

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-520825

(P2009-520825A)

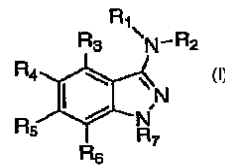
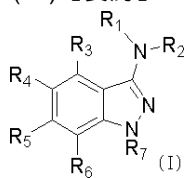
(43) 公表日 平成21年5月28日 (2009.5.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427 Z N A	4 C O 7 6
A61P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 C O 8 6
A61P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A61P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 144 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-547525 (P2008-547525)	(71) 出願人	000002934
(86) (22) 出願日	平成18年12月19日 (2006.12.19)		武田薬品工業株式会社
(85) 翻訳文提出日	平成20年8月12日 (2008.8.12)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/048714	(71) 出願人	504344266
(87) 国際公開番号	W02007/075847		タケダ サン ディエゴ インコーポレイ
(87) 国際公開日	平成19年7月5日 (2007.7.5)		テッド
(31) 優先権主張番号	60/752, 750		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
(32) 優先日	平成17年12月20日 (2005.12.20)		121 サン ディエゴ サイエンス セ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ンター ドライブ 10410
		(74) 代理人	100080791
			弁理士 高島 一
		(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 92
			009、カールズバッド、コート ヨラン
			ダ 3536
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 グルコキナーゼ活性剤

(57) 【要約】



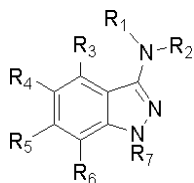
(式中、各記号は本明細書で定義した通りである) からなる群から選択される化合物を含む、グルコキナーゼとの使用のための、化合物、医薬組成物、キットおよび方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

【化 1】



(式中、

R_1 は水素または生体内で水素に変換可能な置換基であり；

R_2 は置換または非置換のヘテロ (C_{2-10}) アリールであり；

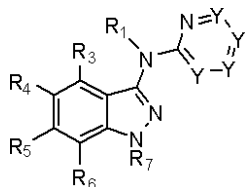
R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アザ (C_{1-10}) 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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R_7 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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の環を形成する)

を含む化合物、あるいはその多形体、水和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩またはプロドラッグ。

【請求項 2】

【化 2】



(式中、

各 Y は、C R₈ および N からなる群から独立して選択され；かつ

R₈ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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つの R₈ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)

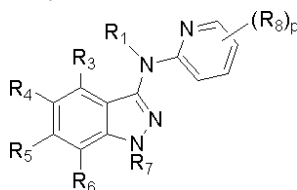
10

20

を含む、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

【化 3】



(式中、

p は 0、1、2、3 および 4 からなる群から選択され；かつ

R₈ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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つの R₈ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)

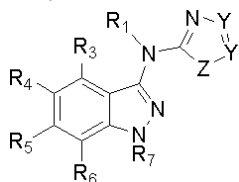
40

を含む、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

50

【化 4】



(式中、

各 Y は、C R₉ および N からなる群から独立して選択され；Z は、C R₁₀ R₁₁、N R₁₂、S および O からなる群から選択され；

各 R₉ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から独立して選択され；

R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ置換または非置換の、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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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；かつ

R₁₂ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) ア

10

20

30

40

50

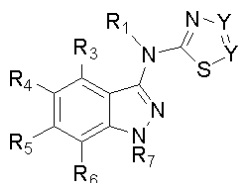
リール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され、

あるいはR₉、R₁₀、R₁₁およびR₁₂のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

を含む、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

【化5】



10

(式中、

各Yは、CR₉およびNからなる群から独立して選択され；かつ

各R₉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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) 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、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃) アルキル、スルホニル(C₁₋₃) アルキル、スルフィニル(C₁₋₃) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₂₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄₋₁₂) 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つのR₉は一緒になって置換または非置換の環を形成する)

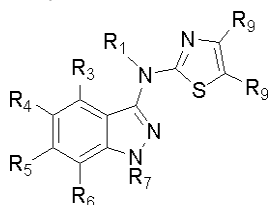
20

を含む、請求項1記載の化合物。

30

【請求項6】

【化6】



(式中、

各R₉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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) 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、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃) アルキル、スルホニル(C₁₋₃) アルキル、スルフィニル(C₁₋₃) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロ

40

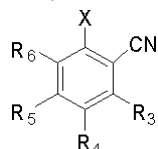
50

アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₂ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 1₂) 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つのR₉は一緒になって置換または非置換の環を形成する)を含む、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

式

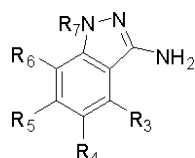
【化7】



10

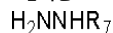
を含む化合物を、式

【化8】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下で、式

【化9】

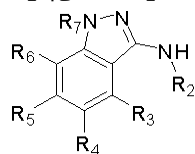


20

を含む化合物と反応させる工程；および

第一の反応生成物を、式

【化10】



を含む生成物を形成する条件下で、式

【化11】



30

を含む化合物と反応させる工程を含む方法：

(式中、

Xは、F、Br、ClおよびIからなる群から選択され；

R₂は、置換または非置換のヘテロ(C₂ - 1₀) アリールであり；

R₃、R₄、R₅およびR₆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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 1₀) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₂ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは

40

50

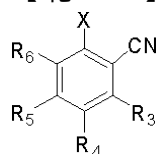
一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R₇ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ(C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 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 R₇ および R₆ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【請求項 8】

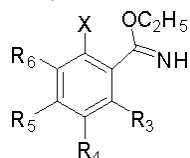
式

【化 1 2】



を含む化合物を、式

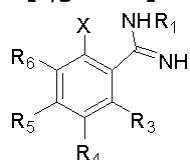
【化 1 3】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下でアルコールと反応させる工程；

第一の反応生成物を、式

【化 1 4】



を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、式

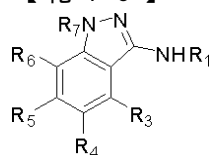
【化 1 5】



を含む化合物と反応させる工程；

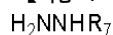
第二の反応生成物を、式

【化 1 6】



を含む第三の反応生成物を形成する条件下で、式

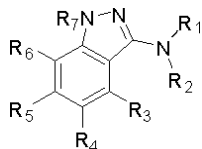
【化 1 7】



を含む化合物と反応させる工程；および

第三の反応生成物を、式

【化 18】



を含む生成物を形成する条件下で、式

【化 19】

X-R₂

を含む化合物と反応させる工程を含む方法：

10

(式中、

各 X は、F、Br、Cl および I からなる群から独立して選択され；

R₁ は、水素または生体内で水素に変換可能な置換基であり；

R₂ は、置換または非置換のヘテロ (C₂ - 10) アリールであり；

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

20

30

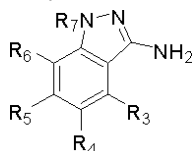
R₇ は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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 R₇ および R₆ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

40

【請求項 9】

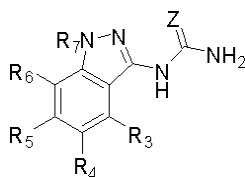
式

【化 2 0】



を含む化合物を、式

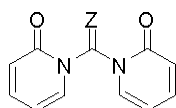
【化 2 1】



10

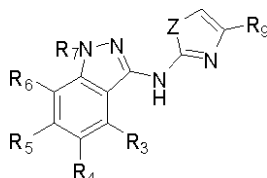
を含む第一の反応生成物を形成する条件下で、式

【化 2 2】



を含む化合物と反応させる工程；および
第一の反応生成物を、式

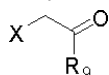
【化 2 3】



20

を含む生成物を形成する条件下で、式

【化 2 4】



を含む化合物と反応させる工程を含む方法；

30

(式中、

Xは、F、Br、ClおよびIからなる群から選択され；

Zは、CR₁₀R₁₁、NR₁₂、SおよびOからなる群から選択され；

R₃、R₄、R₅およびR₆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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)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、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₂₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C₄₋₁₂)ビス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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；

40

R₇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

50

10

20

30

40

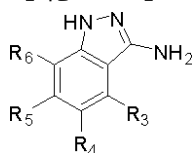
50

2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択される)。

【請求項 10】

式

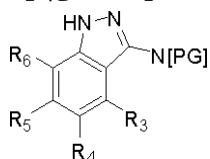
【化 2 5】



10

を含む化合物を、式

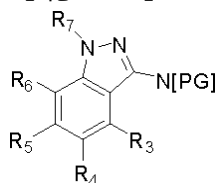
【化 2 6】



20

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；
第一の反応生成物を、式

【化 2 7】



を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、式

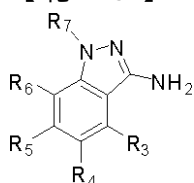
【化 2 8】

X-R₇

30

を含む化合物と反応させる工程；
第二の反応生成物を、式

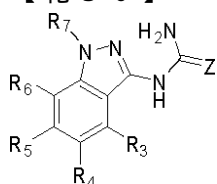
【化 2 9】



を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；
第三の反応生成物を、式

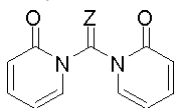
40

【化 3 0】



を含む第四の反応生成物を形成する条件下で、式

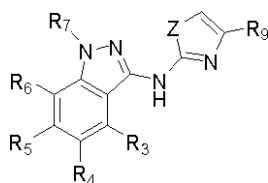
【化 3 1】



を含む化合物と反応させる工程；および

第四の反応生成物を、式

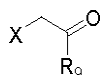
【化 3 2】



10

を含む生成物を形成する条件下で、式

【化 3 3】



を含む化合物と反応させる工程を含む方法：

(式中、

各 X は、F、Br、Cl および I からなる群から独立して選択され；

Z は、 CR_{10} 、 NR_{12} 、S および O からなる群から選択され；

20

P G は保護基であり；

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；

30

R_7 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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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

40

50

らなる群から選択されるか、あるいは R_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の環を形成し；

各 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、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、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、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、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、アザ (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、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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独立して選択され；

R_{10} および R_{11} は、それぞれ置換または非置換の、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、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、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、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、アザ (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、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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それぞれ独立して選択され；かつ

R_{12} 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、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、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、アザ (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、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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)。

【請求項 11】

式

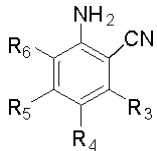
10

20

30

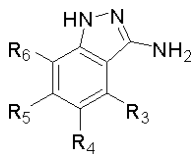
40

【化 3 4】



を含む化合物を、式

【化 3 5】

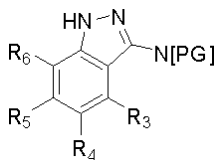


10

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

第一の反応生成物を、式

【化 3 6】

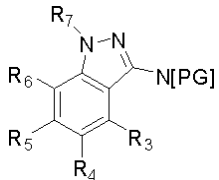


を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

第二の反応生成物を、式

20

【化 3 7】



を含む第三の反応生成物を形成する条件下で、式

【化 3 8】

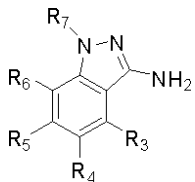


を含む化合物と反応させる工程；

第三の反応生成物を、式

30

【化 3 9】

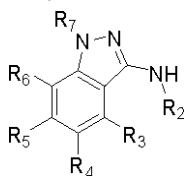


を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

第四の反応生成物を、式

40

【化 4 0】



を含む生成物を形成する条件下で、式

【化 4 1】



を含む化合物と反応させる工程を含む方法；

50

(式中、

各 X は、F、Br、Cl および I からなる群から独立して選択され；

PG は保護基であり；

R₂ は、置換または非置換のヘテロ(C₂ - 10)アリールであり；

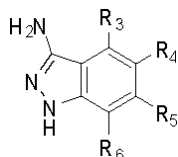
R₃、R₄、R₅ および R₆ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アザ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスシクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₂ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 12)ビス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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R₇ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アザ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスシクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₂ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 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 R₇ および R₆ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【請求項 12】

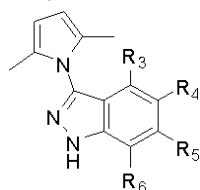
式

【化 42】



を含む化合物を、式

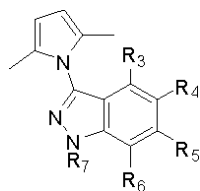
【化 43】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下で 2, 5 - ヘキサンジオンと反応させる工程；

第一の反応生成物を、式

【化 4 4】



を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、式

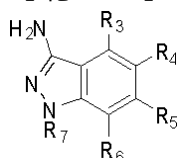
【化 4 5】

X-R₇

を含む化合物と反応させる工程；および

第二の反応生成物を、式

【化 4 6】



を含む生成物を形成する条件下で処理する工程を含む方法：

(式中、

X は、F、Br、Cl および I からなる群から選択され；

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10) 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、(C₁-10) アルキル、ハロ(C₁-10) アルキル、カルボニル(C₁-3) アルキル、チオカルボニル(C₁-3) アルキル、スルホニル(C₁-3) アルキル、スルフィニル(C₁-3) アルキル、アザ(C₁-10) アルキル、イミノ(C₁-3) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-12) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、アリール(C₁-10) アルキル、ヘテロアリール(C₁-5) アルキル、(C₉-12) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-12) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12) シクロアルキル、(C₉-12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12) ビシクロアルキル、(C₄-12) アリール、ヘテロ(C₂-10) アリール、(C₉-12) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12) 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R₇ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁-10) 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、(C₁-10) アルキル、ハロ(C₁-10) アルキル、カルボニル(C₁-3) アルキル、チオカルボニル(C₁-3) アルキル、スルホニル(C₁-3) アルキル、スルフィニル(C₁-3) アルキル、アザ(C₁-10) アルキル、イミノ(C₁-3) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-12) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、アリール(C₁-10) アルキル、ヘテロアリール(C₁-5) アルキル、(C₉-12) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-12) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12) シクロアルキル、(C₉-12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12) ビシクロアルキル、(C₄-12) アリール、ヘテロ(C₂-10) アリール、(C₉-12) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12) 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 R₇ および R₆ は一緒になって置換または非置換の

