 実測値429.

## 【 0 9 6 3 】

化合物 1 6 1 : 3 - シクロヘキシル - N - ( 4 , 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル )

50

- 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド  
 【 0 9 6 4 】  
 【 化 2 4 5 】



【 0 9 6 5 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.88 - 1.30 (m, 6H) 1.56 - 2.35 (m, 5H) 2.96 - 3.11 (m, 1H) 3.18 - 3.38 (m, 1H) 3.77 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 5.63 (dd, J=11.12, 5.05 Hz, 1H) 7.45 - 7.55 (m, 1H) 7.71 - 7.80 (m, 1H) 7.93 (dd, J=8.46, 2.91 Hz, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.31 (s, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>についての計算値456; 実測値456.

10

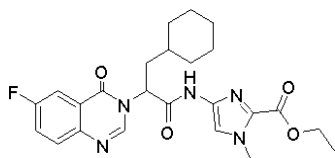
【 0 9 6 6 】

化合物 1 6 2 : エチル 4 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) - 1 - メチル - 1 - イミダゾール - 2 - カルボキシラート

【 0 9 6 7 】

【 化 2 4 6 】

20



【 0 9 6 8 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.88 - 1.30 (m, 6H) 1.41 (t, J=7.07 Hz, 3H) 1.55 - 1.85 (m, 5H) 1.92 - 2.02 (m, 1H) 2.14 - 2.25 (m, 1H) 3.98 (s, 3H) 4.37 - 4.44 (m, 2H) 5.72 (s, 1H) 7.44 - 7.54 (m, 2H) 7.74 (dd, J=8.97, 4.67 Hz, 1H) 7.95 (d, J=6.82 Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 9.11 (br. s., 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>についての計算値470; 実測値470.

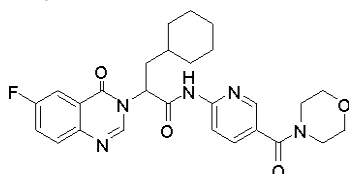
30

【 0 9 6 9 】

化合物 1 6 3 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) ピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 9 7 0 】

【 化 2 4 7 】



40

【 0 9 7 1 】

化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, MeOH) ppm 0.89 - 1.18 (m, 6H) 1.50 - 1.75 (m, 5H) 1.99 - 2.08 (m, 1H) 2.24 - 2.33 (m, 1H) 3.53 - 3.70 (m, 8H) 5.90 (dd, J=12.31, 3.45 Hz, 1H) 7.73 - 7.89 (m, 4H) 8.04 (d, J=8.37 Hz, 1H) 8.42 - 8.44 (m, 1H) 8.49 (s, 1H). [M+H] C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>についての計算値508; 実測値508.

【 0 9 7 2 】

化合物 1 6 4 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソキナ

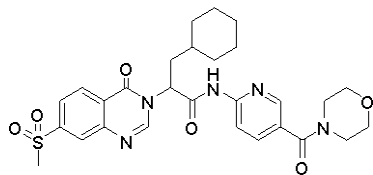
50



ゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - ( モルホリン - 4 - カルボニル ) ピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

【 0 9 7 3 】

【 化 2 4 8 】



【 0 9 7 4 】

10

化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, MeOH) ppm 0.88 - 1.21 (m, 6H) 1.50 - 1.75 (m, 5H) 2.00 - 2.09 (m, 1H) 2.26 - 2.39 (m, 1H) 3.37 (s, 3H) 3.54 - 3.66 (m, 8H) 5.91 (dd, J=11.32, 4.43 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=8.61, 2.21 Hz, 1H) 8.02 - 8.07 (m, 2H) 8.23 (d, J=1.48 Hz, 1H) 8.40 (d, J=8.37 Hz, 1H) 8.43 (d, J=2.46 Hz, 1H) 8.66 (s, 1H). [M+H] C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S についての計算値568; 実測値568.

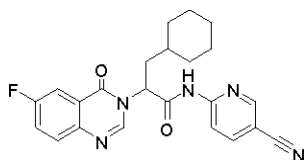
【 0 9 7 5 】

化合物 1 6 5 : N - ( 5 - シアノピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 9 7 6 】

20

【 化 2 4 9 】



【 0 9 7 7 】

化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, MeOH) ppm 0.88 - 1.19 (m, 6H) 1.49 - 1.76 (m, 5H) 1.98 - 2.09 (m, 1H) 2.24 - 2.34 (m, 1H) 5.89 (dd, J=11.81, 4.43 Hz, 1H) 7.74 - 7.80 (m, 1H) 7.80 - 7.87 (m, 2H) 8.14 (d, J=8.37 Hz, 1H) 8.27 (dd, J=8.86, 2.46 Hz, 1H) 8.49 (s, 1H) 8.84 (d, J=2.95 Hz, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> についての計算値420; 実測値420.

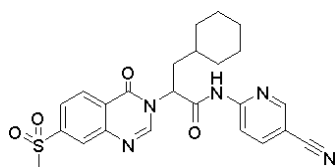
30

【 0 9 7 8 】

化合物 1 6 6 : N - ( 5 - シアノピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 9 7 9 】

【 化 2 5 0 】



40

【 0 9 8 0 】

化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88 - 1.19 (m, 6H) 1.49 - 1.76 (m, 5H) 1.99 - 2.11 (m, 1H) 2.26 - 2.38 (m, 1H) 3.37 (s, 3H) 5.91 (dd, J=11.87, 4.29 Hz, 1H) 8.04 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1H) 8.14 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.24 (d, J=1.77 Hz, 1H) 8.28 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1H) 8.39 (d, J=8.34 Hz, 1H) 8.67 (s, 1H) 8.84 (d, J=2.27 Hz, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値480; 実測値480.

【 0 9 8 1 】

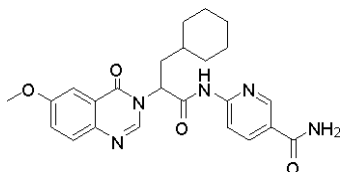
化合物 1 6 7 : 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - メトキシ - 4 - オキソキナゾリン

50

- 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチンアミド

【 0 9 8 2 】

【 化 2 5 1 】



【 0 9 8 3 】

化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88 - 1.18 (m, 6H) 1.49 - 1.76 (m, 5H) 1.98 - 2.08 (m, 1H) 2.23 - 2.35 (m, 1H) 3.88 (s, 3H) 5.92 (dd, J=11.75, 3.92 Hz, 1H) 7.44 - 7.50 (m, 2H) 7.53 (d, J=2.78 Hz, 1H) 7.68 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.05 (s, 2H) 8.22 (dd, J=8.84, 2.27 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.83 (d, J=2.27 Hz, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> についての計算値450; 実測値450.

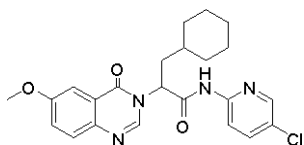
10

【 0 9 8 4 】

化合物 1 6 8 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - メトキシ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 0 9 8 5 】

【 化 2 5 2 】



20

【 0 9 8 6 】

化合物 1 4 5 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.92 - 1.33 (m, 6H) 1.60 - 1.84 (m, 5H) 2.00 - 2.09 (m, 1H) 2.16 - 2.27 (m, 1H) 3.93 (s, 3H) 5.70 (dd, J=8.72, 7.20 Hz, 1H) 7.38 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1H) 7.63 - 7.71 (m, 3H) 8.12 (d, J=9.09 Hz, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.23 (d, J=2.53 Hz, 1H) 8.79 (s, 1H). [M+H]<sup>+</sup> C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値441; 実測値441.

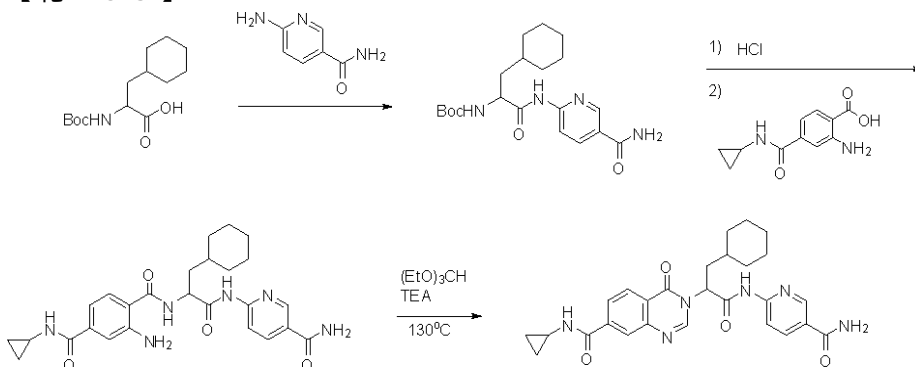
30

【 0 9 8 7 】

化合物 1 6 9 : 3 - ( 1 - ( 5 - カルバモイルピリジン - 2 - イルアミノ ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - シクロプロピル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

【 0 9 8 8 】

【 化 2 5 3 】



40

【 0 9 8 9 】

カルボン酸を調製するため、3 - アミノ - 4 - ( メトキシカルボニル ) 安息香酸 ( 2 g ,

50

10.2 mmol)とHBTU(7.8 g, 20.4 mmol)を無水DMF(20 mL)およびEt<sub>3</sub>N(4.3 mL, 30.6 mmol)中に溶解し、30分間撹拌した。この溶液にシクロプロピルアミン(0.852 mL, 12.2 mmol)を添加し、混合物をRTで一晩撹拌した。反応物を氷上に注ぎ、粗生成物を得た(crash out)。この物質を、ジオキサン中の1M LiOHを用いて加水分解した。反応混合物をEt<sub>2</sub>Oで洗浄し、水相をpH~3まで酸性にし、粗カルボン酸を得た(crash out)。 $[M+H]^+$  C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>についての計算値221; 実測値, 221.

【0990】

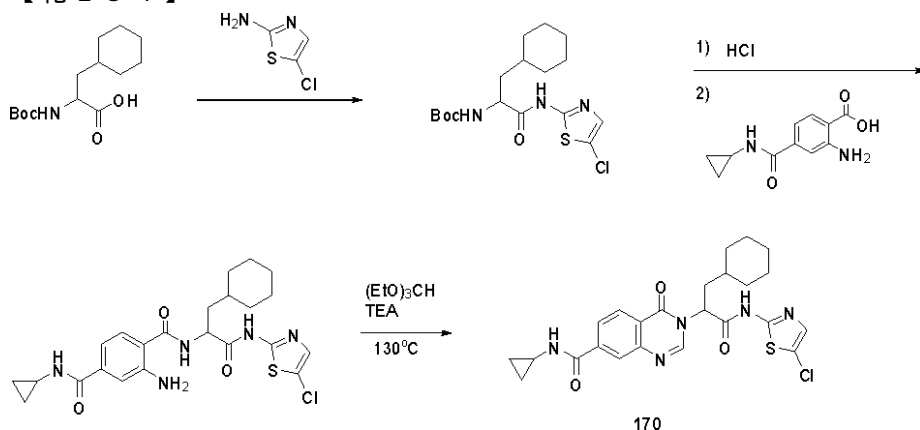
表題化合物を、化合物127に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.59 - 0.77 (m, 4H) 0.89 - 1.19 (m, 6H) 1.50 - 1.76 (m, 5H) 1.99 - 2.10 (m, 1H) 2.25 - 2.36 (m, 1H) 2.87 - 2.96 (m, 1H) 5.91 (dd, J=11.75, 4.42 Hz, 1H) 7.49 (br. s., 1H) 7.94 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1H) 8.02 - 8.08 (m, 2H) 8.15 (d, J=1.52 Hz, 1H) 8.19 - 8.24 (m, 2H) 8.56 (s, 1H) 8.78 (d, J=4.29 Hz, 1H) 8.84 (d, J=1.77 Hz, 1H).  $[M+H]^+$  C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>についての計算値503; 実測値503.