10

20

30

40

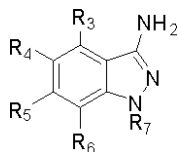
50

環を形成する)。

【請求項 13】

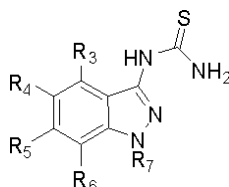
式

【化 47】



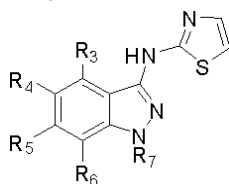
を含む化合物を、式

【化 48】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下で NH_4SCN と反応させる工程；および
第一の反応生成物を、式

【化 49】



を含む生成物を形成する条件下で処理する工程を含む方法：

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリーール、ヘテロ (C_{2-10}) 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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

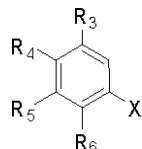
R_7 は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) 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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【請求項 14】

式

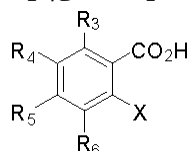
【化 50】



10

を含む化合物を、式

【化 51】

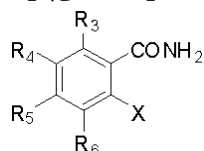


を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

20

第一の反応生成物を、式

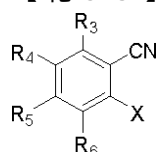
【化 52】



を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

第二の反応生成物を、式

【化 53】



30

を含む生成物を形成する条件下で 2, 4, 6 - トリクロロ - 1, 3, 5 - トリアジンと反応させる工程を含む方法；

(式中、

X は、 F 、 Br 、 Cl および I からなる群から選択され；かつ

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) アリール、(C_9

40

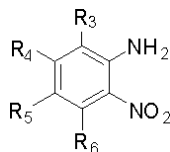
50

- 1 2) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 1 2) 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【請求項 1 5】

式

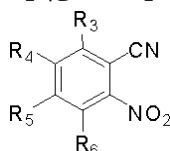
【化 5 4】



10

を含む化合物を、式

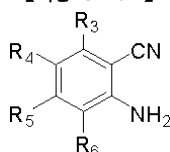
【化 5 5】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

第一の反応生成物を、式

【化 5 6】



20

を含む生成物を形成する条件下で処理する工程を含む方法：

(式中、

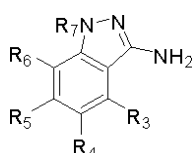
R₃、R₄、R₅ および R₆ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C₁ - 1 0) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 1 0) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₂ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 1 2) 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

30

40

【請求項 1 6】

【化 5 7】



(式中、

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、アルコキシ、アリールオキシ、

50

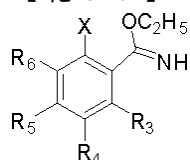
ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アザ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₂ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 12)ビス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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R₇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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アザ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₂ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 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R₇およびR₆は一緒になって置換または非置換の環を形成する)

を含む化合物。

【請求項17】

【化58】



(式中、

Xは、F、Br、ClおよびIからなる群から選択され；かつ

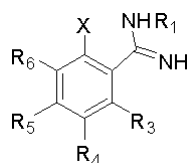
R₃、R₄、R₅およびR₆は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アザ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₂ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 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R₇およびR₆は一緒になって置換または非置換の環を形成する)

）ビスクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₂ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

を含む化合物。

【請求項 18】

【化 59】



10

(式中、

X は、F、Br、Cl および I からなる群から選択され；

R₁ は、水素または生体内で水素に変換可能な置換基であり；かつ

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 1₀) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₂ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

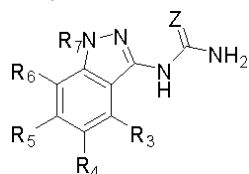
20

30

を含む化合物。

【請求項 19】

【化 60】



(式中、

Z は、C₁ - 1₀ R₁、NR₁、S および O からなる群から選択され；

40

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 1₀) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂)

50

$1,2$) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、($C_{3-1,2}$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) シクロアルキル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) ビシクロアルキル、($C_{4-1,2}$) アリアル、ヘテロ ($C_{2-1,0}$) アリアル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアリアルおよびヘテロ ($C_{4-1,2}$) ビシクロアリア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 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；

R_7 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、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、($C_{1-1,0}$) 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、($C_{1-1,0}$) アルキル、ハロ ($C_{1-1,0}$) 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、アザ ($C_{1-1,0}$) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、($C_{3-1,2}$) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリアル ($C_{1-1,0}$) アルキル、ヘテロアリアル (C_{1-5}) アルキル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ ($C_{8-1,2}$) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、($C_{3-1,2}$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) ビシクロアルキル、($C_{4-1,2}$) アリアル、ヘテロ ($C_{2-1,0}$) アリアル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアリアルおよびヘテロ ($C_{4-1,2}$) ビシクロアリアルからなる群から選択されるか、あるいは R_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の環を形成し；

$R_{1,0}$ および $R_{1,1}$ は、それぞれ置換または非置換の、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、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、($C_{1-1,0}$) 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、($C_{1-1,0}$) アルキル、ハロ ($C_{1-1,0}$) 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、アザ ($C_{1-1,0}$) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、($C_{3-1,2}$) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリアル ($C_{1-1,0}$) アルキル、ヘテロアリアル (C_{1-5}) アルキル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ ($C_{8-1,2}$) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、($C_{3-1,2}$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) シクロアルキル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) ビシクロアルキル、($C_{4-1,2}$) アリアル、ヘテロ ($C_{2-1,0}$) アリアル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアリアルおよびヘテロ ($C_{4-1,2}$) ビシクロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択され；かつ

$R_{1,2}$ 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、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、($C_{1-1,0}$) 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、($C_{1-1,0}$) アルキル、ハロ ($C_{1-1,0}$) 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、アザ ($C_{1-1,0}$) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、($C_{3-1,2}$) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリアル ($C_{1-1,0}$) アルキル、ヘテロアリアル (C_{1-5}) アルキル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ ($C_{8-1,2}$) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、($C_{3-1,2}$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_{3-1,2}$) ビシクロアルキル、($C_{4-1,2}$) アリアル、ヘテロ ($C_{2-1,0}$) アリアル、($C_{9-1,2}$) ビシクロアリアルおよびヘテロ ($C_{4-1,2}$) ビシクロアリアルからなる群から選択される)

10

20

30

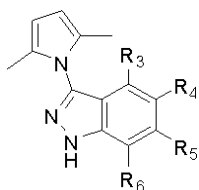
40

50

を含む化合物。

【請求項 20】

【化 6 1】



(式中、

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)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、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アザ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₂-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12)ビス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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

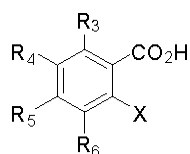
10

20

を含む化合物。

【請求項 21】

【化 6 2】



(式中、

X は、F、Br、Cl および I からなる群から選択され；かつ

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)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、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アザ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₂-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12)ビス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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

30

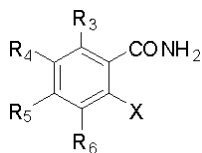
40

50

を含む化合物。

【請求項 2 2】

【化 6 3】



(式中、

X は、F、Br、Cl および I からなる群から選択され；かつ

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10) 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、(C₁-10) アルキル、ハロ(C₁-10) アルキル、カルボニル(C₁-3) アルキル、チオカルボニル(C₁-3) アルキル、スルホニル(C₁-3) アルキル、スルフィニル(C₁-3) アルキル、アザ(C₁-10) アルキル、イミノ(C₁-3) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-12) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、アリール(C₁-10) アルキル、ヘテロアリール(C₁-5) アルキル、(C₉-12) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-12) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12) シクロアルキル、(C₉-12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12) ビシクロアルキル、(C₄-12) アリール、ヘテロ(C₂-10) アリール、(C₉-12) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12) 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

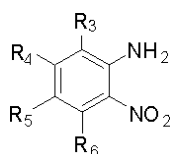
10

20

を含む化合物。

【請求項 2 3】

【化 6 4】



(式中、

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10) 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、(C₁-10) アルキル、ハロ(C₁-10) アルキル、カルボニル(C₁-3) アルキル、チオカルボニル(C₁-3) アルキル、スルホニル(C₁-3) アルキル、スルフィニル(C₁-3) アルキル、アザ(C₁-10) アルキル、イミノ(C₁-3) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-12) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、アリール(C₁-10) アルキル、ヘテロアリール(C₁-5) アルキル、(C₉-12) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-12) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12) シクロアルキル、(C₉-12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12) ビシクロアルキル、(C₄-12) アリール、ヘテロ(C₂-10) アリール、(C₉-12) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12) 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

30

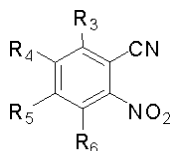
40

を含む化合物。

50

【請求項 24】

【化 65】



(式中、

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10) 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、(C₁-10) アルキル、ハロ (C₁-10) アルキル、カルボニル (C₁-3) アルキル、チオカルボニル (C₁-3) アルキル、スルホニル (C₁-3) アルキル、スルフィニル (C₁-3) アルキル、アザ (C₁-10) アルキル、イミノ (C₁-3) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル (C₁-5) アルキル、ヘテロ (C₃-12) シクロアルキル (C₁-5) アルキル、アリール (C₁-10) アルキル、ヘテロアリール (C₁-5) アルキル、(C₉-12) ビシクロアリール (C₁-5) アルキル、ヘテロ (C₈-12) ビシクロアリール (C₁-5) アルキル、(C₃-12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃-12) シクロアルキル、(C₉-12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃-12) ビシクロアルキル、(C₄-12) アリール、ヘテロ (C₂-10) アリール、(C₉-12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄-12) 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

10

20

を含む化合物。

【請求項 25】

Z が S である、請求項 4、9、10 および 19 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 26】

R₁ が水素である、請求項 1～6、8、18 および 25 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

30

【請求項 27】

R₂ が、2 位にヘテロ原子を含む置換または非置換のヘテロ (C₂-10) アリールである、請求項 1、7、8、11、25 および 26 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 28】

R₂ が、少なくとも 1 つの窒素を含む置換または非置換のヘテロ (C₂-10) アリールである、請求項 1、7、8、11、25 および 26 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 29】

窒素が 2 位にある、請求項 28 記載の化合物または方法。

40

【請求項 30】

R₂ が、H 結合受容体を含む置換または非置換のヘテロ (C₂-10) アリールである、請求項 1、7、8、11、25 および 26 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 31】

H 結合受容体が 2 位にある、請求項 30 記載の化合物または方法。

【請求項 32】

R₂ が 2-チアゾリルである、請求項 1、7、8、11、25 および 26 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 33】

R₃ が、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、オキシ、ヒドロキシ、ア

50

ルコキシ、アミノおよび (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 3 4】

R₃ が、水素、(C₁ - 5) アルキルおよびハロ (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 3 5】

R₃ がアルコキシである、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 3 6】

R₃ がメトキシである、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 3 7】

R₃ が 2 - メトキシである、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 3 8】

R₄ が、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよび (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 3 9】

R₄ が、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、(C₁ - 5) アルキル、ハロ (C₁ - 5) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 5) アルキル、(C₁ - 5) アルコキシ、(C₁ - 5) アルコキシ (C₁ - 5) アルコキシ、(C₁ - 5) アルキルカルボニル、アミノおよび (C₁ - 5) アルキルカルボニルアミノからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 0】

R₄ がアルコキシである、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 1】

R₄ がメトキシである、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 2】

R₄ が 2 - メトキシである、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 3】

R₄ が - CF₃ である、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 4】

R₅ が、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよび (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 5】

R₅ が水素である、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 6】

R₅ がアルコキシである、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 7】

R₅ がメトキシである、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 8】

R₅ が 2 - メトキシである、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 4 9】

R₅ が - CF₃ である、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 5 0】

R₆ が、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、オキシ、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、アミノ、(C₁ - 10) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、(C₄ - 12) アリールおよびヘテロ (C₂ - 10) アリールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 5 1】

R₆ が、水素、ハロ、(C₁ - 5) アルコキシ、(C₁ - 5) アルキルおよびハロ(C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 52】

R₆ がアルコキシである、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 53】

R₆ がメトキシである、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 54】

R₆ が 2 - メトキシである、請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 55】

R₇ が、水素および置換または非置換の(C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 13、16、19 および 25 ~ 54 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

10

【請求項 56】

R₇ が、それぞれ置換または非置換の、水素、(C₁ - 5) アルキル、アザ(C₁ - 5) アルキル、(モノ - またはジ - (C₁ - 5) アルキルアミノ)(C₁ - 5) アルキルおよび(C₁ - 5) アルコシカルボニルアミノ(C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 13、16、19 および 25 ~ 54 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

20

【請求項 57】

R₈ が、それぞれ置換または非置換の、ハロ、オキシカルボニル、カルボキシ、カルボキサミド、アセトキシ、(C₁ - 5) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 5) アルキル、アザ(C₁ - 5) アルキルおよびアセチルアミノ(C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 2、3 および 25 ~ 56 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 58】

R₈ がメチルである、請求項 2、3 および 25 ~ 56 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 59】

R₈ が - C(O) - O - R₁₃ (式中、R₁₃ は、置換または非置換の(C₁ - 10) アルキルからなる群から選択される) である、請求項 2、3 および 25 ~ 56 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

30

【請求項 60】

R₉ が、それぞれ置換または非置換の、ハロ、オキシカルボニル、カルボキシ、カルボキサミド、アセトキシ、(C₁ - 5) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 5) アルキル、アザ(C₁ - 5) アルキルおよびアセチルアミノ(C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 4 ~ 6、9、10 および 25 ~ 59 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 61】

R₉ がメチルである、請求項 4 ~ 6、9、10 および 25 ~ 59 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

40

【請求項 62】

R₉ が - C(O) - O - R₁₃ (式中、R₁₃ は、置換または非置換の(C₁ - 10) アルキルからなる群から選択される) である、請求項 4 ~ 6、9、10 および 25 ~ 59 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 63】

R₁₀ が、それぞれ置換または非置換の、ハロ、オキシカルボニル、カルボキシ、カルボキサミド、アセトキシ、(C₁ - 5) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 5) アルキル、アザ(C₁ - 5) アルキルおよびアセチルアミノ(C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 4、9、10、19 および 25 ~ 62 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

50

【請求項 64】

R₁₀ がメチルである、請求項 4、9、10、19 および 25 ~ 62 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 65】

R₁₀ が -C(O)-O-R₁₃ (式中、R₁₃ は、置換または非置換の (C₁₋₁₀) アルキルからなる群から選択される) である、請求項 4、9、10、19 および 25 ~ 62 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 66】

X が Br である、請求項 2、7 ~ 12、14、17、18、21、22 および 25 ~ 65 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

10

【請求項 67】

X が Cl である、請求項 2、7 ~ 12、14、17、18、21、22 および 25 ~ 65 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 68】

PG が置換または非置換のベンジルである、請求項 10、11 および 25 ~ 67 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 69】

PG が、それが結合する N とともに置換または非置換のピロールを形成する、請求項 10、11 および 25 ~ 67 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

20

【請求項 70】

R₁ が水素であり；

R₂ が 2 - チアゾリルであり；

R₃ が、水素、(C₁₋₅) アルキルまたはハロ - (C₁₋₅) アルキルであり；

R₄ が、水素、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、(C₁₋₅) アルキル、ハロ (C₁₋₅) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₅) アルキル、(C₁₋₅) アルコキシ、(C₁₋₅) アルコキシ (C₁₋₅) アルコキシ、(C₁₋₅) アルキルカルボニル、アミノまたは (C₁₋₅) アルキルカルボニルアミノであり；

R₅ が水素であり；

R₆ が、水素、ハロ、(C₁₋₅) アルコキシ、(C₁₋₅) アルキルまたはハロ (C₁₋₅) アルキルであり；かつ

30

R₇ が、水素、(C₁₋₅) アルキル、アザ (C₁₋₅) アルキル、(モノ - またはジ - (C₁₋₅) アルキルアミノ) (C₁₋₅) アルキルまたは (C₁₋₅) アルコキシカルボニルアミノ (C₁₋₅) アルキルである、

請求項 1、8 および 25 ~ 69 のいずれか 1 項記載の化合物または方法。

【請求項 71】

チアゾール - 2 - イル - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン；

(4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン；

2 - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミノ) - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル；

40

(4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - (6 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン；

4 - メチル - N - (5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チアゾール - 2 - アミン；

N - (1 - ベンジル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - チアゾール - 2 - イル - アミン；

5 - ブロモ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン；

5 - クロロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン；

1 - メチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H

50

- インダゾール - 3 - アミン ;
- 1 - エチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H
- インダゾール - 3 - アミン ;
- 1 - イソブチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) -
- 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- tert - ブチル { 3 - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] プロピル } カルバメート ;
- 1 - (3 - アミノプロピル) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - 10
- (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- tert - ブチル { 4 - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] ブチル } カルバメート ;
- 1 - (4 - アミノブチル) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- 1 - [4 - (ジメチルアミノ) ブチル] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] メ
- タノール ;
- 5 - エチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ; 20
- 5 - ニトロ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- N³ - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 , 5 - ジアミン ;
- N - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
-] アセトアミド ;
- N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- 7 - フルオロ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- ;
- 1 - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
-] エタノン ; 30
- 5 - メトキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- ;
- 5 - プロピル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- ;
- 3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - オール ;
- 5 - イソブチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミ
- ン ;
- N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
- 7 - プロモ - 5 - プロピル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール 40
- 3 - アミン ;
- 4 , 5 - ジメチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - ア
- ミン ;
- 5 - イソプロピル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - ア
- ミン ;
- 5 - イソプロポキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 -
- アミン ;
- 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1
- H - インダゾール - 3 - アミン ; および
- 5 - イソブチル - 7 - メトキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾ 50

ール - 3 - アミン

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7 2】

5 - プロモ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
1 - メチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H
- インダゾール - 3 - アミン ;

5 - ニトロ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
N - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
] アセトアミド ;

1 - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
] エタノン ;

5 - イソブチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミ
ン ;

5 - イソプロピル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - ア
ミン ;

5 - イソプロポキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 -
アミン ; および

5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1
H - インダゾール - 3 - アミン

10

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 7 3】

化合物が、医薬上許容される塩の形態である、請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 2 のいずれ
か 1 項記載の化合物。

【請求項 7 4】

化合物が、立体異性体の混合物で存在している、請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のい
ずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 7 5】

化合物が、単一の立体異性体を含む、請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記
載の化合物。

【請求項 7 6】

請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項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 7 7】

経口投与に適した固体製剤である、請求項 7 6 記載の医薬組成物。

【請求項 7 8】

経口投与に適した液体製剤である、請求項 7 6 記載の医薬組成物。

【請求項 7 9】

錠剤である、請求項 7 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8 0】

非経口投与に適した液体製剤である、請求項 7 6 記載の医薬組成物。

40

【請求項 8 1】

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
、リボソーム、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た、請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7
3 のいずれか 1 項記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 8 2】

請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載の化合物 ; および

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。

50

【請求項 8 3】

複数回投与形態で化合物を含む、請求項 8 2 記載のキット。

【請求項 8 4】

請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載の化合物；および包装材料、を含む製品。

【請求項 8 5】

包装材料が、化合物を収容する容器を含む、請求項 8 4 記載の製品。

【請求項 8 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 8 5 記載の製品。

10

【請求項 8 7】

複数回投与形態で化合物を含む、請求項 8 4 記載の製品。

【請求項 8 8】

対象に対して、請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む、治療方法。

【請求項 8 9】

グルコキナーゼを、請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載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。

20

【請求項 9 0】

生体内でグルコキナーゼを活性化するために、請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載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。

【請求項 9 1】

生体内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であって、当該第二の化合物が生体内でグルコキナーゼを活性化し、当該第二の化合物が請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載の化合物である、方法。

【請求項 9 2】

グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および / または総体症状を改善する当該疾患状態を処置する方法であって、当該方法が請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載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、方法。

30

【請求項 9 3】

グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および / または総体症状を改善する当該疾患状態を処置する方法であって、当該方法が請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載の化合物を対象に投与することを含み、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、方法。

【請求項 9 4】

グルコキナーゼ活性の増大が疾患状態の病理および / または総体症状を改善する当該疾患状態を処置する方法であって、当該方法が生体内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、当該第二の化合物がグルコキナーゼを生体内で活性化し、当該第二の化合物が請求項 1 ~ 6 および 2 5 ~ 7 3 のいずれか 1 項記載の化合物である、方法。

40

【請求項 9 5】

疾患状態が、高血糖、糖尿病、脂質異常症、肥満、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム X、耐糖能異常、多嚢胞性卵巣症候群および心臓血管疾患からなる群から選択される、請求項 9 2 ~ 9 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

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。本発明は更に、前記化合物の製造方法、およびそのような方法において有用な中間体に関する。本発明はまた、本発明化合物を使用する、ヘキソキナーゼ活性化方法および処置法に関する。特に、本発明は、これらの化合物を含むグルコキナーゼ活性剤、組成物およびキット、ならびにグルコキナーゼを活性化する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

グルコキナーゼ (GK、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., *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, N.Y., pages 1-48, 1973)。ヘキソキナーゼは、グルコースの代謝、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る。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、GK 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 (Chipkin, S. R., Kelly, K. L., and Ruderman, N. B. *Joslin's Diabetes* (C. R. Khan and G. C. Wier, eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, Pa., pages 97-115, 1994)。

【0003】

GK が半最大活性を示すグルコース濃度は約 8 mM 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 mM) 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 mM) から炭水化物含有食摂食後のレベル (約 10 ~ 15 mM) にまで上昇するにつれて、GK 経路を介したグルコースの流れが生じる (Printz, R. G., Magnuson, M. A., and Granner, D. K. *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R. E. Olson, D. M. Bier, and D. B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, Calif., pages 463-496, 1993)。これらの知見は、GK 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)。

【0004】

より最近、トランスジェニック動物における研究により、GK 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。GK 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 GK 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、GK 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。

【0005】

II 型若年発症成人型糖尿病 (MODY - 2) が GK 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、GK 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 GK の重要な役割を支持する更なる証拠が、酵素活性が増大した GK 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、GK を活性化し、それにより GK センサー系の感度を増大させる化合物は、全ての II 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。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

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。具体的にはグルコキナーゼであるがこれに限定されないヘキソキナーゼは、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。

【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の概要

本発明は、グルコキナーゼを活性化する化合物に関する。本発明は、これらの化合物を含む組成物、製品およびキットもまた提供する。

【0008】

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、経頬（transbuccally）、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、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。

【0009】

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。

【0010】

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、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。

【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。

【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を増大させることが、当該疾患状態の病理（patholog

10

20

30

40

50

y) および / または総体症状 (symptomology) を改善する。

【 0 0 1 6 】

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。

【 0 0 1 7 】

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、それは生体内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。

【 0 0 1 8 】

別の実施形態において、グルコキナーゼを本発明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。

10

【 0 0 1 9 】

別の実施形態において、生体内でグルコキナーゼを活性化するために、本発明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。

【 0 0 2 0 】

別の実施形態において、生体内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生体内でグルコキナーゼを活性化する。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。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態において、本発明化合物を投与することを含む、治療方法が提供される。

20

【 0 0 2 2 】

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化合物を投与することを含む。

【 0 0 2 3 】

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 / または総体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。

【 0 0 2 4 】

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 / または総体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、生体内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。

30

【 0 0 2 5 】

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 / または総体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。

【 0 0 2 6 】

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。

40

【 0 0 2 7 】

全ての上記の実施形態に関して、本発明は、その化合物のあらゆる医薬上許容されるイオン化型 (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型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、薬剤をイオン化型または溶媒和型で投与することは、当該分野で周知だからである。具体的な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

50

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、違ったふうに特定されない限り、化合物の列挙は、あらゆる可能な共鳴型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違ったふう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医薬上許容されるイオン化型および溶媒和物、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型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、生体内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、生体内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生体内で改変され得、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。このような別の化合物のプロドラッグは、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。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【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。

20

【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で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_{3-8}) 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）を有した部分が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【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で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、「アルケニル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、 (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}) アルケニルであってもよい。あるいは、「アルケニル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、 (C_2) アルケニル、 (C_3) アルケニルまたは (C_4) アルケニルであってもよい。

40

【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

50

において、「アルケニレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、
 (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}) アルケニレンであってもよい。あるいは、「アルケニレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、 (C_2) アルケニレン、 (C_3) アルケニレンまたは (C_4) アルケニレンであってもよい。

【0034】

「アルコキシ」は、更なるアルキル置換基を有した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】

それ自体によって表される「アルキル」は、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1以上の炭素原子を任意に有した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、脂肪族ラジカルを意味する。XおよびYが鎖中の炭素原子の数を示す、 (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る。例えば、 (C_{1-6}) アルキルには、1個から6個の炭素の鎖を有するアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルアリル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなど）が含まれる。別のラジカル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ラジカルを意味し、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、「アルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、 (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}) アルキルであってもよい。あるいは、「アルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、 (C_1) アルキル、 (C_2) アルキルまたは (C_3) アルキルであってもよい。

【0036】

「アルキレン」は、違ったふうに表示されない限り、直鎖または分岐鎖の、飽和または不飽和の、脂肪族の二価ラジカルを意味する。XおよびYが鎖中の炭素原子の数を示す、 (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る。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、「アルキレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、 (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}) アルキレンであってもよい。あるいは、「アルキレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、 (C_1) アルキレン、 (C_2) アルキレンまたは (C_3) アルキレンであってもよい。

【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ラジカルを意味する。XおよびYが鎖中の炭素原子の数を示す、 (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る。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、「アルキ

10

20

30

40

50

リデン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₁ - 2₀) アルキリデン、(C₁ - 1₅) アルキリデン、(C₁ - 1₀) アルキリデン、(C₁ - 5) アルキリデンまたは(C₁ - 3) アルキリデンであってもよい。あるいは、「アルキリデン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₁) アルキリデン、(C₂) アルキリデンまたは(C₃) アルキリデンであってもよい。

【0038】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合(-C≡C-または-C≡C-R (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、「アルキニル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₂ - 2₀) アルキニル、(C₂ - 1₅) アルキニル、(C₂ - 1₀) アルキニル、(C₂ - 5) アルキニルまたは(C₂ - 3) アルキニルであってもよい。あるいは、「アルキニル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₂) アルキニル、(C₃) アルキニルまたは(C₄) アルキニルであってもよい。

10

【0039】

「アルキニレン」は、1つ以上の炭素 - 炭素三重結合(-C≡C-R - (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、「アルキニレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₂ - 2₀) アルキニレン、(C₂ - 1₅) アルキニレン、(C₂ - 1₀) アルキニレン、(C₂ - 5) アルキニレンまたは(C₂ - 3) アルキニレンであってもよい。あるいは、「アルケニレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₂) アルキニレン、(C₃) アルキニレンまたは(C₄) アルキニレンであってもよい。