【0991】

化合物170: 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

【0992】

【化254】



【0993】

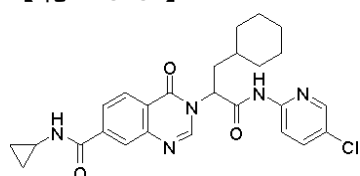
表題化合物を、化合物169に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.60 - 0.77 (m, 4H) 0.88 - 1.18 (m, 6H) 1.50 - 1.79 (m, 5H) 2.00 - 2.11 (m, 1H) 2.20 - 2.35 (m, 1H) 2.87 - 2.96 (m, 1H) 5.76 (dd, J=11.37, 4.80 Hz, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.95 (dd, J=8.21, 1.64 Hz, 1H) 8.16 (d, J=1.52 Hz, 1H) 8.20 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.56 (s, 1H) 8.76 - 8.80 (m, 1H).  $[M+H]^+$  C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値500; 実測値500.

【0994】

化合物171: 3-(1-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

【0995】

【化255】



【0996】

化合物 1 6 9 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.59 - 0.77 (m, 4H) 0.87 - 1.19 (m, 6H) 1.49 - 1.74 (m, 5H) 1.97 - 2.07 (m, 1H) 2.24 - 2.35 (m, 1H) 2.87 - 2.96 (m, 1H) 5.89 (dd, J=12.13, 4.55 Hz, 1H) 7.89 - 7.97 (m, 2H) 8.03 (d, J=9.09 Hz, 1H) 8.15 (d, J=1.52 Hz, 1H) 8.21 (d, J=8.34 Hz, 1H) 8.42 (d, J=2.78 Hz, 1H) 8.55 (s, 1H) 8.78 (d, J=4.29 Hz, 1H). [M+H] C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>についての計算値494; 実測値494.

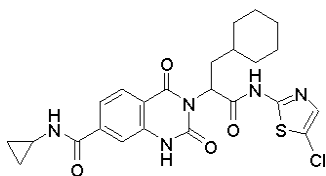
【 0 9 9 7 】

化合物 1 7 2 : 3 - ( 1 - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - シクロプロピル - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

10

【 0 9 9 8 】

【 化 2 5 6 】



【 0 9 9 9 】

化合物 1 6 9 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.56 - 0.76 (m, 4H) 0.79 - 1.22 (m, 6H) 1.53 - 1.69 (m, 4H) 1.72 - 1.83 (m, 1H) 1.88 (s, 1H) 2.16 - 2.26 (m, 1H) 2.83 - 2.92 (m, 1H) 5.58 (dd, J=8.46, 4.93 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.59 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.98 (d, J=8.08 Hz, 1H) 8.71 (d, J=4.29 Hz, 1H). [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値516; 実測値516.

20

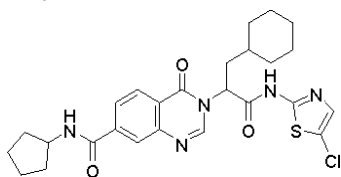
【 1 0 0 0 】

化合物 1 7 3 : 3 - ( 1 - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - シクロペンチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

【 1 0 0 1 】

【 化 2 5 7 】

30



【 1 0 0 2 】

化合物 1 6 9 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88 - 1.17 (m, 6H) 1.50 - 1.67 (m, 5H) 1.67 - 1.78 (m, 4H) 1.86 - 1.98 (m, 4H) 2.00 - 2.12 (m, 1H) 2.19 - 2.37 (m, 1H) 4.21 - 4.34 (m, 1H) 5.76 (dd, J=11.49, 4.42 Hz, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.97 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1H) 8.20 (s, 2H) 8.56 (s, 1H) 8.65 (d, J=7.33 Hz, 1H). [M+H] C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値528; 実測値528.

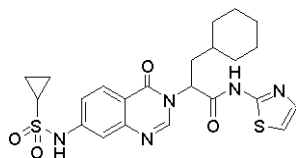
40

【 1 0 0 3 】

化合物 1 7 4 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( シクロプロパンスルホンアミド ) - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

【 1 0 0 4 】

## 【化 2 5 8】



## 【 1 0 0 5】

3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ニトロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミドを、化合物 1 2 7 の手順を用いて調製した。[M+H]  $C_{20}H_{21}N_5O_4S$  についての計算値428; 実測値428.

## 【 1 0 0 6】

ニトロ基を、EtOH中、SnCl<sub>2</sub> (0.51 mg, 2.6 mmol)を用いて還元した。反応混合物をEtOAc中に抽出し、NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、粗アミンを単離した。[M+H]  $C_{20}H_{23}N_5O_2S$  についての計算値398; 実測値398.

## 【 1 0 0 7】

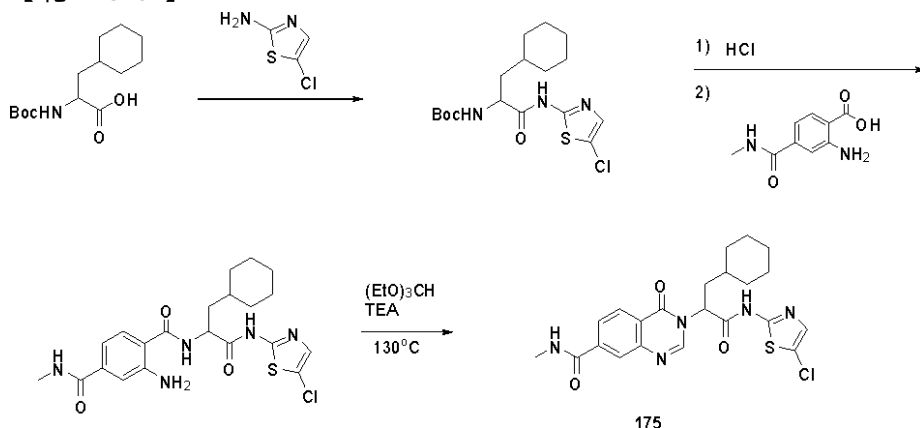
2 - ( 7 - アミノ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - シクロヘキシル - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド(0.43 g, 1 mmol)とDMA P (10 mg)をDCM(3 mL)に溶解し、0 に冷却した。シクロプロパンスルホニルクロリド(0.121 mL, 1 mmol)を添加し、反応物をRTまで加温し、一晩撹拌した。飽和NH<sub>4</sub>Clで洗浄することにより、反応物をクエンチした。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。粗生成物を分取HPLCで精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.75 - 1.41 (m, 6H) 1.50 - 2.16 (m, 9H) 2.29 - 2.42 (m, 2H) 3.18 - 3.28 (m, 1H) 5.74 (s, 1H) 6.58 (d, J=5.05 Hz, 1H) 6.78 (d, J=6.32 Hz, 1H) 6.87 (d, J=2.27 Hz, 1H) 7.30 (d, J=5.05 Hz, 1H) 8.04 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.18 (s, 1H). [M+H]  $C_{23}H_{27}N_5O_4S_2$  についての計算値502; 実測値502.

## 【 1 0 0 8】

化合物 1 7 5 : 3 - ( 1 - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

## 【 1 0 0 9】

## 【化 2 5 9】



175

## 【 1 0 1 0】

表題化合物を、化合物 1 6 9 に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.87 - 1.34 (m, 6H) 1.5 - 2 - 1.84 (m, 5H) 1.99 - 2.10 (m, 1H) 2.17 - 2.29 (m, 1H) 3.08 (d, J=4.80 Hz, 3H) 5.74 - 5.83 (m, 1H) 6.36 (d, J=4.55 Hz, 1H) 7.36 (d, J=4.04 Hz, 1H) 7.92 (d, J=8.34 Hz, 1H) 8.04 (s, 1H) 8.31 - 8.39 (m, 2H). [M+H]  $C_{22}H_{24}ClN_5O_3S$  についての計算値474; 実測値474.

## 【 1 0 1 1】

化合物 1 7 6 : 3 - ( 1 - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 3 - シクロヘキ

10

20

30

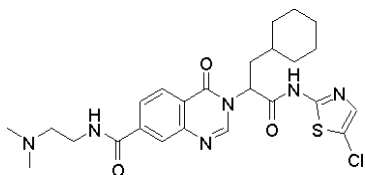
40

50

シル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 4 -  
オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

【 1 0 1 2 】

【化 2 6 0】



【 1 0 1 3 】

10

化合物 169 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.89 - 1.20 (m, 6H) 1.51 - 1.77 (m, 5H) 2.01 - 2.11 (m, 1H) 2.22 - 2.35 (m, 1H) 2.83 - 2.93 (m, 6H) 3.28 - 3.34 (m, 2H) 3.65 (q, J=6.06 Hz, 2H) 5.79 (dd, J=11.75, 4.67 Hz, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.99 (dd, J=8.34, 1.52 Hz, 1H) 8.22 (d, J=1.52 Hz, 1H) 8.26 (d, J=8.08 Hz, 1H) 8.59 (s, 1H). [M+H] C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S についての計算値 531; 実測値 531.

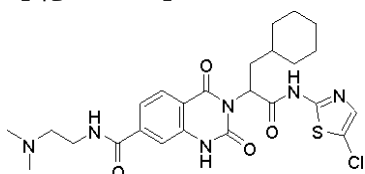
【 1 0 1 4 】

化合物 177 : 3 - ( 1 - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - ( 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

20

【 1 0 1 5 】

【化 2 6 1】



【 1 0 1 6 】

化合物 169 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.80 - 1.22 (m, 6H) 1.61 (s, 4H) 1.73 - 1.83 (m, 1H) 1.84 - 1.93 (m, 1H) 2.17 - 2.27 (m, 1H) 2.83 - 2.89 (m, 6H) 3.25 - 3.31 (m, 2H) 3.62 (q, J=5.98 Hz, 2H) 5.59 (dd, J=8.59, 5.05 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.62 - 7.68 (m, 2H) 8.05 (d, J=8.08 Hz, 1H). [M+H] C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値 547; 実測値 547.

30

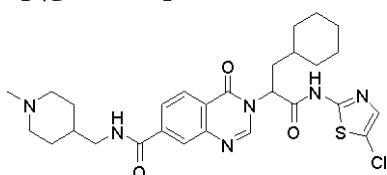
【 1 0 1 7 】

化合物 178 : 3 - ( 1 - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イルアミノ ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - オキソプロパン - 2 - イル ) - N - ( ( 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - カルボキサミド

【 1 0 1 8 】

【化 2 6 2】

40



【 1 0 1 9 】

化合物 169 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88 - 1.20 (m, 6H) 1.29 - 1.46 (m, 2H) 1.48 - 1.96 (m, 10H) 1.98 - 2.11 (m, 1H) 2.21 - 2.36 (m, 1H) 2.72 - 2.78 (m, 3H) 2.84 - 2.98 (m, 2H) 3.19 - 3.27 (m, 2H) 5.73 - 5.82 (m, 1H) 7.57 (d, J=2.78 Hz, 1H) 7.96 (s,

50

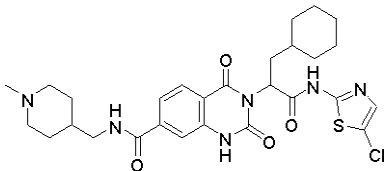
1H) 8.15 - 8.26 (m, 2H) 8.57 (d, J=2.53 Hz, 1H). [M+H] C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sについての計算値571; 実測値571.