20

【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、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH((C₁ - 1₀) アルキル)、-N((C₁ - 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環を形成してもよい。違ったふうを示されない限り、アミノ部分を含んだ本発明化合物には、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。

30

【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sp²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)。

40

【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。XおよびYが環中の炭素原子の数を示す、(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る。特定の実施形態において、「アリール」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₃ - 1₄)アリール、(C₃ - 1₀)アリー

50

ル、(C₃ - 7)アリール、(C₈ - 10)アリールまたは(C₅ - 7)アリールであってもよい。あるいは、「アリール」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₅)アリール、(C₆)アリール、(C₇)アリール、(C₈)アリール、(C₉)アリールまたは(C₁₀)アリールであってもよい。

【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、(C₁ - 10)アザアルキルは、1個から10個の炭素および1個以上の窒素原子を含む鎖を意味する。

10

【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、「ビシクロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₄ - 15)ビシクロアルキル、(C₄ - 10)ビシクロアルキル、(C₆ - 10)ビシクロアルキルまたは(C₈ - 10)ビシクロアルキルであってもよい。あるいは、「ビシクロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₈)ビシクロアルキル、(C₉)ビシクロアルキルまたは(C₁₀)ビシクロアルキルであってもよい。

【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つが芳香族である。XおよびYが二環式環集合内の、環に直接結合している炭素原子の数を示す、(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る。特定の実施形態において、「ビシクロアリール」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₄ - 15)ビシクロアリール、(C₄ - 10)ビシクロアリール、(C₆ - 10)ビシクロアリールまたは(C₈ - 10)ビシクロアリールであってもよい。あるいは、「ビシクロアリール」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₈)ビシクロアリール、(C₉)ビシクロアリールまたは(C₁₀)ビシクロアリールであってもよい。

20

【0047】

「架橋環(bridging ring)」および「架橋した環(bridged ring)」は、本明細書で用いるとき、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。

30

【0048】

「カルバモイル」は、-OC(O)NRR'ラジカル(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。

40

【0050】

「カルボニル」は、-C(=O)-および/または-C(=O)Rラジカル(式中、Rは水素または更なる置換基である)を意味する。カルボニルラジカルは、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-および/または-C(=O)-ORラジカル(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

50

などが挙げられる。

【 0 0 5 2 】

「シアノ」は - C N ラジカルを意味する。

【 0 0 5 3 】

「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。X および Y が環集合中の炭素原子の数を示す、(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る。例えば、(C₃ - 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、「シクロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₃ - 1₄) シクロアルキル、(C₃ - 1₀) シクロアルキル、(C₃ - 7) シクロアルキル、(C₈ - 1₀) シクロアルキルまたは (C₅ - 7) シクロアルキルであってもよい。あるいは、「シクロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₅) シクロアルキル、(C₆) シクロアルキル、(C₇) シクロアルキル、(C₈) シクロアルキル、(C₉) シクロアルキルまたは (C₁₀) シクロアルキルであってもよい。

10

【 0 0 5 4 】

「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。X および Y が環集合中の炭素原子の数を示す、(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る。特定の実施形態において、「シクロアルキレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₃ - 1₄) シクロアルキレン、(C₃ - 1₀) シクロアルキレン、(C₃ - 7) シクロアルキレン、(C₈ - 1₀) シクロアルキレンまたは (C₅ - 7) シクロアルキレンであってもよい。あるいは、「シクロアルキレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、(C₅) シクロアルキレン、(C₆) シクロアルキレン、(C₇) シクロアルキレン、(C₈) シクロアルキレン、(C₉) シクロアルキレンまたは (C₁₀) シクロアルキレンであってもよい。

20

【 0 0 5 5 】

「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。

30

【 0 0 5 6 】

「縮合環」は、本明細書で用いる場合、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。

40

【 0 0 5 7 】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プ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、「ヘテロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ (C₁ - 2₀) アルキル、ヘテロ (C₁ - 1₅) アルキル、ヘテロ (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロ (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₁ - 3) アルキルまたはヘテロ (C₁ - 2) アルキルであってもよい。あるいは、「ヘテロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ (C₁) アルキル、ヘテロ (C₂) アルキルまたはヘテロ (C₃)

50

アルキルであってもよい。

【 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、以下に限定されないが、5または6つの環原子を有する環式芳香族基であって、ここで少なくとも1つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である前記環式芳香族基が挙げられる。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、ベンゾキサゾール、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 - *h i*]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、「ヘテロアリール」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ(C₁ - C₁₃)アリール、ヘテロ(C₂ - C₁₃)アリール、ヘテロ(C₂ - C₆)アリール、ヘテロ(C₃ - C₉)アリールまたはヘテロ(C₅ - C₉)アリールであってもよい。あるいは、「ヘテロアリール」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ(C₃)アリール、ヘテロ(C₄)アリール、ヘテロ(C₅)アリール、ヘテロ(C₆)アリール、ヘテロ(C₇)アリール、ヘテロ(C₈)アリールまたはヘテロ(C₉)アリールであってもよい。

【 0 0 6 0 】

「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。

【 0 0 6 1 】

「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⁺(O⁻)=、-O-、-S-または-S(O)₂-（式中、Rは水素または更なる置換基である）が挙げられる。

【 0 0 6 2 】

10

20

30

40

50

「ヘテロビシクロアルキル」は、本出願中で定義した通りのビシクロアルキル（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、ヘテロ（ C_{9-12} ）ビシクロアルキルとしては、本出願で用いる場合、3 - アザ - ビシクロ[4.1.0]ヘプト - 3 - イル、2 - アザ - ビシクロ[3.1.0]ヘキシ - 2 - イル、3 - アザ - ビシクロ[3.1.0]ヘキシ - 3 - イ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、「ヘテロビシクロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ（ C_{1-14} ）ビシクロアルキル、ヘテロ（ C_{4-14} ）ビシクロアルキル、ヘテロ（ C_{4-9} ）ビシクロアルキルまたはヘテロ（ C_{5-9} ）ビシクロアルキルであってもよい。あるいは、「ヘテロビシクロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ（ C_5 ）ビシクロアルキル、ヘテロ（ C_6 ）ビシクロアルキル、ヘテロ（ C_7 ）ビシクロアルキル、ヘテロ（ C_8 ）ビシクロアルキルまたはヘテロ（ C_9 ）ビシクロアルキルであってもよい。

10

【0063】

「ヘテロビシクロアリール」は、本出願中で定義した通りのビシクロアリール（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、ヘテロ（ C_{4-12} ）ビシクロアリールには、本出願で用いる場合、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、「ヘテロビシクロアリール」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ（ C_{1-14} ）ビシクロアリール、ヘテロ（ C_{4-14} ）ビシクロアリール、ヘテロ（ C_{4-9} ）ビシクロアリールまたはヘテロ（ C_{5-9} ）ビシクロアリールであってもよい。あるいは、「ヘテロビシクロアリール」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ（ C_5 ）ビシクロアリール、ヘテロ（ C_6 ）ビシクロアリール、ヘテロ（ C_7 ）ビシクロアリール、ヘテロ（ C_8 ）ビシクロアリールまたはヘテロ（ C_9 ）ビシクロアリールであってもよい。

20

【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1つ以上の原子は、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ピニル、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、「ヘテロシクロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ（ C_{1-13} ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_{1-9} ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_{1-6} ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_{5-9} ）シクロアルキルまたはヘテロ（ C_{2-6} ）シクロアルキルであってもよい。あるいは、「ヘテロシクロアルキル」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ（ C_2 ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_3 ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_4 ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_5 ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_6 ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_7 ）シクロアルキル、ヘテロ（ C_8 ）シクロアルキルまたはヘテロ（ C_9 ）シクロアルキルであってもよい。

30

【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、「ヘテロシクロアルキレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ（ C_{1-13} ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_{1-9} ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_{1-6} ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_{5-9} ）シクロアルキレンまたはヘテロ（ C_{2-6} ）シクロアルキレンであってもよい。あるいは、「ヘテロシクロアルキレン」は、単独であっても別のラジカルとともに表されていても、ヘテロ（ C_2 ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_3 ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_4 ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_5 ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_6 ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_7 ）シクロアルキレン、ヘテロ（ C_8 ）シクロアルキレンまたはヘテロ（ C_9 ）シクロアルキレンであってもよい。

40

50

【 0 0 6 6 】

「ヒドロキシ」は、 $-OH$ ラジカルを意味する。

【 0 0 6 7 】

「 IC_{50} 」は、標的酵素の50%の阻害を引き起こす阻害剤のモル濃度を意味する。

【 0 0 6 8 】

「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二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^{n-1} 個のエナンチオマー対を有する（式中、 n はキラル中心の数である）。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）。

10

20

【 0 0 6 9 】

「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。

30

【 0 0 7 0 】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを意味する。

【 0 0 7 1 】

「オキサアルキル」は、上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1つ以上の炭素原子は酸素原子（ $-O-$ 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。

【 0 0 7 2 】

「オキソアルキル」は、上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1つ以上の炭素原子はカルボニル基（ $-C(=O)-$ 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個の炭素および1つ以上のカルボニル基を含む鎖をいう。

40

【 0 0 7 3 】

「オキシ」とは、 $-O-$ ラジカルを意味する。オキシラジカルは、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、アリールオキシ、ヘテロアリールオ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。

【 0 0 7 4 】

50

「医薬上許容される」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、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。

【0075】

「医薬上許容される塩」とは、上で定義した通りの、医薬上許容され、かつ所望の薬理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、ビルビン酸、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 - エタジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p* - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、*p* - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルビスクロ[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で形成された酸付加塩が挙げられる。

【0076】

医薬上許容される塩としては、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。許容される無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、*N* - メチルグルカミンなどが挙げられる。

【0077】

「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。

【0078】

「プロドラッグ」とは、生体内で代謝的に本発明の活性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、生体内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。生体内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* - トルエンスルホネート、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、生体内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。

【0079】

「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活性剤の誘導体を意味する。保護された誘導体は、活性剤の製造に有用であるか、またはそれ自体が活性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.Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見受けられ得る。

【0080】

「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する。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。

【0081】

【 0 0 8 2 】

【 0 0 8 3 】

「置換または非置換」とは、所定の部分が、利用可能な原子価にわたって水素置換基の

50

みからなってもよいこと（非置換）、あるいは、利用可能な原子価にわたって1個以上の非水素置換基（所定の部分の名称によって別段特定されていない）を更に含んでもよいこと（置換）を意味する。例えば、イソプロピルは、 $-CH_3$ によって置換されたエチレン部分の例である。一般に、非水素置換基は、置換されることが特定された所定の部分の1原子に結合され得る任意の置換基であってよい。置換基の例としては、アルデヒド、脂環式、脂肪族、 (C_{1-10}) アルキル、アルキレン、アルキリデン、アミド、アミノ、アミノアルキル、芳香族、アリール、ビシクロアルキル、ビシクロアリール、カルバモイル、炭素環、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアルキレン、エステル、ハロ、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロビシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、イミノケトン、ケトン、ニトロ、オキサアルキルおよびオキソアルキル部分が挙げられるが、これらに限定されず、これらはまたそれぞれ、置換されていても非置換であってもよい。1つの特定の実施形態において、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_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) 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}) ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。更に、置換基自体が更なる置換基で置換されていてもよい。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_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) 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}) ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0084】

「スルフィニル」は、 $-SO-$ および/または $-SO-R$ ラジカル（式中、Rは水素または更なる置換基である）を意味する。スルフィニルラジカル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。

【0085】

「スルホニル」は、 $-SO_2-$ および / または $-SO_2-R$ ラジカル (式中、 R は水素または更なる置換基である) を意味する。スルホニルラジカル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。

【 0086 】

「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。

【 0087 】

「チオアルキル」は、上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_{1-10}) アルキルとは、1 個から 10 個の炭素および 1 つ以上の硫黄原子を含む鎖をいう。

10

【 0088 】

「チオカルボニル」は、 $-C(=S)-$ および / または $-C(=S)-R$ ラジカル (式中、 R は水素または更なる置換基である) を意味する。チオカルボニルラジカル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。

【 0089 】

「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総体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) 疾患の病理または総体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 / または総体症状の更なる進行の停止)、あるいは
(3) 疾患の病理または総体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 / または総体症状の回復) 。

20

【 0090 】

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、または炭素に結合した原子がヘテロ原子である更なる置換基、またはシアノ) であってもよい。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。

30

【 0091 】

発明の詳細な説明

本発明は、グルコキナーゼを活性化するために使用され得る化合物に関する。本発明はまた、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。更に、本発明は、当該化合物を製造するため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。

40

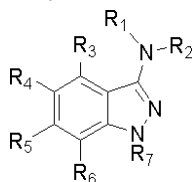
【 0092 】

グルコキナーゼ活性剤

その態様の 1 つにおいて、本発明は、グルコキナーゼ活性剤として有用な化合物に関する。一実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【 0093 】

【化 1】



【 0 0 9 4 】

(式中、

R_1 は水素または生体内で水素に変換可能な置換基であり；

R_2 は置換または非置換のヘテロ (C_{2-10}) アリールであり；

10

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

20

R_7 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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の環を形成する)、

30

あるいはその多形体、水和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、医薬上許容される塩またはプロドラッグを含む。

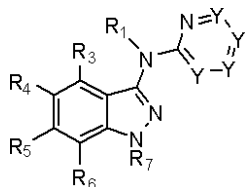
40

【 0 0 9 5 】

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 6 】

【化 2】



【 0 0 9 7 】

(式中、

各 Y は、C R₈ および N からなる群から独立して選択され；かつ

R₈ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、
 ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁
 - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル
 、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロア
 ルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキ
 ル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ -
 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール
 (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロア
 ルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C
 4 - 12) アリール、ヘテロ(C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリー
 ルおよびヘテロ(C₄ - 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つの R₈ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)
 を含む。

10

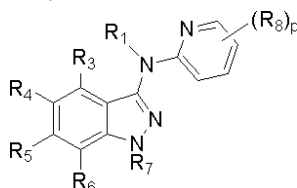
20

【 0 0 9 8 】

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 0 9 9 】

【化 3】



【 0 1 0 0 】

(式中、

p は 0、1、2、3 および 4 からなる群から選択され；かつ

R₈ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、
 ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁
 - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル
 、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロア
 ルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキ
 ル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ -
 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール
 (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロア
 ルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C
 4 - 12) アリール、ヘテロ(C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリー

30

40

50

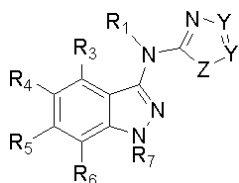
ルおよびヘテロ (C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは 2 つの R₈ は一緒になって置換または非置換の環を形成する) を含む。

【0101】

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、

【0102】

【化 4】



10

【0103】

(式中、

各 Y は、C R₉ および N からなる群から独立して選択され；

Z は、C R₁₀ R₁₁、N R₁₂、S および O からなる群から選択され；

各 R₉ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ (C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 1₀) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ (C₂ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から独立して選択され；

20

30

R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ置換または非置換の、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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ (C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 1₀) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1₂) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ (C₂ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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；かつ

40

R₁₂ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ (C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキ

50

ル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され、

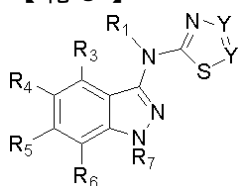
あるいは R₉、R₁₀、R₁₁ および R₁₂ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する) を含む。

【0104】

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、

【0105】

【化5】



【0106】

(式中、

各 Y は、C_{R9} および N からなる群から独立して選択され；かつ

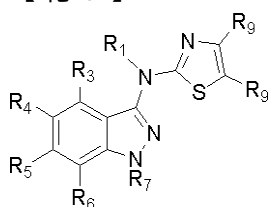
各 R₉ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 12) 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 つの R₉ は一緒になって置換または非置換の環を形成する) を含む。

【0107】

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、

【0108】

【化6】



10

20

30

40

50

【 0 1 0 9 】

(式中、

各 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、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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独立して選択されるか、あるいは2つの R_9 は一緒になって置換または非置換の環を形成する)を含む。

10

【 0 1 1 0 】

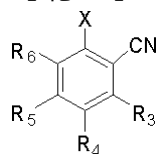
その別の態様において、本発明は、グルコキナーゼ活性剤として有用な化合物を製造する方法に関する。一実施形態において、この方法は、

20

式

【 0 1 1 1 】

【 化 7 】



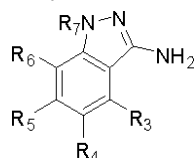
【 0 1 1 2 】

を含む化合物を、式

30

【 0 1 1 3 】

【 化 8 】



【 0 1 1 4 】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 1 5 】

【 化 9 】



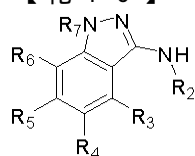
40

【 0 1 1 6 】

を含む化合物と反応させる工程；および第一の反応生成物を、式

【 0 1 1 7 】

【 化 1 0 】



50

【 0 1 1 8 】

を含む生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 1 9 】

【 化 1 1 】

$$X-R_2$$

【 0 1 2 0 】

を含む化合物と反応させる工程を含む：

(式中、

X は、F、Br、Cl および I からなる群から選択され；

R₂ は、置換または非置換のヘテロ (C₂ - 10) アリールであり；

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

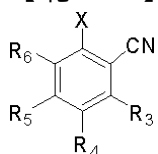
R₇ は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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 R₇ および R₆ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【 0 1 2 1 】

別の実施形態において、この方法は、
式

【 0 1 2 2 】

【 化 1 2 】



10

20

30

40

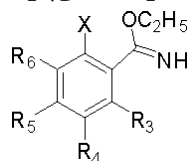
50

【 0 1 2 3 】

を含む化合物を、式

【 0 1 2 4 】

【 化 1 3 】



【 0 1 2 5 】

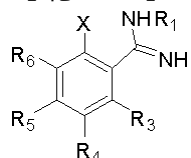
を含む第一の反応生成物を形成する条件下でアルコールと反応させる工程；

10

第一の反応生成物を、式

【 0 1 2 6 】

【 化 1 4 】



【 0 1 2 7 】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、式

20

【 0 1 2 8 】

【 化 1 5 】



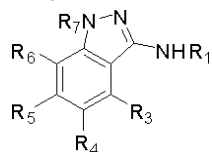
【 0 1 2 9 】

を含む化合物と反応させる工程；

第二の反応生成物を、式

【 0 1 3 0 】

【 化 1 6 】



30

【 0 1 3 1 】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 3 2 】

【 化 1 7 】



【 0 1 3 3 】

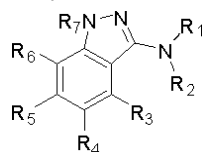
を含む化合物と反応させる工程；および

第三の反応生成物を、式

【 0 1 3 4 】

40

【 化 1 8 】



【 0 1 3 5 】

を含む生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 3 6 】

【 化 1 9 】



50

【 0 1 3 7 】

を含む化合物と反応させる工程を含む：

(式中、

各 X は、F、Br、Cl および I からなる群から独立して選択され；

R₁ は、水素または生体内で水素に変換可能な置換基であり；

R₂ は、置換または非置換のヘテロ (C₂ - 10) アリールであり；

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R₇ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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 R₇ および R₆ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

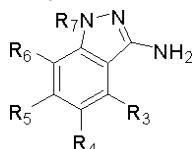
【 0 1 3 8 】

なお別の実施形態において、この方法は、

式

【 0 1 3 9 】

【 化 2 0 】



【 0 1 4 0 】

を含む化合物を、式

【 0 1 4 1 】

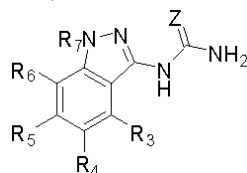
10

20

30

40

【化 2 1】

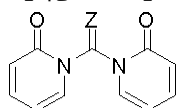


【 0 1 4 2】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 4 3】

【化 2 2】



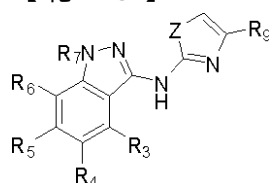
10

【 0 1 4 4】

を含む化合物と反応させる工程；および
第一の反応生成物を、式

【 0 1 4 5】

【化 2 3】



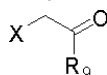
20

【 0 1 4 6】

を含む生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 4 7】

【化 2 4】



【 0 1 4 8】

を含む化合物と反応させる工程を含む：

30

(式中、

Xは、F、Br、ClおよびIからなる群から選択され；

Zは、CR₁₀R₁₁、NR₁₂、SおよびOからなる群から選択され；

R₃、R₄、R₅およびR₆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、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)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、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アザ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリアル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスシクロアリアル(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリアル、ヘテロ(C₂₋₁₀)アリアル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリアルおよびヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリア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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；

40

50

R₇ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリーール、ヘテロ(C₂ - 10) アリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーールおよびヘテロ(C₄ - 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 R₇ および R₆ は一緒になって置換または非置換の環を形成し；

R₉ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリーール、ヘテロ(C₂ - 10) アリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーールおよびヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリーールからなる群から選択され；

R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ置換または非置換の、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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリーール、ヘテロ(C₂ - 10) アリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーールおよびヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリーールからなる群からそれぞれ独立して選択され；かつ

R₁₂ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ -

10

20

30

40

50

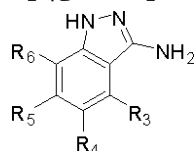
3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択される)。

【0149】

また別の実施形態において、この方法は、
式

【0150】

【化25】

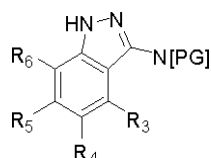


【0151】

を含む化合物を、式

【0152】

【化26】



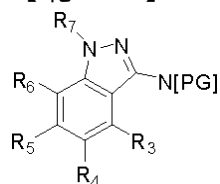
【0153】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

第一の反応生成物を、式

【0154】

【化27】



【0155】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、式

【0156】

【化28】

X-R₇

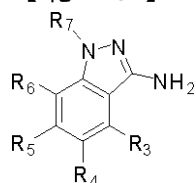
【0157】

を含む化合物と反応させる工程；

第二の反応生成物を、式

【0158】

【化29】



10

20

30

40

50

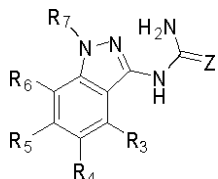
【 0 1 5 9 】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

第三の反応生成物を、式

【 0 1 6 0 】

【化 3 0 】



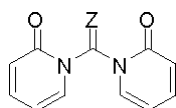
10

【 0 1 6 1 】

を含む第四の反応生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 6 2 】

【化 3 1 】



【 0 1 6 3 】

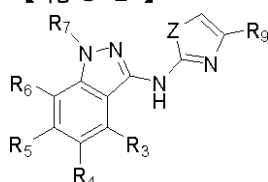
を含む化合物と反応させる工程；および

第四の反応生成物を、式

20

【 0 1 6 4 】

【化 3 2 】



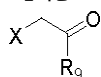
【 0 1 6 5 】

を含む生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 6 6 】

30

【化 3 3 】



【 0 1 6 7 】

を含む化合物と反応させる工程を含む；

(式中、

各 X は、F、Br、Cl および I からなる群から独立して選択され；

Z は、CR₁₀R₁₁、NR₁₂、S および O からなる群から選択され；

PG は保護基であり；

40

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) 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、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃) アルキル、スルホニル(C₁₋₃) アルキル、スルフィニル(C₁₋₃) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、アリーロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリーロ(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーロ(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリーロ(C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ

50

($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、($C_4 - 1_2$) アリール、ヘテロ($C_2 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) 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 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；

R_7 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、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、オキシカルボニル、アミノ、($C_1 - 1_0$) 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、($C_1 - 1_0$) アルキル、ハロ($C_1 - 1_0$) 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、アザ($C_1 - 1_0$) アルキル、イミノ($C_1 - 3$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、アリール($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_8 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、($C_4 - 1_2$) アリール、ヘテロ($C_2 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) 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_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の環を形成し；

各 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、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、($C_1 - 1_0$) 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、($C_1 - 1_0$) アルキル、ハロ($C_1 - 1_0$) 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、アザ($C_1 - 1_0$) アルキル、イミノ($C_1 - 3$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、アリール($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_8 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、($C_4 - 1_2$) アリール、ヘテロ($C_2 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) ビシクロアリールからなる群から独立して選択され；

R_{10} および R_{11} は、それぞれ置換または非置換の、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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、($C_1 - 1_0$) 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、($C_1 - 1_0$) アルキル、ハロ($C_1 - 1_0$) 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、アザ($C_1 - 1_0$) アルキル、イミノ($C_1 - 3$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル($C_1 - 5$) アルキル、アリール($C_1 - 1_0$) アルキル、ヘテロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、ヘテロ($C_8 - 1_2$) ビシクロアリール($C_1 - 5$) アルキル、($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) シクロアルキル、($C_9 - 1_2$) ビシクロアルキル、ヘテロ($C_3 - 1_2$) ビシクロアルキル、($C_4 - 1_2$) アリール、ヘテロ($C_2 - 1_0$) アリール、($C_9 - 1_2$) ビシクロアリールおよびヘテロ($C_4 - 1_2$) 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；かつ

R_{12} 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

10

20

30

40

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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アザ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₂ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 12)ビスクロアリールからなる群から選択される)。

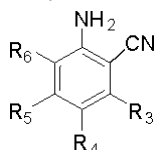
10

【0168】

更なる実施形態において、この方法は、
式

【0169】

【化34】



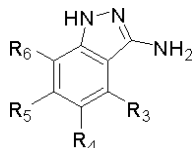
20

【0170】

を含む化合物を、式

【0171】

【化35】



30

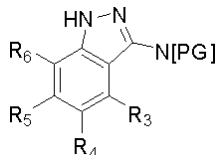
【0172】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

第一の反応生成物を、式

【0173】

【化36】



40

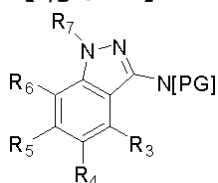
【0174】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

第二の反応生成物を、式

【0175】

【化37】



【0176】

50

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 7 7 】

【 化 3 8 】

X-R₇

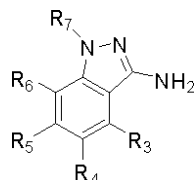
【 0 1 7 8 】

を含む化合物と反応させる工程；

第三の反応生成物を、式

【 0 1 7 9 】

【 化 3 9 】



10

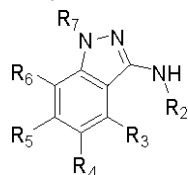
【 0 1 8 0 】

を含む第四の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

第四の反応生成物を、式

【 0 1 8 1 】

【 化 4 0 】



20

【 0 1 8 2 】

を含む生成物を形成する条件下で、式

【 0 1 8 3 】

【 化 4 1 】

X-R₂

【 0 1 8 4 】

を含む化合物と反応させる工程を含む；

(式中、

各 X は、F、Br、Cl および I からなる群から独立して選択され；

PG は保護基であり；

R₂ は、置換または非置換のヘテロ (C₂₋₁₀) アリールであり；

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) 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、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₂₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄₋₁₂) 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは

30

40

50

一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

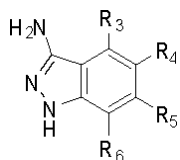
R₇ は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリーール、ヘテロ(C₂ - 10) アリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーールおよびヘテロ(C₄ - 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 R₇ および R₆ は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【0185】

なお更なる実施形態において、この方法は、
式

【0186】

【化42】

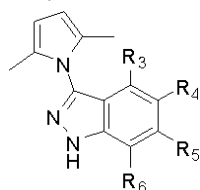


【0187】

を含む化合物を、式

【0188】

【化43】



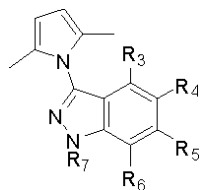
【0189】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で 2, 5 - ヘキサンジオンと反応させる工程；

第一の反応生成物を、式

【0190】

【化44】



【0191】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、式

【0192】

【化45】

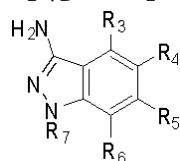
X-R₇

【0193】

を含む化合物と反応させる工程；および
第二の反応生成物を、式

【0194】

【化46】



【0195】

を含む生成物を形成する条件下で処理する工程を含む：

10

(式中、

Xは、F、Br、ClおよびIからなる群から選択され；

R₃、R₄、R₅およびR₆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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)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、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アザ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₂-10)アリール、(C₉-12)ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12)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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

20

R₇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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁-10)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、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アザ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₂-10)アリール、(C₉-12)ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12)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R₇およびR₆は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

30

40

【0196】

また更なる実施形態において、この方法は、
式

【0197】

【化 4 7】

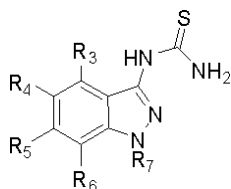


【 0 1 9 8】

を含む化合物を、式

【 0 1 9 9】

【化 4 8】



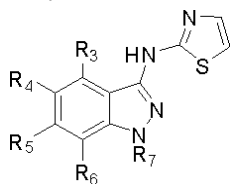
10

【 0 2 0 0】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で NH_4SCN と反応させる工程；および
第一の反応生成物を、式

【 0 2 0 1】

【化 4 9】



20

【 0 2 0 2】

を含む生成物を形成する条件下で処理する工程を含む；

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

30

40

R_7 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、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、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、アザ (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})

50

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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

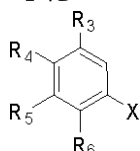
【0203】

別の実施形態において、この方法は、
式

10

【0204】

【化50】



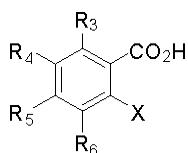
【0205】

を含む化合物を、式

20

【0206】

【化51】



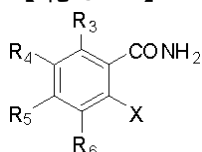
【0207】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；

第一の反応生成物を、式

【0208】

【化52】



30

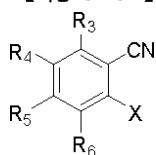
【0209】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および

第二の反応生成物を、式

【0210】

【化53】



40

【0211】

を含む生成物を形成する条件下で 2, 4, 6 - トリクロロ - 1, 3, 5 - トリアジンと反応させる工程を含む；

(式中、

X は、 F 、 Br 、 Cl および I からなる群から選択され；かつ

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、アルコキシ、アリールオキシ、

50

ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ(C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ(C₄ - 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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

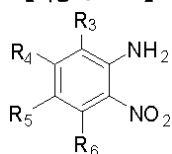
10

【0212】

なお別の実施形態において、この方法は、
式

【0213】

【化54】



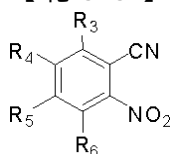
20

【0214】

を含む化合物を、式

【0215】

【化55】



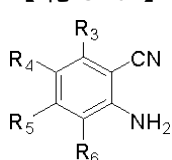
30

【0216】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理する工程；および
第一の反応生成物を、式

【0217】

【化56】



40

【0218】

を含む生成物を形成する条件下で処理する工程を含む：
(式中、

R₃、R₄、R₅およびR₆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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、

50

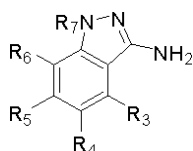
(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビシクロアルキル、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{2-10})アリール、(C_{9-12})ビシクロア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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)。

【0219】

そのなお別の態様において、本発明は、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、

【0220】

【化57】



【0221】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、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、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、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、アザ(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、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{2-10})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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；かつ

R_7 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、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、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、アザ(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、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{2-10})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_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の

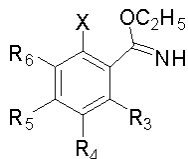
環を形成する)
を含む。

【0222】

別の実施形態において、この中間体は、

【0223】

【化58】



10

【0224】

(式中、

Xは、F、Br、ClおよびIからなる群から選択され；かつ

R₃、R₄、R₅およびR₆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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)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、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アザ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₂-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリールおよびヘテロ(C₄-12)ビス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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

20

を含む。

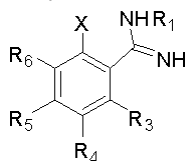
30

【0225】

なお別の実施形態において、この中間体は、

【0226】

【化59】



【0227】

(式中、

Xは、F、Br、ClおよびIからなる群から選択され；

R₁は、水素または生体内で水素に変換可能な置換基であり；かつ

R₃、R₄、R₅およびR₆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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)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、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アザ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアル

40

50

キル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する) を含む。

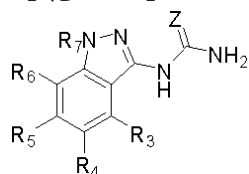
【0228】

10

更に別の実施形態において、この中間体は、

【0229】

【化60】



【0230】

20

(式中、

Z は、C R₁₀ R₁₁、N R₁₂、S および O からなる群から選択され；

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成し；

30

R₇ 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、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、オキシカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₂ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリールおよびヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールか

40

50

らなる群から選択されるか、あるいは R_7 および R_6 は一緒になって置換または非置換の環を形成し；

R_{10} および R_{11} は、それぞれ置換または非置換の、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、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、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、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、アザ(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、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{2-10})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それぞれ独立して選択され；かつ

R_{12} 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、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、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、アザ(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、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{2-10})アリール、(C_{9-12})ビシクロアリールおよびヘテロ(C_{4-12})ビシクロアリールからなる群から選択される)

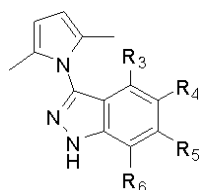
を含む。

【0231】

更なる実施形態において、この中間体は、

【0232】

【化61】



【0233】

(式中、

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、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、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、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、アザ(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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

を含む。

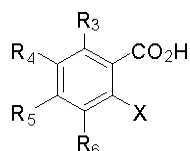
10

【0234】

なお更なる実施形態において、この中間体は、

【0235】

【化62】



【0236】

(式中、

20

X は、 F 、 Br 、 Cl および I からなる群から選択され；かつ

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 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、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、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、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、アザ (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、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{2-10}) 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それぞれ独立して選択されるか、あるいは R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

30

を含む。

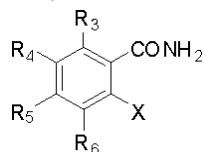
【0237】

また更なる実施形態において、この中間体は、

40

【0238】

【化63】



【0239】

(式中、

X は、 F 、 Br 、 Cl および I からなる群から選択され；かつ

R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、

50

シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリーール、ヘテロ(C₂ - 10) アリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーールおよびヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリー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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)を含む。

10

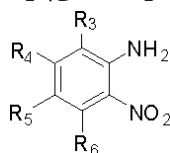
【0240】

別の実施形態において、この中間体は、

【0241】

【化64】

20



【0242】

(式中、

R₃、R₄、R₅およびR₆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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アザ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリーール、ヘテロ(C₂ - 10) アリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーールおよびヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリー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R₃、R₄、R₅およびR₆のいずれか2つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)を含む。

30

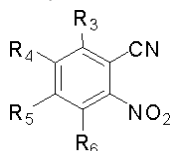
40

【0243】

なお別の実施形態において、この中間体は、

【0244】

【化 6 5】



【 0 2 4 5】

(式中、

R₃、R₄、R₅ および R₆ 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、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、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 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、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アザ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリーール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリーール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリーール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリーール、ヘテロ (C₂ - 10) アリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーールおよびヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリー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 R₃、R₄、R₅ および R₆ のいずれか 2 つは一緒になって置換または非置換の環を形成する)

10

20

を含む。

【 0 2 4 6】

上記実施形態の各々の一変形では、Z は S である。

【 0 2 4 7】

上記実施形態および変形の各々の別の变形では、R₁ は水素である。

【 0 2 4 8】

上記実施形態および変形の各々のなお別の变形では、R₂ は、2 位にヘテロ原子を含む置換または非置換のヘテロ (C₂ - 10) アリーールである。上記実施形態および変形の各々のまた別の变形では、R₂ は、少なくとも 1 つの窒素を含む置換または非置換のヘテロ (C₂ - 10) アリーールである。1 つの特定の变形では、窒素は 2 位にある。上記実施形態および変形の各々の更なる变形では、R₂ は H 結合受容体を含む置換または非置換のヘテロ (C₂ - 10) アリーールである。1 つの特定の变形では、H 結合受容体は 2 位にある。上記実施形態および変形の各々のなお更なる变形では、R₂ は 2 - チアゾリルである。

30

【 0 2 4 9】

上記実施形態および変形の各々のまた更なる变形では、R₃ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよび (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々の別の变形では、R₃ は、水素、(C₁ - 5) アルキルおよびハロ (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々のなお別の变形では、R₃ はアルコキシである。上記実施形態および変形の各々のまた別の变形では、R₃ はメトキシである。上記実施形態および変形の各々の更なる变形では、R₃ は 2 - メトキシである。

40

【 0 2 5 0】

上記実施形態および変形の各々のなお更なる变形では、R₄ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよび (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々のまた更なる变形では、R₄ は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、(C₁ - 5) アルキル、ハロ (C₁ - 5) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 5) アルキル、(C

50

$1-5$) アルコキシ、(C_{1-5}) アルコキシ - (C_{1-5}) アルコキシ、(C_{1-5}) アルキル - カルボニル、アミノおよび(C_{1-5}) アルキル - カルボニルアミノからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々の別の变形では、 R_4 はアルコキシである。上記実施形態および変形の各々のなお別の变形では、 R_4 はメトキシである。上記実施形態および変形の各々のまた別の变形では、 R_4 は2 - メトキシである。上記実施形態および変形の各々の更なる变形では、 R_4 は - CF_3 である。

【0251】

上記実施形態および変形の各々のなお更なる变形では、 R_5 は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノおよび(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々のまた更なる变形では、 R_5 は水素である。上記実施形態および変形の各々の別の变形では、 R_5 はアルコキシである。上記実施形態および変形の各々のなお別の变形では、 R_5 はメトキシである。上記実施形態および変形の各々の更なる变形では、 R_5 は2 - メトキシである。上記実施形態および変形の各々のなお更なる变形では、 R_5 は - CF_3 である。

10

【0252】

上記実施形態および変形の各々のまた更なる变形では、 R_6 は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、オキシ、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、アミノ、(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、(C_{4-12}) アリーロキシおよびヘテロ(C_{2-10}) アリールからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々の別の变形では、 R_6 は、水素、ハロ、(C_{1-5}) アルコキシ、(C_{1-5}) アルキルおよびハロ(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々のなお別の变形では、 R_6 はアルコキシである。上記実施形態および変形の各々のまた別の变形では、 R_6 はメトキシである。上記実施形態および変形の各々の別の变形では、 R_6 は2 - メトキシである。

20

【0253】

上記実施形態および変形の各々のなお別の变形では、 R_7 は、水素および置換または非置換の(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々のまた別の变形では、 R_7 は、それぞれ置換または非置換の、水素、(C_{1-5}) アルキル、アザ(C_{1-5}) アルキル、(モノ - またはジ - (C_{1-5}) アルキルアミノ)(C_{1-5}) アルキルおよび(C_{1-5}) アルコキシ - カルボニル - アミノ(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

30

【0254】

上記実施形態および変形の各々の更なる变形では、 R_8 は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、オキシカルボニル、カルボキシ、カルボキサミド、アセトキシ、(C_{1-5}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-5}) アルキル、アザ(C_{1-5}) アルキルおよびアセチルアミノ(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々のなお更なる变形では、 R_8 はメチルである。上記実施形態および変形の各々のまた更なる变形では、 R_8 は - $C(O) - O - R_{13}$ (式中、 R_{13} は、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) である。

40

【0255】

上記実施形態および変形の各々の別の变形では、 R_9 は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、オキシカルボニル、カルボキシ、カルボキサミド、アセトキシ、(C_{1-5}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-5}) アルキル、アザ(C_{1-5}) アルキルおよびアセチルアミノ(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々のなお別の变形では、 R_9 はメチルである。上記実施形態および変形の各々のまた別の变形では、 R_9 は - $C(O) - O - R_{13}$ (式中、 R_{13} は、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) である。

【0256】

上記実施形態および変形の各々の更なる变形では、 R_{10} は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、オキシカルボニル、カルボキシ、カルボキサミド、アセトキシ、(C_{1-5}

50

）アルキル、ヒドロキシ（ $C_1 - 5$ ）アルキル、アザ（ $C_1 - 5$ ）アルキルおよびアセチルアミノ（ $C_1 - 5$ ）アルキルからなる群から選択される。上記実施形態および変形の各々のなお更なる変形では、 R_{10} はメチルである。上記実施形態および変形の各々のまた更なる変形では、 R_{10} は $-C(O)-O-R_{13}$ （式中、 R_{13} は、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）である。