【1020】

化合物179: 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-3-シクロヘキシル-1-オキソプロパン-2-イル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

【1021】

【化263】



10

【1022】

化合物169に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.78 - 1.21 (m, 6H) 1.36 (s, 2H) 1.51 - 1.93 (m, 10H) 2.17 - 2.28 (m, 1H) 2.30 - 2.35 (m, 1H) 2.73 - 2.78 (m, 3H) 2.84 - 2.97 (m, 2H) 3.15 - 3.23 (m, 2H) 5.59 (dd, J=8.46, 4.17 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.59 - 7.65 (m, 2H) 8.02 (d, J=8.84 Hz, 1H). [M+H] C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値587; 実測値587.

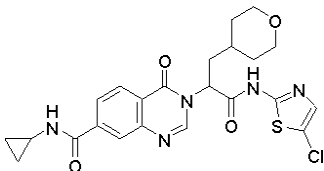
20

【1023】

化合物180: 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-1-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

【1024】

【化264】



30

【1025】

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸を用いたこと以外、化合物127に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.59 - 0.78 (m, 4H) 1.13 - 1.43 (m, 3H) 1.48 - 1.66 (m, 2H) 2.04 - 2.16 (m, 1H) 2.26 - 2.38 (m, 1H) 2.87 - 2.96 (m, 1H) 3.08 - 3.24 (m, 2H) 3.71 - 3.84 (m, 2H) 5.77 (dd, J=11.62, 4.04 Hz, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.95 (dd, J=8.34, 1.01 Hz, 1H) 8.14 - 8.23 (m, 2H) 8.57 (s, 1H) 8.78 (d, J=4.04 Hz, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>Sについての計算値502; 実測値502.

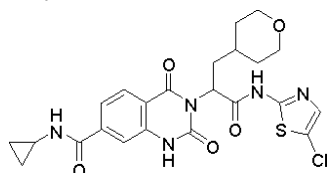
40

【1026】

化合物181: 3-(1-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)-1-オキソ-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン-2-イル)-N-シクロプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキサミド

【1027】

## 【化 2 6 5】



## 【 1 0 2 8 】

2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) プロパン酸を用いたこと以外、化合物 1 2 7 に関連して記載した類似の手順に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.56 - 0.76 (m, 4H) 1.07 - 1.26 (m, 2H) 1.36 - 1.55 (m, 2H) 1.74 - 1.88 (m, 2H) 2.21 - 2.31 (m, 1H) 2.84 - 2.92 (m, 1H) 3.12 - 3.24 (m, 2H) 3.72 - 3.85 (m, 2H) 5.59 (dd, J=8.46, 4.93 Hz, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.59 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.98 (d, J=8.34 Hz, 1H) 8.71 (d, J=4.29 Hz, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値518; 実測値518.

10

## 【 1 0 2 9 】

化合物 1 8 2 ~ 2 1 1 は、上記で示したのと同様の手順を用いて調製した。

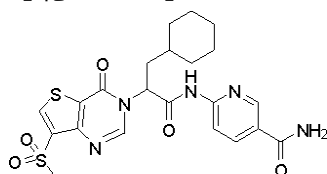
## 【 1 0 3 0 】

化合物 1 8 2 : 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド)ニコチンアミド

20

## 【 1 0 3 1 】

## 【化 2 6 6】



## 【 1 0 3 2 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.89 - 1.21 (m, 6H) 1.51 - 1.77 (m, 5H) 2.00 - 2.11 (m, 1H) 2.28 - 2.39 (m, 1H) 3.46 (s, 3H) 5.98 (dd, J=12.25, 3.92 Hz, 1H) 7.49 (br. s., 1H) 8.01 - 8.08 (m, 2H) 8.23 (dd, J=8.72, 2.40 Hz, 1H) 8.78 (s, 1H) 8.84 (d, J=2.27 Hz, 1H) 8.96 (s, 1H). [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> についての計算値504; 実測値504.

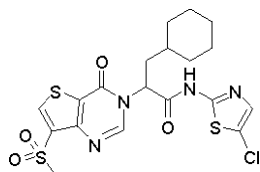
30

## 【 1 0 3 3 】

化合物 1 8 3 : N - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 3 4 】

## 【化 2 6 7】



40

## 【 1 0 3 5 】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.89 - 1.22 (m, 6H) 1.50 - 1.81 (m, 5H) 2.01 - 2.12 (m, 1H) 2.22 - 2.35 (m, 1H) 3.46 (s, 3H) 5.84 (dd, J=11.62, 4.55 Hz, 1H) 7.57 (s, 1H) 8.78 (s, 1H) 8.96 (s, 1H). [M+H] C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>3</sub> についての計算値501; 実測値501.

50

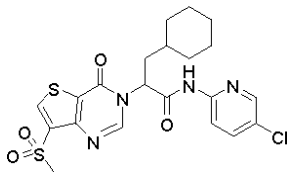


## 【 1 0 3 6 】

化合物 1 8 4 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 4 - オキソチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 3 7 】

## 【 化 2 6 8 】



10

## 【 1 0 3 8 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 1.00 (s, 6H) 1.51 - 1.77 (m, 5H) 1.98 - 2.09 (m, 1H) 2.27 - 2.37 (m, 1H) 3.46 (s, 3H) 5.95 (dd,  $J=12.63$ , 3.79 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.99 - 8.04 (m, 1H) 8.43 (d,  $J=3.03$  Hz, 1H) 8.77 (s, 1H) 8.96 (s, 1H). [M+H]  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2$  についての計算値495; 実測値495.

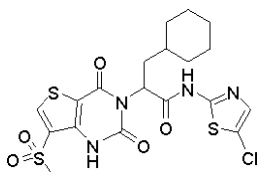
## 【 1 0 3 9 】

化合物 1 8 5 : N - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イル ) - 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - ( メチルスルホニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロチエノ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

20

## 【 1 0 4 0 】

## 【 化 2 6 9 】



## 【 1 0 4 1 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) ppm 0.86 - 1.32 (m, 6H) 1.60 - 1.77 (m, 5H) 1.92 - 2.05 (m, 1H) 2.23 - 2.32 (m, 1H) 3.31 (s, 3H) 5.71 (dd,  $J=9.09$ , 5.05 Hz, 1H) 7.27 (s, 1H) 8.76 (s, 1H). [M+H]  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}_3$  についての計算値517; 実測値517.

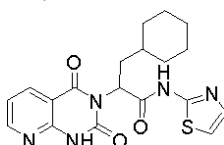
30

## 【 1 0 4 2 】

化合物 1 8 6 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 4 3 】

## 【 化 2 7 0 】



40

## 【 1 0 4 4 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 8.66 (dd, 1H,  $J = 1.9$ , 4.9 Hz), 8.43 (dd, 1H,  $J = 1.9$ , 4.9 Hz), 7.40 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 7.31 (dd, 1H,  $J = 4.8$ , 7.8 Hz), 7.11 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 5.75 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.72 (m, 5H), 1.23 (m, 4H), 1.04 (m, 3H); (M+H $^+$ )  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  についての計算値400; 実測値400.

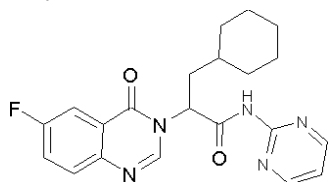
## 【 1 0 4 5 】

化合物 1 8 7 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( ピリミジン - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 4 6 】

50

## 【化 2 7 1】



## 【 1 0 4 7】

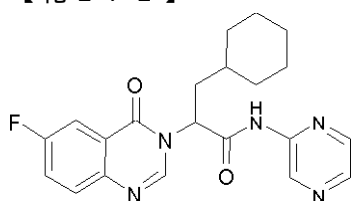
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 11.30 (s, 1H), 8.70 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89-7.76 (m, 3H), 7.24 (t, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 4.07 (m, 1H), 1.64 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 1.11s (m, 2H);  $(\text{M}+\text{H}^+)$   $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$  10  
 についての計算値396; 実測値396.

## 【 1 0 4 8】

化合物 1 8 8 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( ピラジン - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 4 9】

## 【化 2 7 2】



## 【 1 0 5 0】

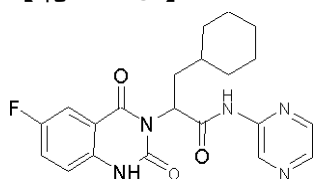
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 11.52 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.83 (m, 4H), 6.06 (m, 1H), 1.64 (m, 6H), 1.33 (m, 2H), 1.27 (m, 3H), 1.11s (m, 2H);  $(\text{M}+\text{H}^+)$   $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$  20  
 についての計算値396; 実測値396.

## 【 1 0 5 1】

化合物 1 8 9 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( ピラジン - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 5 2】

## 【化 2 7 3】



## 【 1 0 5 3】

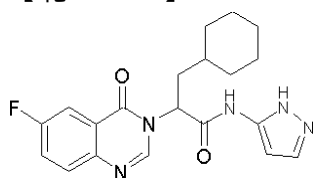
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 11.52 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H,  $J = 2.5, 7.5$  Hz), 7.84 (m, 4H), 5.08 (m, 1H), 1.66 (m, 6H), 1.34 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.11s (m, 2H);  $(\text{M}+\text{H}^+)$   $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$  40  
 についての計算値412; 実測値412.

## 【 1 0 5 4】

化合物 1 9 0 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 5 5】

## 【化 2 7 4】



## 【 1 0 5 6 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.09 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.9-7.79 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 1.65 (m, 6H), 1.4 -1.2 (m, 5H), 1.11 s (m, 2H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_2$  についての計算値384; 実測値384.

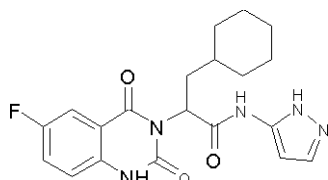
## 【 1 0 5 7 】

化合物 1 9 1 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 5 8 】

## 【 化 2 7 5 】

10



## 【 1 0 5 9 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.09 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 5.83 (m, 1H), 1.65 (m, 6H), 1.4 -1.2 (m, 5H), 1.11s (m, 2H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{O}_3$  についての計算値400; 実測値400.

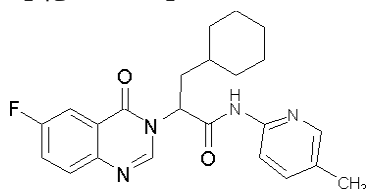
## 【 1 0 6 0 】

20

化合物 1 9 2 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( 5 - メチルピリジン - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 6 1 】

## 【 化 2 7 6 】



## 【 1 0 6 2 】

30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.14 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.91-7.74 (m, 4H), 7.62 (dd, 1H,  $J = 2.5, 8.6$  Hz), 5.88 (dd, 1H,  $J = 4, 8$  Hz), 2.25 (s, 3H), 1.65 (m, 6H), 1.4 -1.1 (m, 7H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$  についての計算値409; 実測値409.