【0257】

上記実施形態および変形の各々の別の変形では、 X は Br である。上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、 X は Cl である。

【0258】

上記実施形態および変形の各々のまた別の変形では、 PG は置換または非置換のベンジルである。上記実施形態および変形の各々の更なる変形では、 PG は、それが結合する N とともに置換または非置換のピロールを形成する。

【0259】

上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、

R_1 は水素であり；

R_2 は 2 - チアゾリルであり；

R_3 は、水素、（ $C_1 - 5$ ）アルキルまたはハロ - （ $C_1 - 5$ ）アルキルであり；

R_4 は、水素、ハロ、ニトロ、ヒドロキシ、（ $C_1 - 5$ ）アルキル、ハロ（ $C_1 - 5$ ）アルキル、ヒドロキシ（ $C_1 - 5$ ）アルキル、（ $C_1 - 5$ ）アルコキシ、（ $C_1 - 5$ ）アルコキシ - （ $C_1 - 5$ ）アルコキシ、（ $C_1 - 5$ ）アルキル - カルボニル、アミノまたは（ $C_1 - 5$ ）アルキル - カルボニルアミノであり；

R_5 は水素であり；

R_6 は、水素、ハロ、（ $C_1 - 5$ ）アルコキシ、（ $C_1 - 5$ ）アルキルまたはハロ（ $C_1 - 5$ ）アルキルであり；かつ

R_7 は、水素、（ $C_1 - 5$ ）アルキル、アザ（ $C_1 - 5$ ）アルキル、（モノ - またはジ - （ $C_1 - 5$ ）アルキルアミノ） - （ $C_1 - 5$ ）アルキルまたは（ $C_1 - 5$ ）アルコキシ - カルボニルアミノ - （ $C_1 - 5$ ）アルキルである。

【0260】

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：

チアゾール - 2 - イル - （5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル） - アミン；

（4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル） - （5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル） - アミン；

2 - （5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミノ） - チアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル；

（4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル） - （6 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル） - アミン；

4 - メチル - N - （5 - （トリフルオロメチル） - 1 H - インダゾール - 3 - イル）チアゾール - 2 - アミン；

N - （1 - ベンジル - 5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル） - チアゾール - 2 - イル - アミン；

5 - プロモ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン；

5 - クロロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン；

1 - メチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - （トリフルオロメチル） - 1 H - インダゾール - 3 - アミン；

1 - エチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - （トリフルオロメチル） - 1 H - インダゾール - 3 - アミン；

1 - イソブチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - （トリフルオロメチル） - 1 H - インダゾール - 3 - アミン；

tert - ブチル { 3 - [3 - （1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ） - 5 - （ト

10

20

30

40

50

リフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] プロピル} カルバメート;
 1 - (3 - アミノプロピル) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオ
 ロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン;
 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 -
 (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン;
 tert - ブチル { 4 - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 5 - (ト
 リフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] ブチル} カルバメート;
 1 - (4 - アミノブチル) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロ
 メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン;
 1 - [4 - (ジメチルアミノ) ブチル] - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (10
 トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン;
 [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] メ
 タノール;
 5 - エチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン;
 5 - ニトロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン;
 N³ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3, 5 - ジアミン;
 N - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
] アセトアミド;
 N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 7 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾー
 ル - 3 - アミン;
 7 - フルオロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン
 ;
 1 - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
] エタノール;
 5 - メトキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン
 ;
 5 - プロピル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン
 ;
 3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - オール;
 5 - イソブチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミ
 ン;
 N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾー
 ル - 3 - アミン;
 7 - プロモ - 5 - プロピル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール
 - 3 - アミン;
 4, 5 - ジメチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - ア
 ミン;
 5 - イソプロピル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - ア
 ミン;
 5 - イソプロポキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 -
 アミン;
 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1
 H - インダゾール - 3 - アミン; および
 5 - イソブチル - 7 - メトキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾ
 ール - 3 - アミン。

【 0 2 6 1 】

一つの特定の実施形態では、本発明化合物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：

5 - プロモ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン;
 1 - メチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H 50

- インダゾール - 3 - アミン ;
5 - ニトロ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン ;
N - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
] アセトアミド ;
1 - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル
] エタノン ;
5 - イソブチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミ
ン ;
5 - イソプロピル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - ア
ミン ;
5 - イソプロポキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 -
アミン ; および
5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1
H - インダゾール - 3 - アミン。

10

【 0 2 6 2 】

本発明化合物は、医薬上許容されるその塩、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、生体内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。

20

【 0 2 6 3 】

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。

【 0 2 6 4 】

本発明はまた、上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。1 つの特定の变形において、この組成物は経口投与に適した固体
製剤である。別の特定の变形において、この組成物は経口投与に適した液体製剤である。
また別の特定の变形において、この組成物は錠剤である。なお別の特定の变形において、
この組成物是非経口投与に適した液体製剤である。

30

【 0 2 6 5 】

その別の態様において、上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。

【 0 2 6 6 】

そのまた別の態様において、上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投与形態
で化合物を含む。

40

【 0 2 6 7 】

そのなお別の態様において、上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。1 つの变形として、包装材料は、化合物を収容する
容器を含む。特定の 1 つの变形として、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、複数回投与形態で化合物を含む。

【 0 2 6 8 】

その更なる態様において、対象に対して、上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。

50

【0269】

その別の態様において、グルコキナーゼを、上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。

【0270】

そのまた別の態様において、生体内でグルコキナーゼを活性化するために、上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。

【0271】

その更なる態様において、生体内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、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生体内でグルコキナーゼを活性化し、当該第二の化合物が上記実施形態および変形のいずれか1つの化合物である。

10

【0272】

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/または総体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、当該方法は上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。

【0273】

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/または総体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、当該方法は上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、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。

20

【0274】

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/または総体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、当該方法は生体内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、当該第二の化合物はグルコキナーゼを生体内で活性化し、当該第二の化合物は上記実施形態および変形のいずれか1つの化合物である。

【0275】

上記方法の各々の1つの変形として、疾患状態は、高血糖、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病、肥満糖尿病）、脂質異常症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症）、肥満、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、シンドロームX、耐糖能異常、多嚢胞性卵巣症候群および心臓血管疾患（動脈硬化症を含む）からなる群から選択される。

30

【0276】

グルコキナーゼ活性剤の塩、水和物、およびプロドラッグ

本発明の化合物は、塩、水和物、および生体内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医薬上許容され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。

40

【0277】

本発明の化合物が遊離塩基の形態を有する場合、医薬上許容される無機または有機の酸と、遊離塩基の形態の化合物とを反応させることによって、該化合物を医薬上許容される酸付加塩として調製することができる（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；例えば硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの他の鉱酸およびその対応する塩；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の他の有機酸およびその対応する塩）。更に本発明の酸付加塩は、

50

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、ガラクトアル酸塩 (galacturate) (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、ラクトビオン酸塩、リング酸塩、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、各遊離塩基の形態と、本発明の目的にとって等価であることが認識されるべきである。

【0278】

本発明の化合物が、遊離酸の形態を有する場合、医薬上許容される無機または有機の塩基と、遊離酸の形態の化合物とを反応させることによって、医薬上許容され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が挙げられる。また、本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。更に本発明の塩基性塩には、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。有機塩基性塩としては、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、ペタイン、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））の塩を含むが、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、各遊離酸の形態と、本発明の目的にとって等価であることが認識されるべきである。

【0279】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C₁ - 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、プロミドおよびヨウダイド）；ジ(C₁ - 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）；(C₁₀ - 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、プロミドおよびヨージド）；およびアリール(C₁ - 4) アルキルハライド（例えば、ベンジルクロリドおよびフェネチルプロミド）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が調製される。

【0280】

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、過酢酸またはメタ - 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。

【0281】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、本発明の化合物の置換基を改変することによって調製でき、これらは後に生体内で異なる置換基に変換される。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また、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またはパラ - 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。プロドラッグを製造方法の更なる例は、Saulnier et al.(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985に記載されている。

10

【0282】

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の脱離に適用し得る技術の例は、T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

20

【0283】

本発明の化合物はまた、本発明の工程の間に、溶媒和物（例、水和物）として簡便に調製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簡便に調製できる。

【0284】

ここで用いられる「医薬上許容される塩」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った塩の形態と比べ、改善された薬物動態学的特性を該化合物に付与する。その医薬上許容される塩の形態はまた、以前は有しておらず、且つ該化合物の体内における治療活性に関して該化合物の薬力学に正の影響さえも与える可能性がある、望ましい薬物動態学的特性を、該化合物にはじめに付与することも可能である。好ましい影響を与える可能性のある薬物動態学的特性の例は、該化合物が細胞膜を通じ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、直接的に正の影響を与える可能性がある。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る可能性があるが、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、この化合物の水溶液が、処置される対象の体内で、該化合物の最も速い吸収をもたらす、一方で脂質溶液および懸濁液なら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。

30

【0285】

グルコキナーゼ活性剤を含む組成物

広範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。このような組成物には、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が含まれていてもよい。加えて、該組成物には、本発明の化合物に加えて活性薬剤が含まれていてもよい。これらの追加の活性薬剤には、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が含まれていてもよい。

40

【0286】

この組成物は、気体、液体、半液体、または固体の形態であってもよく、用いられる投与経路に適した方法で処方される。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、本明細書に記載されるようにして調製された、凍結

50

乾燥粉末の再構成が典型的に用いられる。

【0287】

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に、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、徐放性製剤の形態で投与または同時投与することもできる。

【0288】

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種以上の治療薬の投与を意味することを意図しており、その一つはグルコキナーゼ活性剤を含む。このような同時投与は、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いてもよい。

10

【0289】

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んでいてもよい：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浸透圧調節用の薬物、および炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、なら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。

20

【0290】

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中へ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。

30

【0291】

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。

【0292】

本発明の組成物は、ヒトおよび動物への投与のために、単位投与形態（例えば、適当量の化合物、特に医薬上許容されるその塩、好ましくはナトリウム塩を含有する、錠剤、カプセル剤、ピル、粉剤、吸入剤用の乾燥粉末、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）で与えられてもよい。医薬的に、また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、かつ当分野で公知の如く個別に包装された、物理的に別々の単位を意味する。各単位投与量は、必要とされる製薬担体、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、個別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

40

50

投与形態である。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ボトル、またはポイントまたはガロンのボトルが挙げられる。従って、複数回投与形態は、包装によって分離されていない複数の単位投与である。

【0293】

本発明の1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、リン酸ニカルシウム、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潤滑剤；ならびにスターチ、天然ゴム（アカシアゼラチンゴムなど）、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、および他の当業者に公知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、上に規定したような活性化合物および任意の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、グリセロール、グリコール、エタノールなど）に溶解、分散、またはこれらと混合して溶液または懸濁液とすることによって調製することができる。所望の場合、投与されるべき医薬組成物は、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、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エート、および他のこのような薬剤）もまた、含んでいてもよい。このような投与形態を調製する方法は、当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製剤は、いずれにしても、生体内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、十分量の本発明の活性剤を含むであろう。

10

20

【0294】

投与形態または組成物は、0.005%から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、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、医薬上許容される組成物は、例えば、医薬品グレードのマンニトール、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、通常用いられる1以上の任意の賦形剤を任意に含み得る。このような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉剤、吸入剤用の乾燥粉末、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などであるが、これらに限定されない）、生分解性、生体適合性のあるポリマー（例えば、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸など）が含まれる。これらの製剤を調製する方法は、当業者に公知である。本組成物は、任意に0.01%～100%（重量/重量）、任意に0.1～95%、任意に1～95%の1以上のグルコキナーゼ活性剤を含み得る。

30

【0295】

活性剤の塩、好ましくはナトリウム塩は、持続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してもよい。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んでいてもよい。

40

【0296】

経口投与用製剤

経口用の医薬剤形は、固体、ゲルまたは液体であり得る。固体の剤形の例としては、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トされ得る、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。

【0297】

50

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、固体剤形、好ましくはカプセルまたは錠剤として与えられる。錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、任意に1以上の以下の成分または似た性質の化合物を含み得る：結合剤；希釈剤；崩壊剤；潤滑剤；流動促進剤；甘味剤；および香料。

【0298】

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。

【0299】

用いられ得る潤滑剤の例としては、タルク、スターチ、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、リコポディウム、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。

10

【0300】

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。

【0301】

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、これらに限定されない。

【0302】

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。

20

【0303】

用いられ得る着色剤の例としては、認可認証された水溶性FDおよびC染料、その混合物；およびアルミナ水和物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。

【0304】

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。

30

【0305】

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、およびこれらに限定されないがペパーミントおよびサリチル酸メチルなどの爽快感をもたらす化合物の人工的なブレンドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0306】

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。

【0307】

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。

40

【0308】

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。

【0309】

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

50

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。

【0310】

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状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状を変更する様々な他の物質、例えば糖衣および他の腸溶性薬剤を任意に付加的に含み得る。

【0311】

本発明の化合物は、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もまた、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、および着色剤および香料を任意に含み得る。

10

【0312】

本発明の化合物は、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、H₂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もまた、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、それぞれ他の気管支拡張剤および降圧剤と共に用いられ得る。

【0313】

本発明の化合物を含む錠剤中に含まれ得る、医薬上許容される担体の例としては、結合剤、潤滑剤、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。その腸溶性コーティングのために、腸溶性にコートされた錠剤は、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、医薬上許容され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、前述の医薬上許容される物質を利用して、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。

20

【0314】

用いられ得る液状の経口用の剤形の例としては、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。

30

【0315】

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。本明細書で用いる場合、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医薬上許容される担体の例としては、溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。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。本明細書で用いる場合、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。