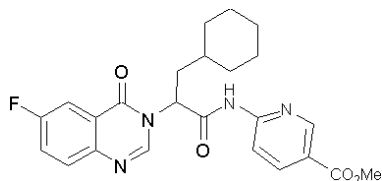
## 【 1 0 6 3 】

化合物 1 9 3 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

## 【 1 0 6 4 】

## 【 化 2 7 7 】

40



## 【 1 0 6 5 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.66 (s, 1H), 8.89 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.50 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H,  $J = 2.4, 8.7$  Hz), 8.13 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 7.86-7.75 (m, 3H), 5.92 (dd, 1H,  $J = 4.6, 11.9$  Hz), 3.86 (s, 3H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.4 -1.1 (m, 7H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_4$  についての計算値453; 実測値453.

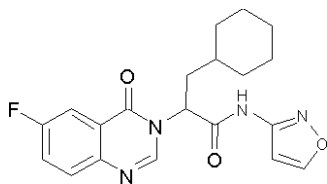
## 【 1 0 6 6 】

50

化合物 194 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( イソオキサゾール - 3 - イル ) プロパンアミド

【 1 0 6 7 】

【 化 2 7 8 】



【 1 0 6 8 】

10

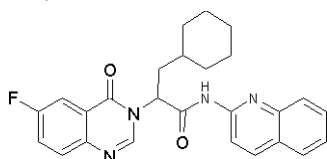
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.71 (s, 1H), 8.83 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.48 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.78 (dd, 1H,  $J = 4, 8$  Hz), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.4 -1.1 (m, 7H); ( $M+H^+$ )  $C_{20}H_{21}FN_4O_3$  についての計算値385; 実測値385.

【 1 0 6 9 】

化合物 195 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( キノリン - 2 - イル ) プロパンアミド

【 1 0 7 0 】

【 化 2 7 9 】



20

【 1 0 7 1 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.9-7.7 (m, 5H), 7.53 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 5.97 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.1 (m, 6H); ( $M+H^+$ )  $C_{26}H_{25}FN_4O_2$  についての計算値445; 実測値445.

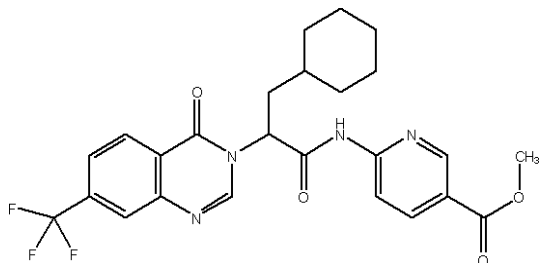
【 1 0 7 2 】

化合物 196 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

30

【 1 0 7 3 】

【 化 2 8 0 】



【 1 0 7 4 】

40

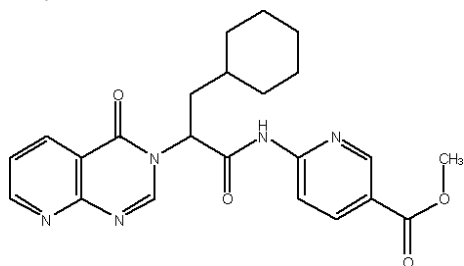
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm 9.20 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.64 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 8.52 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 8.40 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 6.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.08-1.81 (m, 4H), 1.53 -1.21 (m, 6H); ( $M+H^+$ )  $C_{25}H_{25}F_3N_4O_4$  についての計算値503; 実測値503.

【 1 0 7 5 】

化合物 197 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 1 0 7 6 】

## 【化 2 8 1】



## 【 1 0 7 7】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm 9.05 (br s, 1H), 8.89 (m, 3H), 8.32 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 4.91 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.49-2.34 (m, 2H), 2.08-1.81 (m, 5H), 1.53 -1.21 (m, 6H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$  についての計算値436; 実測値436.

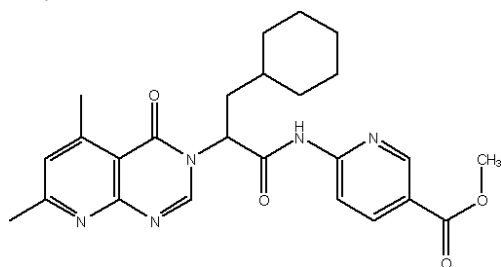
10

## 【 1 0 7 8】

化合物 1 9 8 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 5 , 7 - ジメチル - 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

## 【 1 0 7 9】

## 【化 2 8 2】



20

## 【 1 0 8 0】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm 8.92 (br s, 2H), 8.32 (dd, 2H,  $J = 1.6, 8.7$  Hz), 8.20 (br s, 1H), 6.01 (m, 1H), 4.91 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.96-1.64 (m, 5H), 1.35 -1.01 (m, 6H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$  についての計算値464; 実測値 464.

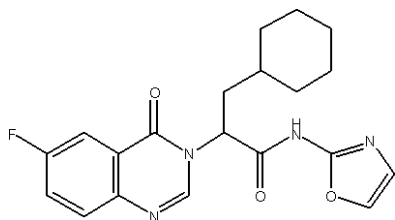
30

## 【 1 0 8 1】

化合物 1 9 9 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( オキサゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 8 2】

## 【化 2 8 3】



40

## 【 1 0 8 3】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm 8.46 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H,  $J = 2.8, 8.6$  Hz), 7.81 (dd, 1H,  $J = 4.8, 9.1$  Hz), 7.67 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.25 -1.01 (m, 6H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$  についての計算値385; 実測値385.

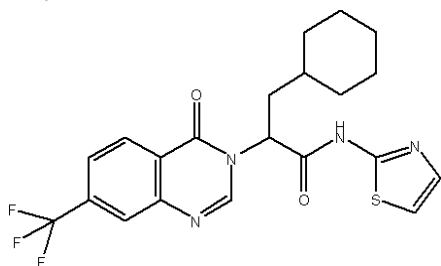
## 【 1 0 8 4】

化合物 2 0 0 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソ - 7 - ( トリフルオロメチル ) キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 8 5】

50

## 【化 2 8 4】



## 【 1 0 8 6】

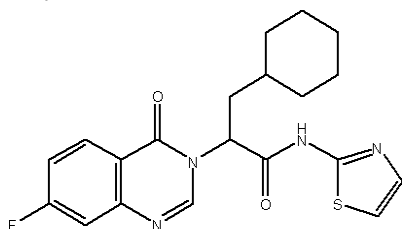
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 10 % メタノール- $d_4$ , 90 % DMSO- $d_6$ ) ppm 8.65 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.37 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz), 7.50 (m, 1H), 7.25 (t, 1H,  $J = 3.5$  Hz), 5.83 (dd, 1H,  $J = 4.7, 11.5$  Hz), 3.58 (br s, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 5H), 1.23 -1.01 (m, 6H); ( $M+H^+$ )  $C_{21}H_{21}F_3N_4O_2S$  についての計算値451;実測値451.

## 【 1 0 8 7】

化合物 2 0 1 : 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) プロパンアミド

## 【 1 0 8 8】

## 【化 2 8 5】



## 【 1 0 8 9】

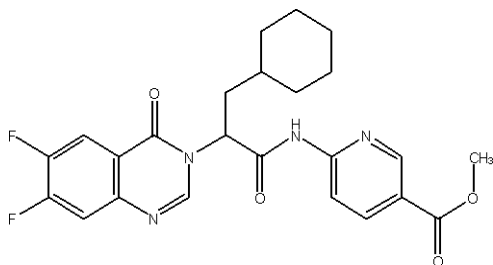
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) ppm 8.59 (s, 1H), 8.32 (dd, 1H,  $J = 6.1, 8.8$  Hz), 7.52 (br s, 1H), 7.43 (dd, 1H,  $J = 2.3, 9.6$  Hz), 7.36 (dt, 1H,  $J = 4.0, 8.0$  Hz), 7.19 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 4.93 (br s, 1H), 2.30-2.01 (m, 3H), 1.8-1.5 (m, 4H), 1.4 -1.0 (m, 6H); ( $M+H^+$ )  $C_{20}H_{21}FN_4O_2S$  についての計算値401;実測値401.

## 【 1 0 9 0】

化合物 2 0 2 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 , 7 - ジフルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

## 【 1 0 9 1】

## 【化 2 8 6】



## 【 1 0 9 2】

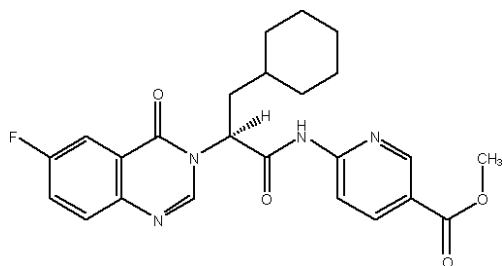
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.66 (s, 1H), 8.89 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.56 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 8.11 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H,  $J = 8, 10$  Hz), 5.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.8-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.0 (m, 6H);  $C_{24}H_{24}F_2N_4O_4$  ( $M+H^+$ ) についての計算値471;実測値471.

## 【 1 0 9 3】

化合物 2 0 3 : ( S ) - メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 1 0 9 4 】

【 化 2 8 7 】



【 1 0 9 5 】

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.66 (s, 1H), 8.89 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.50 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H,  $J = 2.4, 8.7$  Hz), 8.13 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 7.86-7.75 (m, 3H), 5.92 (dd, 1H,  $J = 4.6, 11.9$  Hz), 3.86 (s, 3H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.4 -1.1 (m, 7H); ( $M+H^+$ )  $C_{24}H_{25}FN_4O_4$  についての計算値453; 実測値453.

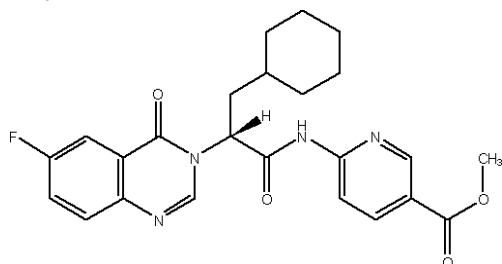
【 1 0 9 6 】

化合物 2 0 4 : ( R ) - メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキシナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 1 0 9 7 】

【 化 2 8 8 】

20



【 1 0 9 8 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.66 (s, 1H), 8.89 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.50 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H,  $J = 2.4, 8.7$  Hz), 8.13 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 7.86-7.75 (m, 3H), 5.92 (dd, 1H,  $J = 4.6, 11.9$  Hz), 3.86 (s, 3H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.4 -1.1 (m, 7H); ( $M+H^+$ )  $C_{24}H_{25}FN_4O_4$  についての計算値453; 実測値453.

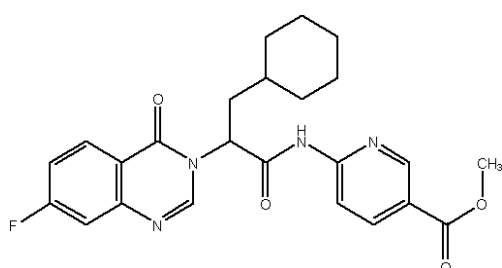
30

【 1 0 9 9 】

化合物 2 0 5 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 7 - フルオロ - 4 - オキシナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 1 1 0 0 】

【 化 2 8 9 】



40

【 1 1 0 1 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム- $d_3$ ) ppm 9.00 (br s, 1H), 8.89 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.5 -2.0 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.1 (m, 6H); ( $M+H^+$ )  $C_{24}H_{25}FN_4O_4$  についての計算値453; 実測値453.

【 1 1 0 2 】

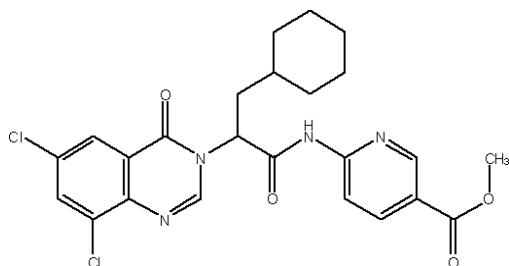
化合物 2 0 6 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 , 8 - ジクロロ - 4 - オキ

50

ソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 1 1 0 3 】

【 化 2 9 0 】



10

【 1 1 0 4 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム- $d_3$ ) ppm 8.89 (br s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.21 (d, 1H,  $J = 2.3$ ), 7.29 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.1 (m, 6H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$  についての計算値504; 実測値504.

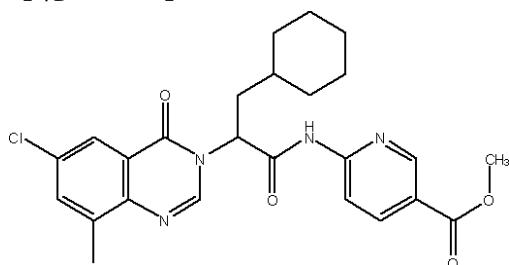
【 1 1 0 5 】

化合物 2 0 7 : メチル 6 - ( 2 - ( 6 - クロロ - 8 - メチル - 4 - オキシナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - シクロヘキシルプロパンアミド ) ニコチネート

【 1 1 0 6 】

【 化 2 9 1 】

20



【 1 1 0 7 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.66 (s, 1H), 8.89 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.57 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H,  $J = 2.4, 8.7$  Hz), 8.13 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.93 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.79 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 5.90 (dd, 1H,  $J = 4.0, 12.1$  Hz), 3.86 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.1 (m, 6H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_4$  についての計算値483; 実測値483.

30

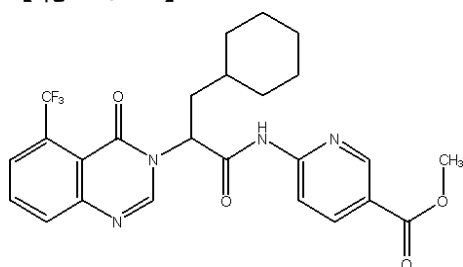
【 1 1 0 8 】

化合物 2 0 8 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキシ - 5 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド ) ニコチネート

【 1 1 0 9 】

【 化 2 9 2 】

40



【 1 1 1 0 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, クロロホルム- $d_3$ ) ppm 10.5 (br s, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.42 (m, 3H), 7.98 (dd, 1H,  $J = 8.0, 8.7$  Hz), 7.88 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 5.84 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (br s, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.1 (m, 6H); ( $\text{M}+\text{H}^+$ )  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$  についての計算値503; 実測値503.

50

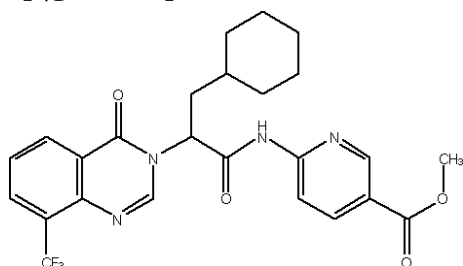


## 【 1 1 1 1 】

化合物 2 0 9 : メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソ - 8 - (トリフル  
オロメチル) キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル) プロパンアミド) ニコチネート

## 【 1 1 1 2 】

## 【化 2 9 3】



10

## 【 1 1 1 3 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.69 (s, 1H), 8.89 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.30 (dd, 1H,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 8.25 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 8.13 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 5.91 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 3.86 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.0 (m, 6H); ( $M+H^+$ )  $C_{25}H_{25}F_3N_4O_4$  についての計算値503; 実測値503.

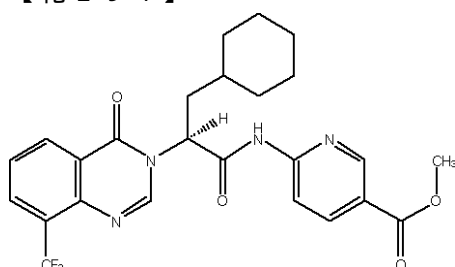
## 【 1 1 1 4 】

化合物 2 1 0 : ( S ) - メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソ - 8 - (トリフル  
オロメチル) キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル) プロパンアミド) ニコチネート

20

## 【 1 1 1 5 】

## 【化 2 9 4】



30

## 【 1 1 1 6 】

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 11.69 (s, 1H), 8.89 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.30 (dd, 1H,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 8.25 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 8.13 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.71 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 5.91 (d, 1H,  $J = 11.6$  Hz), 3.86 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.0 (m, 6H); ( $M+H^+$ )  $C_{25}H_{25}F_3N_4O_4$  についての計算値503; 実測値503.

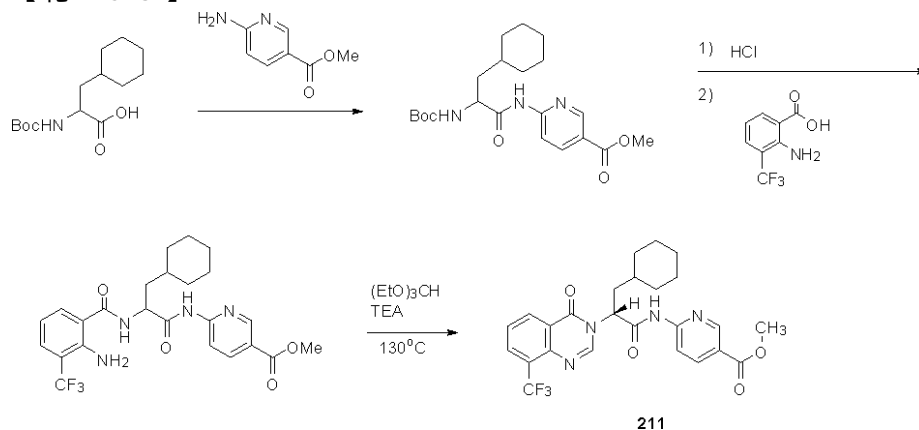
## 【 1 1 1 7 】

化合物 2 1 1 : ( R ) - メチル 6 - ( 3 - シクロヘキシル - 2 - ( 4 - オキソ - 8 - (トリフル  
オロメチル) キナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル) プロパンアミド) ニコチネート

## 【 1 1 1 8 】

40

## 【化 2 9 5】



10

## 【 1 1 1 9】

表題化合物を、化合物 1 6 9 に関連して記載した手順に類似している上記の経路に従って合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 11.69 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.30 (dd, 1H, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.25 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 8.13 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 5.91 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 5H), 1.4 -1.0 (m, 6H); (M+H<sup>+</sup>) C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> についての計算値503; 実測値503.

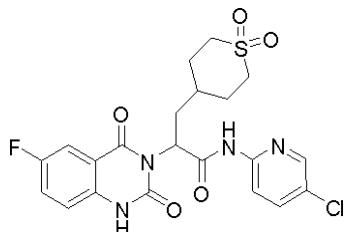
## 【 1 1 2 0】

20

化合物 2 1 2 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 - ジヒドロキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ( テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) ] プロパンアミド

## 【 1 1 2 1】

## 【化 2 9 6】



30

## 【 1 1 2 2】

市販の 6 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 3 ] オキサジン - 2 - 4 - ジオンと 2 - N - ( t - ブトキシカルボニル ) - アミノ - 3 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソテトラヒドロチオピラン ) ] プロピオン酸を用いて、化合物 2 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。反応混合物は化合物 2 1 2 および 2 1 3 を与え、これらは HPLC を用いて分離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.79 (br. s., 1H) 1.94 (d, J=13.39 Hz, 1H) 1.96 - 2.04 (m, 2H) 2.16 (d, J=15.66 Hz, 1H) 2.38 (d, J=13.64 Hz, 1H) 2.49 - 2.63 (m, 1H) 2.86 - 2.99 (m, 2H) 2.99 - 3.11 (m, 2H) 5.62 (t, J=6.06 Hz, 1H) 6.98 (dd, J=9.35, 4.29 Hz, 1H) 7.27 - 7.35 (m, 1H) 7.58 (d, J=9.60 Hz, 1H) 7.66 (dd, J=9.73, 0.88 Hz, 1H) 8.00 - 8.08 (m, 2H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClF N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S についての計算値495; 実測値495.

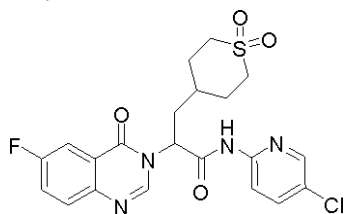
40

## 【 1 1 2 3】

化合物 2 1 3 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - [ 4 - ( 1 , 1 - ジオキソ - ( テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル ) ] プロパンアミド

## 【 1 1 2 4】

## 【化 2 9 7】



## 【 1 1 2 5 】

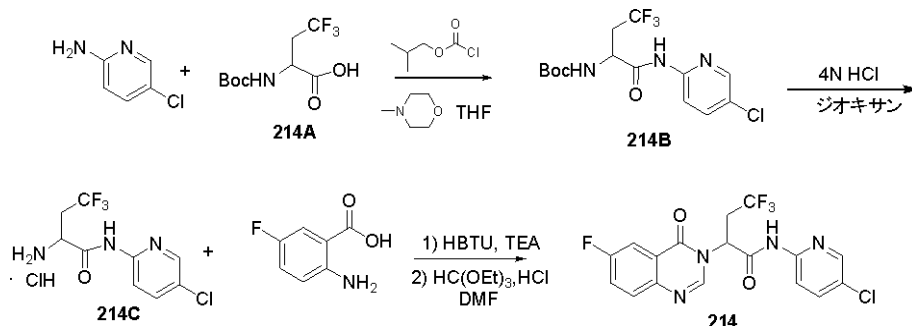
化合物 2 1 2 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.98 - 2.18 (m, 5H) 2.19 - 2.31 (m, 1H) 2.43 (ddd, J=14.52, 7.63, 7.38 Hz, 0 H) 2.84 - 2.97 (m, 2H) 3.00 - 3.13 (m, 2H) 5.75 (br. s., 1 H) 7.55 (td, J=8.37, 2.95 Hz, 1H) 7.68 (dd, J=8.86, 2.46 Hz, 1H) 7.78 (dd, J=8.86, 4.92 Hz, 1H) 7.97 (dd, J=8.37, 2.95 Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.37 Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 8.24 (d, J=2.46 Hz, 1H) 8.75 (br. s., 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S についての計算値479; 実測値479.

## 【 1 1 2 6 】

化合物 2 1 4 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) ブタンアミド

## 【 1 1 2 7 】

## 【化 2 9 8】



## 【 1 1 2 8 】

上記スキームを参照し、2 1 4 A (1.0 g, 3.88 mmol) の乾燥 T H F (20 ml) 溶液に、0 にて N M M (853 mL, 7.76 mmol) を添加し、反応混合物を 1 5 分間撹拌した。引き続き、クロロギ酸イソブチル (761 mL, 5.82 mmol) を反応混合物に加え、さらに 1 5 分間撹拌を続けた。この溶液に 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン (0.5 g, 3.88 mmol) を加え、混合物を一晩 R T に加温した。粗反応物を H<sub>2</sub>O でクエンチし、E t O A c を用いて 2 回抽出した。有機画分を乾燥し、シリカ上で精製し、生成物 2 1 4 B を白色固体 (504 mg) として得た。[M+H] C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> についての計算値368; 実測値368.

## 【 1 1 2 9 】

化合物 2 1 4 B の一部 (0.331 g, 0.9 mmol) に、ジオキサン中の 4 N H C l を加え、反応物を、~ 1 時間または T L C が完全な脱保護を示すまで、撹拌した。減圧下で溶媒を除去して 2 1 4 C を得、これを即座に次の工程に使用した。

## 【 1 1 3 0 】

2 1 4 C の D M F (15mL) 溶液に、2 - アミノ - 5 - フルオロ安息香酸 (0.14 g, 0.9 mmol)、H B T U (0.409 g, 1.1 mmol)、及び T E A (506 mL, 3.6 mmol) を加え、混合物を R T で 3 0 分間撹拌した。L C / M S 分析は生成物の形成を示し、反応混合物に水を加えた。E t O A c で 2 回抽出して黄色のオイルを得、これを 0 . 5 m L の H C ( O E t )<sub>3</sub>、0 . 5 m L の 4 M H C l 溶液 (ジオキサン中)、および 1 m L の D M F と合わせた。次に、この混合物を M W 中、1 2 0 で 1 時間加熱した。この混合物の H P L C 精製により、2 1 4 を透明なガラス状固体 (150mg) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) d: 1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 3.22 - 3.41 (m, 2H) 5.87 (dd, J=9.60, 4.29 Hz, 1H) 7.65

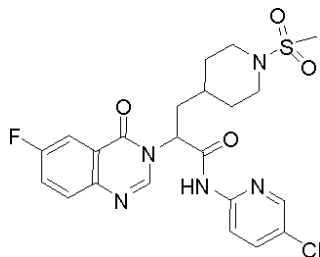
(td, J=8.65, 2.91 Hz, 1H) 7.76 - 7.82 (m, 2H) 7.87 (dd, J=8.46, 2.91 Hz, 1H) 8.09 (d, J=8.84 Hz, 1H) 8.24 (d, J=2.27 Hz, 1H) 8.45 (s, 1H). [M+H]  $C_{17}H_{11}ClF_4N_4O_2$  についての計算値415; 実測値415.

【 1 1 3 1 】

化合物 2 1 5 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 1 - ( メチルスルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ) プロパンアミド

【 1 1 3 2 】

【 化 2 9 9 】



10

【 1 1 3 3 】

化合物 2 1 4 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1.33 - 1.48 (m, 3H) 1.80 (d, J=12.13 Hz, 1H) 1.90 (d, J=10.86 Hz, 1H) 2.07 (td, J=9.47, 4.80 Hz, 1H) 2.20 (t, J=14.53 Hz, 1H) 2.45 - 2.60 (m, 2H) 2.69 (s, 3H) 3.73 (d, J=11.87 Hz, 2H) 5.81 (dd, J=9.85, 6.32 Hz, 0 H) 7.50 (td, J=8.46, 2.78 Hz, 0 H) 7.63 (dd, J=8.97, 2.65 Hz, 0 H) 7.73 (dd, J=8.97, 4.67 Hz, 0 H) 7.87 (dd, J=8.59, 2.78 Hz, 0 H) 8.07 (d, J=9.09 Hz, 0 H) 8.21 (d, J=2.27 Hz, 0 H) 8.31 (s, 1H). [M+H]  $C_{22}H_{23}ClFN_5O_4S$  についての計算値508; 実測値508.

20

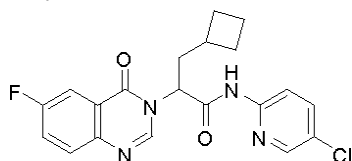
【 1 1 3 4 】

化合物 2 1 6 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 3 - シクロブチル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 1 1 3 5 】

【 化 3 0 0 】

30



【 1 1 3 6 】

化合物 2 1 4 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD): 1.61 - 1.74 (m, 1H) 1.75 - 1.98 (m, 5H) 2.26 - 2.40 (m, 3H) 7.64 (td, J=8.65, 2.91 Hz, 1H) 7.76 - 7.81 (m, 2H) 7.87 (dd, J=8.46, 2.91 Hz, 1H) 8.09 (d, J=9.09 Hz, 1H) 8.29 (d, J=2.02 Hz, 1H) 8.47 (s, 1H). [M+H]  $C_{20}H_{18}ClFN_4O_2$  についての計算値401; 実測値401.

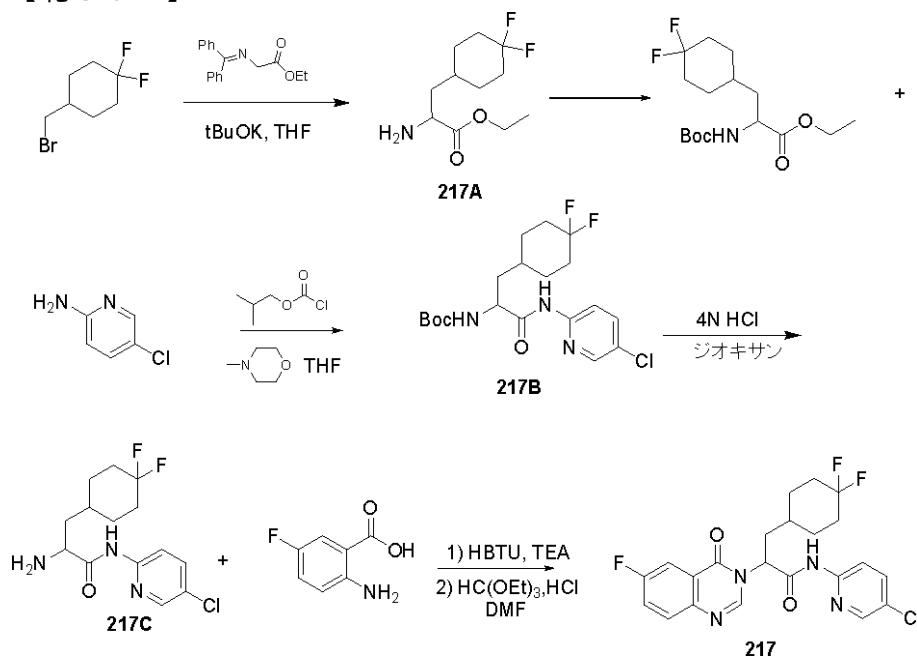
40

【 1 1 3 7 】

化合物 2 1 7 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロシクロヘキシル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 1 1 3 8 】

## 【化 3 0 1】



10

## 【 1 1 3 9】

上記スキームを参照し、エチル 2 - (ジフェニルメチレンアミノ) アセテート (1.4 g, 5.6 mmol) の乾燥 THF (15 ml) 溶液に、- 30 で  $\text{t-BuOK}$  (0.69 g, 6.16 mmol) を加え、オレンジ色の溶液を 0 で 1 時間撹拌した。この混合物に、4 - (プロモメチル) - 1, 1 - ジフルオロシクロヘキサン (1.1 g, 5.6 mmol) の溶液 (5 mL THF) を加え、反応物を一晩 RT に加温した。反応物を、 $\text{HCl}$  (1 mL) およびそれに続く  $\text{H}_2\text{O}$  (29 mL) の添加によってクエンチした。この混合物を RT で 2 時間撹拌し、溶媒を除去した。得られた粗残渣の HPLC 精製により、217A を黄色オイル (1.1 g) として得た。[M+H]  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_2$  についての計算値 236; 実測値 236。化合物 217A は、通常の文献条件を用いて Boc で保護した後、さらに同定した。得られた化合物エチル 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル) プロパノエートは、以下の  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, クロロホルム-d) : -1.28 (t,  $J=7.07$  Hz, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.47 - 1.58 (m, 3H) 1.58 - 1.83 (m, 4H) 1.94 (d,  $J=13.14$  Hz, 1H) 1.99 - 2.18 (m,  $J=13.20$ , 9.92, 6.76, 6.76, 3.54 Hz, 2H) 4.20 (qd,  $J=7.16$ , 1.52 Hz, 2H) 4.26 - 4.37 (m, 1H) 4.96 (d,  $J=8.59$  Hz, 1H) を有していた。[M+H]  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_4$  についての計算値 336; 実測値 336。

30

## 【 1 1 4 0】

アミノ酸 217A を用いたこと以外、化合物 214 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD): 1.28 - 1.43 (m, 4H) 1.57 - 1.68 (m, 1H) 1.73 - 1.85 (m, 1H) 1.85 - 2.02 (m, 7H) 2.06 - 2.20 (m, 1H) 2.20 - 2.31 (m, 0 H) 7.61 (td,  $J=8.72$ , 3.03 Hz, 1H) 7.75 (dt,  $J=9.09$ , 4.55 Hz, 2H) 7.86 (dd,  $J=8.59$ , 2.78 Hz, 1H) 8.07 (br. s., 0 H) 8.26 (br. s., 0 H) 8.53 (s, 0 H)。[M+H]  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$  についての計算値 465; 実測値 465。

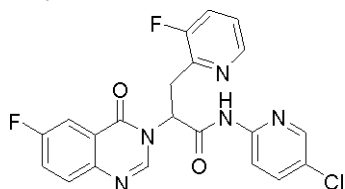
40

## 【 1 1 4 1】

化合物 218 : N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 2 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロパンアミド

## 【 1 1 4 2】

## 【化 3 0 2】



## 【 1 1 4 3】

化合物 2 1 4 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。必要なアミノ酸、メチル 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 3 - フルオロピリジン - 2 - イル ) プロパノエートは、3 0 C に関連する手順を用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD): 3.73 - 3.96 (m, 2H) 6.09 (dd, J=9.22, 5.94 Hz, 1H) 7.32 (ddd, J=8.53, 4.55, 4.36 Hz, 1H) 7.47 - 7.58 (m, 1H) 7.53 (ddd, J=9.66, 8.40, 1.39 Hz, 1H) 7.61 (td, J=8.65, 2.91 Hz, 1H) 7.73 (dd, J=8.84, 4.80 Hz, 1H) 7.80 (ddd, J=8.59, 5.94, 2.65 Hz, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.21 - 8.29 (m, 1H) 8.31 (td, J=4.80, 1.26 Hz, 1H) 8.43 (s, 1H). [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> についての計算値442; 実測値442.

10

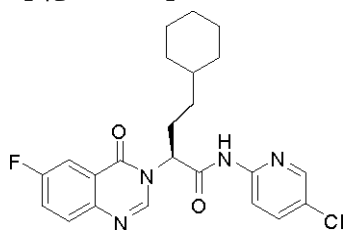
## 【 1 1 4 4】

化合物 2 1 9 : ( S ) - N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 4 - シクロヘキシル - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキシキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) ブタンアミド

## 【 1 1 4 5】

## 【化 3 0 3】

20



## 【 1 1 4 6】

化合物 2 1 4 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 0.82 - 0.96 (m, 2H) 1.12 - 1.36 (m, 6H) 1.59 - 1.76 (m, 4H) 2.02 - 2.16 (m, 1H) 2.33 - 2.48 (m, 1H) 5.61 (dd, J=9.09, 6.82 Hz, 1H) 7.50 - 7.60 (m, 1H) 7.80 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1H) 7.83 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1H) 8.00 (dd, J=8.34, 2.78 Hz, 1H) 8.22 (d, J=2.27 Hz, 1H) 8.29 (d, J=9.09 Hz, 1H) 8.46 (s, 1H). [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> についての計算値443; 実測値443.

30

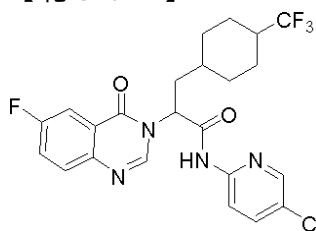
## 【 1 1 4 7】

化合物 2 2 0 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキシキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) シクロヘキシル ) プロパンアミド

## 【 1 1 4 8】

## 【化 3 0 4】

40



## 【 1 1 4 9】

化合物 2 1 4 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) - : 0.83 - 1.02 (m, 1H) 1.04 - 1.43 (m, 2H) 1.45 - 1.83 (m, 6H) 1.97 - 2.31 (m, 2H) 2.35 - 2.51 (m, 1H) 5.84 - 6.02 (m, 1H) 7.60 - 7.70 (m, 1H) 7.74 - 7.83 (m, 1H) 7.84 - 7.93 (m, 1H) 8.11 (br. s., 1H) 8.31 (br. s., 1H) 8.35 (s,

50

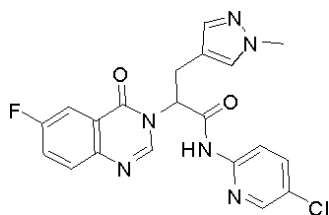
1H) 8.50 (d, 1H). [M+H]  $C_{23}H_{21}ClF_4N_4O_2$  についての計算値497; 実測値497.

【 1 1 5 0 】

化合物 2 2 1 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) プロパンアミド

【 1 1 5 1 】

【 化 3 0 5 】



10

【 1 1 5 2 】

化合物 2 1 4 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。必要なアミノ酸、エチル 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) プロパノエートは、30℃に関連する手順を用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) : 3.35 - 3.55 (m, 2H) 3.75 (s, 3H) 5.91 (dd, J=10.23, 5.94 Hz, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.62 (td, J=8.65, 2.91 Hz, 1H) 7.74 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1H) 7.77 - 7.87 (m, 2H) 8.13 (d, J=1.26 Hz, 1H) 8.29 (br. s., 1H) 8.47 (s, 1H). [M+H]  $C_{20}H_{16}ClFN_6O_2$  についての計算値427; 実測値427.

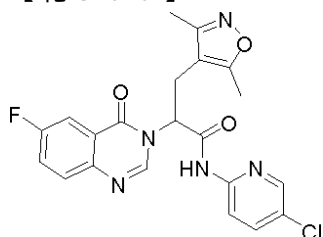
20

【 1 1 5 3 】

化合物 2 2 2 : N - ( 5 - クロロピリジン - 2 - イル ) - 3 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) プロパンアミド

【 1 1 5 4 】

【 化 3 0 6 】



30

【 1 1 5 5 】

化合物 2 1 4 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。必要なアミノ酸、エチル 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) プロパノエートは、30℃に関連する手順を用いて合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 2.30 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.98 (dd, J=14.53, 6.69 Hz, 1H) 3.44 (dd, J=14.53, 8.97 Hz, 1H) 5.67 (t, 1H) 7.53 (td, J=8.53, 2.91 Hz, 1H) 7.68 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1H) 7.76 (dd, J=9.09, 4.80 Hz, 1H) 7.93 (dd, J=8.34, 2.78 Hz, 1H) 8.12 (d, J=9.09 Hz, 1H) 8.21 (br. s., 1H) 8.29 (s, 1H). [M+H]  $C_{21}H_{17}ClFN_5O_3$  についての計算値442; 実測値442.

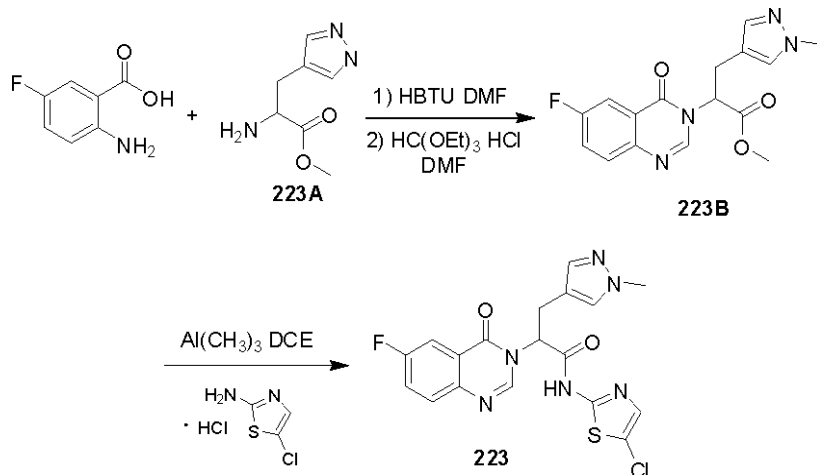
40

【 1 1 5 6 】

化合物 2 2 3 : N - ( 5 - クロロチアゾール - 2 - イル ) - 2 - ( 6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 ( 4 H ) - イル ) - 3 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) プロパンアミド

【 1 1 5 7 】

## 【化 3 0 7】



10

## 【 1 1 5 8】

上記スキームを参照し、223A (2.0 g, 10.9 mmol) の DMF (40 ml) 溶液に 2 - アミノ - 5 - フルオロ安息香酸 (1.7 g, 10.9 mmol)、HBTU (4.1 g, 10.9 mmol)、および TEA (3.1 mL, 21.8 mmol) を加え、反応混合物を RT で一晩攪拌した。引き続き、真空下で DMF を除去し、残渣を EtOAc と H<sub>2</sub>O とに分けた。水層を追加の EtOAc で抽出し、有機分を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。この粗残渣を HPLC を用いて精製し、メチル 2 - (2 - アミノ - 5 - フルオロベンズアミド) - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) プロパノエートをガム (1.0 g) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) : 2.87 - 2.99 (m, 1H) 3.03 - 3.18 (m, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.78 (s, 3H) 4.71 (dd, J=9.09, 5.31 Hz, 1H) 7.01 (dd, J=8.97, 4.67 Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.97, 7.83, 2.91 Hz, 1H) 7.32 (s, 1H) 7.36 (dd, J=9.35, 2.78 Hz, 1H) 7.44 (s, 1H). )

[M+H] C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 321; 実測値 321.

20

## 【 1 1 5 9】

この物質を DMF (4mL) に溶解し、これに 1.0 mL の HC(OEt)<sub>3</sub> と 0.5 mL の 4M HCl 溶液 (ジオキサン中) を加え、混合物を MW 中、120 °C で 1 時間加熱した。溶媒の除去および粗残渣の HPLC 精製により、223B を黄色ガム (668mg) として得た。[M+H] C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> についての計算値 331; 実測値 331.

30

## 【 1 1 6 0】

セブタムでキャップしたフラスコ中、N<sub>2</sub> 下、冷却した DCE 溶液 (-10 °C, 3 mL) に、Al(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> の 1M DCM 溶液 (3.2 mL) を導入した。この混合物に、5 - クロロチアゾール - 2 - アミンを塩酸塩 (0.275 g, 1.6 mmol) として加え、溶液を 40 分間にわたって rt に加温した。次に、得られた溶液を 223B (0.530 g, 1.6 mmol) を含むマイクロ波バイアルに移し、反応混合物を 100 °C に 1 時間加熱した。混合物を冷却し、1N HCl でクエンチし、DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、223 を白色固体 (106 mg) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 3.29 (d, J=9.60 Hz, 1H) 3.48 (dd, J=15.03, 6.44 Hz, 1H) 3.94 (br. s., 3H) 5.87 (dd, J=9.22, 6.95 Hz, 1H) 7.14 - 7.23 (m, 1H) 7.30 (s, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.45 - 7.60 (m, 1H) 7.74 (dd, J=8.84, 4.80 Hz, 1H) 7.80 - 7.93 (m, 1H) 8.36 (s, 1H). )

[M+H] C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S についての計算値 433; 実測値 433.

40

## 【 1 1 6 1】

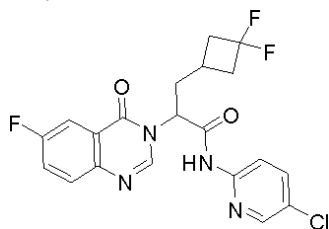
化合物 224 : N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (3,3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - (6 - フルオロ - 4 - オキソキナゾリン - 3 (4H) - イル) プロパンアミド

## 【 1 1 6 2】

50



## 【化 3 0 8】



## 【 1 1 6 3】

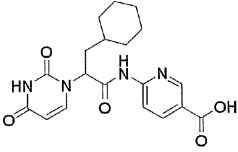
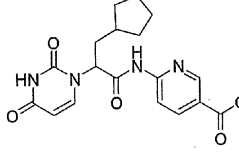
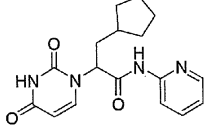
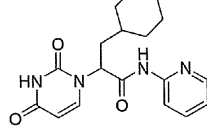
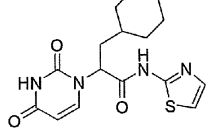
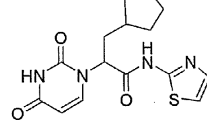
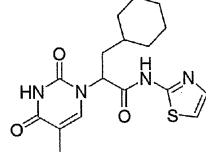
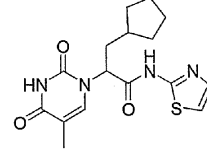
化合物 2 1 7 に関連して記載した方法に従って、表題化合物を合成した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) : 2.04 - 2.32 (m, 2H) 2.36 - 2.54 (m, 3H) 2.54 - 2.70 (m, 2H) 5.77 (t, J=7.96 Hz, 1H) 7.65 (td, J=8.59, 3.03 Hz, 1H) 7.79 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 2H) 7.89 (dd, J=8.59, 3.03 Hz, 1H) 8.11 (d, J=8.59 Hz, 1H) 8.31 (d, J=2.53 Hz, 1H) 8.50 (s, 1H). [M+H] C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> についての計算値437; 実測値437.

## 【 1 1 6 4】

上述に加え、上記反応スキームおよびその変形を用いて以下のものを調製することができる。

## 【 1 1 6 5】

【表 2】

 <p>6-(3-シクロヘキシル-2-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-ピリミジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)ニコチン酸</p>	 <p>6-(3-シクロペンチル-2-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-ピリミジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)ニコチン酸</p>
 <p>3-シクロペンチル-2-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-ピリミジン-1(2H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド</p>	 <p>3-シクロヘキシル-2-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-ピリミジン-1(2H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド</p>
 <p>3-シクロヘキシル-2-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-ピリミジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>	 <p>3-シクロペンチル-2-(2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-ピリミジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>
 <p>3-シクロヘキシル-2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>	 <p>3-シクロペンチル-2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>

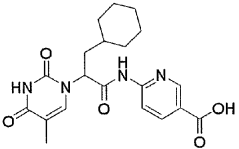
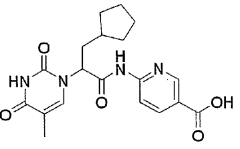
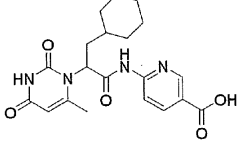
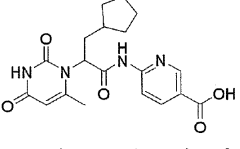
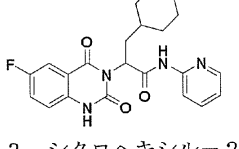
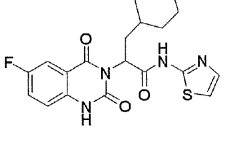
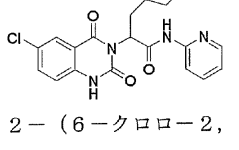
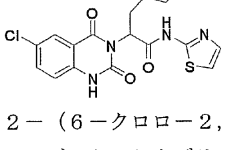
10

20

30

【 1 1 6 6 】

【表 3】

 <p>6-(3-シクロヘキシル-2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-ニコチン酸</p>	 <p>6-(3-シクロペンチル-2-(5-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-ニコチン酸</p>
 <p>6-(3-シクロヘキシル-2-(6-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-ニコチン酸</p>	 <p>6-(3-シクロペンチル-2-(6-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)プロパンアミド)-ニコチン酸</p>
 <p>3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)-プロパンアミド</p>	 <p>3-シクロヘキシル-2-(6-フルオロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-プロパンアミド</p>
 <p>2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(ピリジン-2-イル)-プロパンアミド</p>	 <p>2-(6-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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>

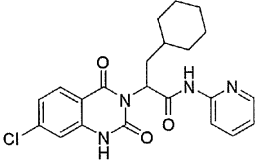
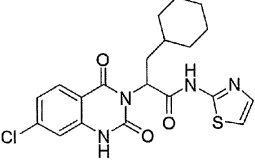
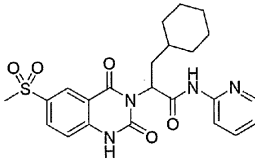
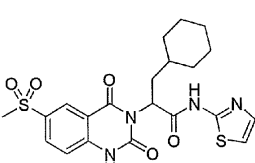
10

20

30

【 1 1 6 7 】

【表 4】

 <p>2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-3-シクロヘキシル-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド</p>	 <p>2-(7-クロロ-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-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>
 <p>3-シクロヘキシル-2-(6-(メチルスルホニル)-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)プロパンアミド</p>	 <p>3-シクロヘキシル-2-(6-(メチルスルホニル)-2,4-ジオキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)プロパンアミド</p>

10

20

## 【1168】

## 生物学的試験

グルコキナーゼ活性剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボまたは細胞株でアッセイされる。酵素グルコキナーゼ活性アッセイを以下に提供する。

## 【1169】

精製したグルコキナーゼは、以下のようにして得ることができる。ヒト型酵素の完全長配列の残基12～465をエンコードするDNAを、PCRによって増幅し、pFLAG-CTC(Sigma)のHINDIIIおよびEcoRI部位にクローニングすることができる。配列番号1は、グルコキナーゼの残基12～465に相当する。

30

## 【1170】

組み換えグルコキナーゼタンパク質の発現は、LB培地中、(pFLAG-CTC)プラスミドを組み込んでいるDH10b-T1rE.coli細胞の形質転換および増殖によって行うことができる。タンパク質発現は、この系において、培養培地へのIPTGの添加によって誘導することができる。

## 【1171】

組み換えタンパク質は、Sephacrose Q Fast Flow樹脂(Pharmacia)の通過によって細胞抽出物から単離することができる。この部分精製GK抽出物は、次いでPoros HQ10(Applied Biosystems)の第2の通過によって更に精製してもよい。GKの純度は変性SDS-PAGEゲルで決定され得る。精製したGKは、次いで最終濃度20.0mg/mlに濃縮され得る。液体窒素中での瞬間冷凍後、タンパク質は25mM TRIS-HCl pH7.6、50mM NaCl、および0.5mM TCEPを含有する緩衝液中、-78℃で保存することができる。

40

## 【1172】

当業者が容易に理解する通り、他の多様な発現系及び宿主もまた、グルコキナーゼの発現に適することに留意すべきである。

## 【1173】

GKに対する化合物の活性化特性は、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することができる：25mM HEPES pH7.2、25mM

50

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消費量は、同体積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 Kinase Glo Luminescent Kinase Assay kit）を加えることによって、定量的に決定することができる。発光強度は、LJL Biosystems社製 Analyst HTを用いることによって測定することができる。

【1174】

アッセイ反応は、以下のようにして開始することができる：プレートの各ウェルに4 μlの基質混合物（12.5 μM ATPおよび12.5 mM グルコース）を加え、次いで10% DMSOを含有する2 μlの活性剤（各活性剤につき11データポイントのための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ることができる。次いで、反応混合物を室温で60分間インキュベートし、10 μLのルシフェラーゼ試薬を加えることによってクエンチおよび発現させることができる。得られた反応混合物の発光強度は、室温で10分間のインキュベーション後、測定することができる。発光強度は、LJL Biosystems社製 Analyst HTを用いて測定することができる。

10

【1175】

pK<sub>act</sub> 値および%ACT<sub>max</sub> 値は、化合物濃度および発光強度を基準の阻害/活性化の式へ非線形曲線フィッティングすることによって計算することができる。K<sub>act</sub> は、飽和活性剤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。%ACT<sub>max</sub> は、化合物の飽和濃度での、GK酵素活性の計算された最大増加率を表す。本発明の選ばれた化合物のpK<sub>act</sub> 値および%ACT<sub>max</sub> 値を表1に示す。

20

【1176】

## 【表 5】

表 1 : GK に対する例示された化合物の  $pK_{act}$  値および  $\%ACT_{max}$  値

実施例	$pK_{act}$
35	6.1 - 6.3
36	$\leq 5.7$
38	$\leq 5.7$
39	$\leq 5.7$
47	5.8 - 6.0
50	$\leq 5.7$
55	6.1 - 6.3
56	5.8 - 6.0
57	$\leq 5.7$
59	5.8 - 6.0
60	$\leq 5.7$
61	$\leq 5.7$
64	$\leq 5.7$
65	$\leq 5.7$
70	$\leq 5.7$
71	5.8 - 6.0
72	6.1 - 6.3
74	5.8 - 6.0
75	6.1 - 6.3
76	$\leq 5.7$
77	5.8 - 6.0
79	6.1 - 6.3
80	$\geq 6.4$
81	$\geq 6.4$
83	$\geq 6.4$
84	6.1 - 6.3
90	6.1 - 6.3
91	$\geq 6.4$
92	6.1 - 6.3
93	6.1 - 6.3
102	5.8 - 6.0
104	6.1 - 6.3
105	5.8 - 6.0
110	$\leq 5.7$
118	6.1 - 6.3
119	$\leq 5.7$
131	$\leq 5.7$
139	$\leq 5.7$
142	$\leq 5.7$
158	6.1 - 6.3
159	$\leq 5.7$
160	5.8 - 6.0

10

20

30

【 1 1 7 7 】

【表 6】

実施例	pK <sub>ac</sub>
166	≤ 5.7
167	6.1 - 6.3
168	6.1 - 6.3
169	≥ 6.4
170	≥ 6.4
171	≥ 6.4
172	6.1 - 6.3
173	6.1 - 6.3
175	≥ 6.4
176	5.8 - 6.0
177	6.1 - 6.3
178	5.8 - 6.0
179	6.1 - 6.3
180	≤ 5.7
181	≤ 5.7
182	5.8 - 6.0
184	5.8 - 6.0
192	≤ 5.7
193	≤ 5.7
195	6.1 - 6.3
203	5.8 - 6.0
205	5.8 - 6.0
207	5.8 - 6.0
209	5.8 - 6.0
210	5.8 - 6.0
211	≥ 6.4

10

20

## 【 1 1 7 8 】

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、様々な改変及び変形がなされうことは、当業者には明らかであろう。従って、本発明の改変および変形が添付の特許請求の範囲およびその等価物の範囲内に入るのであれば、本発明はそれらを包含することが意図される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 1 1 7 9 】

【図 1】図 1 は、本出願の配列番号 1 を示す。

30

【図 1】

【配列番号 1】

MEIMALTIVVQILAEFOLQEEDLKKVHBRMQEIMHGFRTFTHFRASVKMLPYVVRSTPR  
GSEVGDFLSLDGGTNRVMLVKVGEKEGQNSVKYKIQMYSIPKDAHTGTAEMLFDYIS  
POTISDFLDKHQMKHKKLLPLGFTFSFPVRHEDIDKGILLNWTCKCKASGAEGNNVVGLLKD  
AIKRRGDFENDVVAHVNDZVATMISCYVEDHQCRVGMTVGTGCNACYMEEMQNVLEGD  
EGHMCVNTWGAFGDSGLDEFLLEYDRLVCSSANFGQLYKLIIGKYMGEELVRLVLL  
RLVDEMLLFHCEASEQLRTPGAPETRFVSQVRSPFGDRKQIYNTISTATGRSTTCDIV  
BRACFSVSTRAAHMCSAGLAGVLNMMHKSRSZLVNRIQVGVDSVYKLIIPSPKERPIASV  
RRUTPSCEITPIESEEGSGRGAAALVSAVACKACMLGQ

【配列表】

0005302012000001.app



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 409/14
C 0 7 D 413/12	(2006.01)	C 0 7 D 413/12
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 5/50	(2006.01)	A 6 1 P 5/50
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 15/08	(2006.01)	A 6 1 P 15/08

- (72)発明者 フェン、ジュン  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 0 0 9、カールズバッド、コート ヨランダ 3 5 3 6
- (72)発明者 グントゥパッリ、プラスナ  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、オレアンダー ウェイ 6 3 2 3
- (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 9 2 0 2 5、エスコンディード、キャニオン ロード 2 6 2 0
- (72)発明者 カルドー、ステファン、ダヴリュ .  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、デル マル メサ ロード 4 8 8 7
- (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 9 2 1 2 8、サン ディエゴ、サマーブリーズ ウェイ 1 4 8 4 2
- (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 9 2 1 2 9、サン ディエゴ、マニックス コート 7 3 8 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 9 2 1 1 7、サン ディエゴ、クレアモント メサ ブールヴァード 5 1 1 0、ナンバー 1 0 6
- (72)発明者 ウォルガスト、ビヴァリー  
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、ヨルダン リッジ コート 1 2 7 6 1

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 5 / 0 9 5 3 6 0 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 6 8 0 6 ( W O , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 6 1 4 8 ( W O , A 1 )  
米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 5 3 9 4 8 ( U S , A 1 )  
国際公開第 2 0 0 3 / 0 5 3 9 5 8 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 0 5 - 5 0 2 6 2 4 ( J P , A )

特表2004-501146(JP,A)  
国際公開第97/011941(WO,A1)  
特開平08-311026(JP,A)  
特表平10-510539(JP,A)  
特開2004-043429(JP,A)  
特表2004-522786(JP,A)  
特表2004-521095(JP,A)  
特表2003-531905(JP,A)  
国際公開第2004/072066(WO,A1)

Das,S.K. et al ,Synthetic studies of cis-4-Amino-L-proline derivatives as novel lipid lowering agents ,Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters , 2002年 ,Vol.12, No.24 , p.3579-3581

Mirek,J. et al ,Synthesis and pharmacological screening of some N-carboxymethylbarbituric acid derivatives. I ,Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy , 1978年 ,Vol.30, No.5 , p.685-693

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 239 / , 401 / , 403 / , 405 / , 409 / ,  
413 / , 417 /  
REGISTRY/CAPLUS(STN)