【0316】

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医薬上許容され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。

40

【0317】

非発泡性の顆粒剤において用いられ得、液状の経口用の剤形に再構成される、医薬上許容され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。

【0318】

発泡性の顆粒剤において用いられ得、液状の経口用の剤形に再構成される、医薬上許容され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。

50

【0319】

着色剤および香料は、上記の全ての剤形において任意に用いられ得る。

【0320】

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、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。

【0321】

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。

【0322】

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。

10

【0323】

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。甘味料には、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。

【0324】

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。

20

【0325】

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。

【0326】

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。着色剤には、任意の認可認証された水溶性FDおよびC染料、ならびにその混合物が挙げられる。

【0327】

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。

30

【0328】

固体の剤形において、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、そ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封入される。このような溶液、ならびにその調製およびその封入は、米国特許第4,328,245号；同第4,409,239号；および同第4,410,545号に記載されている。液体の剤形において、溶液（例、例えばポリエチレングリコール溶液中）を、十分量の医薬上許容される液体担体（例えば、水）で希釈して、投与のために容易に秤量できるようにしてもよい。

【0329】

あるいは、液体または半固体の経口用製剤は、該活性化合物または塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、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ることにより、および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、米国再発行特許第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。

40

【0330】

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も目的とする。注射剤は、任意の通常の形状、例えば液状溶液または懸濁液、注射前に液体中に溶解または

50

懸濁するのに適した固体の形状、またはエマルジョンとして調製され得る。

【0331】

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また、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、および他のこのような薬剤（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など））を含み得る。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（例えば、米国特許第3,710,795号参照）もまた、ここでは意図されている。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、その固有の性質および該化合物の活性、対象による必要性に大きく依存している。

10

【0332】

これらの製剤の非経口投与としては、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（例えば本明細書に記載した凍結乾燥粉末、使用直前に溶媒と組み合わせるよう準備されたものが含まれる（皮下錠剤、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を含む）。該溶液は、水性または非水性のいずれであってもよい。

【0333】

静脈内投与する場合、適した担体の例としては、生理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ならびに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。

20

【0334】

非経口用製剤に任意に用いられ得る医薬上許容される担体の例としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張化剤、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医薬上許容される物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【0335】

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。

30

【0336】

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、コーン油、ごま油、およびピーナッツ油が挙げられる。

【0337】

特に、該調製物が複数回投与用の容器に収容され、その結果保存され、複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。

40

【0338】

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。用いられ得る緩衝剤の例としては、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（TWEEN 80）が挙げられる。金属イオンの金属イオン封鎖剤または

50

キレート剤としては、EDTAが挙げられる。

【0339】

医薬担体には、任意に、水混和性ビヒクルとしてエチルアルコール、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、または酪酸もまた含むことができる。

【0340】

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、医薬上有効な量で注射により投与す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。

10

【0341】

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、当分野において公知且つ実行されているように、無菌であるべきである。

【0342】

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、治療有効量が、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が含まれるように処方される。活性剤は、一度に投与され得るか、またはより少量の用量で、何回かに分割して、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、および公知の試験プロトコルを用いて経験的に、またはインビボも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る、他の変数の関数であることが理解される。濃度および投薬量は、処置する個体の年齢によってもまた変化し得ることに留意する。更に、任意の特定の対象にとって、具体的な投薬レジメンは、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、調節する必要があることも理解されるべきである。従って、本明細書に掲載する濃度範囲は、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施を制限することを意図するものではない。

20

【0343】

グルコキナーゼ活性剤は、任意に、微細化された形態または他の適した形態で懸濁化されてもよく、あるいはより可溶性の活性製品を生産するためまたはプロドラッグを生産するために誘導体化されてもよい。得られた混合物の形態は、意図する投与様式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。

30

【0344】

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、溶液、エマルジョン、および他の混合物として投与するために再構成され得る。凍結乾燥粉末は、固体またはゲルとしてもまた、製剤化され得る。

【0345】

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。その後の溶液の滅菌濾過、およびこれに続く、当業者に公知の標準的な条件下での凍結乾燥により、所望の製剤がもたらされる。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から15%で、典型的にはおおよそ中性pHの、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カリウム、あるいは当業者に公知の、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により調製され得る。次いで、グルコキナーゼ活性剤を、好ましくは室温を上回り、より好ましくは約30~35

40

にて、得られた混合物に添加し、溶解するまで攪拌する。得られた混合物を、所望の濃

50

度になるまで更に緩衝剤を加えて希釈する。得られた混合物を、滅菌濾過するか、または微粒子を除去して無菌性を確実にする処理をして、凍結乾燥用のバイアルに配分する。各バイアルは、活性剤を単回投与量または複数回投与量で含み得る。

【0346】

局所投与

本発明の化合物は、また、局所用混合物として投与され得る。局所用混合物は、局所のおよび全身的投与に用いられ得る。得られた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどとなり得、クリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、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他のあらゆる製剤として製剤化される。

10

【0347】

グルコキナーゼ活性剤は、例えば吸入により局所適用するために、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について記載している）。気道に投与するためのこれらの製剤は、単独でまたはラクトースなどの不活性担体との組み合わせで、エアロゾルまたはネブライザー用の溶液の形態、あるいは吸入用の微細な粉末として存在し得る。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、好ましくは10ミクロン未満の直径を有するであろう。

20

【0348】

該活性剤はまた、局部的（local）または局所的（topical）適用、例えば皮膚および粘膜（例えば、眼内）への局所適用のために、ゲル、クリームおよびローションの形態で、ならびに眼に適用するために、または嚢内もしくは脊髄内への適用のために、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の、または他の医薬上許容される賦形剤と組み合わせた、点鼻液もまた投与することができる。

【0349】

他の投与経路のための製剤

処置されている疾患状態に応じて、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また、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、全身的な効果を得るための直腸坐剤、カプセル、および錠剤である。本明細書で用いられる直腸坐剤は、体温で溶けるかまたは軟らかくなり、1以上の医薬上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型体を意味する。直腸坐剤において利用される医薬上許容される物質は、基剤またはビヒクル、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から3gである。直腸投与用錠剤およびカプセル剤は、同様な医薬上許容される物質を用いて、経口投与用の製剤と同様の方法により製造され得る。

30

40

【0350】

製剤例

以下は、本発明の化合物とともに任意に用いられ得る、経口、静脈内、錠剤の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。

経口用製剤

本発明の化合物	10 ~ 100 mg
クエン酸一水和物	105 mg

50

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

静脈内用製剤

本発明の化合物 0 . 1 ~ 1 0 m g
 デキストロースー水和物 等張とするために適当な量
 クエン酸ー水和物 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

10

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 3 5 1 】

グルコキナーゼ活性剤を含むキット

本発明はまた、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をも目的とする。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、その状態の病理および／または総体症状を緩和する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。

20

【 0 3 5 2 】

1 つの実施形態において、あるキットが提供され、これは、少なくとも 1 つの本発明の活性剤を含む組成物を、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の表示、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、包装材料もまた含み得る。包装材料は、組成物を収容する容器を含み得る。キットは、組成物投与のためのシリンジなどの、付加的な構成要素もまた、任意に含み得る。キットは、単回または複数回投与の形態で組成物を含み得る。

30

【 0 3 5 3 】

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む組成物を、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、組成物投与のためのシリンジなどの、付加的な構成要素もまた、任意に含み得る。キットは、単回または複数回投与の形態で組成物を含み得る。

【 0 3 5 4 】

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、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）などの複数の分割された容器を形成し得ることに留意する。容器は、当分野において公知であるような、あらゆる従来の形状または形態であり得、これは医薬上許容される材料で作られており、例えば、紙またはボール箱、ガラスまたはプラスチックのボトルまたはジャー、再封入可能なバッグ（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）、あるいは治療スケジュールに従ってパックから押し出すための、個々の用量を含むブリストアパックであり得る。使用される容器は、収容される正確な投与形態に依存し、例えば従来のボール箱は、一般に液状懸濁液を保持するためには用いられない。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、キットは、これらの別々の構成要素を投与するための指示を含む。このキットの形態は、別々の構成要素が、好ましくは異なる投与形態（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

40

50

与間隔で投与される場合、または該組み合わせにおける個々の構成要素の力価 (titration) が処方する医師に望まれる場合に、特に有利である。

【0355】

本発明のキットの1つの特定の例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装産業ではよく知られており、医薬的な単位投与形態（錠剤、カプセル剤など）の包装に広く用いられている。プリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチックの材料のホイルで被覆された、比較的硬い材料のシートから成る。包装工程中に、プラスチックホイルにくぼみが形成される。くぼみは、包装される個々の錠剤またはカプセル剤のサイズおよび形状を有し得るか、あるいは包装される多数の錠剤および/またはカプセル剤を収容するサイズおよび形状を有し得る。次に、錠剤またはカプセル剤をくぼみに然るべく配置し、比較的硬い材料のシートを、プラスチックホイルの、くぼみが形成された方向と逆のホイル面に対して封入する。結果として、錠剤またはカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間のくぼみに、所望により個々に封入されるか、または集散的に封入される。シートの強度は、好ましくは、くぼみに手で圧をかけることによりそのくぼみ部分におけるシートに開口が形成されて、プリスターパックから錠剤またはカプセル剤が取り出せるような強度である。錠剤またはカプセル剤は次いで、該開口を介して取り出すことができる。

【0356】

キットの別の具体的な実施態様は、意図した使用の順に1回に1つず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、このディスペンサーは、このレジメンに従うことを更に容易にするために、メモリー補助具 (memory-aid) を備えている。このようなメモリー補助具の例としては、分配された毎日の用量の数を示す機械的計数器が挙げられる。このようなメモリー補助具の別の例としては、例えば毎日の用量を最後に取った日付を読み出し、かつ/または次の用量を取る時期を思い出させる、液晶読み出し装置と組み合わせられた電池駆動式のマイクロチップメモリーまたは音声式の注意喚起信号である。

【0357】

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、および使用している特定の化合物の具体的な特性などの条件に応じて様々であり得る。一般に、成人（体重約60kg）への経口投与のための1日量は、成人の糖尿病患者への経口投与の場合、約0.01から100mg/kg体重、約0.05から30mg/kg体重、または約0.1から10mg/kg体重であり、望ましくは1日につき1回から3回に分けて投与される。

【0358】

併用療法

多種多様な治療薬が、治療上の、本発明のGK活性剤との相加または相乗効果を有し得る。特に、本発明はまた、1以上の他の抗糖尿病性化合物との組み合わせでの本発明のGK活性剤の使用にも関する。このような他の抗糖尿病性化合物の例としては、ジペプチジルペプチダーゼIV (DPP-IV) 阻害剤のようなS9プロテアーゼ；プロテインチロシンホスファターゼ (PTPase) 阻害剤、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) 阻害剤のよう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ビルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) 阻害剤のような肝臓での無調節なグルコース産生に影響する化合物；ビ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)；アルファ - 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 (G K) 活性剤；G L P - 1 受容体作動薬；U C P モジュレーター；R X R モジュレーター；G S K - 3 阻害剤；P P A R モジュレーター；ビグアニド；インスリン；および β_2 - 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、単回投与で同時に、別々の投与で同じ時に、または順次 (即ち、一方が投与される前または後にもう一方が投与される) 投与され得る。D P P - I V 阻害剤の例としては、ビルダグリブチン、シタグリブチンホスフェートおよびサクサグリブチンが挙げられる。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) の例としては、ピオグリタゾンまたはその塩 (好ましくは塩酸塩)、ロシグリタゾンまたはその塩 (好ましくはマレイン酸塩)、ネトグリタゾン (netoglitazone)、エダグリタゾン (edaglitazone)、リボグリタゾン (rivoglitazone)、テサグリタザール (tesaglitazar)、ラガグリタザール (ragaglitazar)、ムラグリタザール (muraglitazar)、メタグリダセン (metaglidasen)、ナベグリタザール (naveglitazar) およびパラグリタゾン (balaglitazone) が挙げられる。インスリン分泌エンハンサー (インスリン分泌促進剤) の例としては、スルホニルウレア (例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリビジド、グリブゾール)、レバグリニド、セナグリニド (senaglinide)、ナテグリニドおよびミチグリニド、あるいはそれらの含水カルシウム塩が挙げられる。アルファ - グルコシダーゼ阻害剤の例としては、ボグリボース、アカルボースおよびミグリトールが挙げられる。G L P - 1 受容体作動薬の例としては、G L P - 1、G L P - 1 M R 剤およびエクセンジン - 4 (exendin-4) が挙げられる。ビグアニドの例としては、メトホルミン、ブホルミンおよびそれらの塩 (例、塩酸塩) が挙げられる。

10

20

30

【0359】

本発明の化合物を用いて併用療法を行なう場合、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で (例、経路および剤形) 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、順次 (即ち、別々の時に) または同じ時に、二つの別々の投与形態で一方をもう一方の後に別々にまたは一つにあわせた単一の投与形態でのいずれかで投与してもよい。特定の 1 つの実施形態において、もう一方の抗糖尿病性化合物は、本発明の化合物と共に単一の組み合わせた投与形態で投与される。抗糖尿病性化合物の投与は、このような化合物に対して臨床上用いられていることが知られている範囲から選択され得る。任意の糖尿病性合併症の治療化合物、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、本発明の化合物と組み合わせ用いられ得る。

【実施例】

【0360】

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できる。これらの化合物を合成するための代表的な方法は、実施例中で提供される。しかしながら、本発明の化合物は、他者が考案できるであろう他の合成経路によってもまた、合成され得ることに留意する。

【0361】

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) の混合物の産生をもたらす得ることが認識される。具体的な立体化学が特定されていなくとも、ある化合物を言及することは、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。

40

【0362】

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分野において知られている。例えば、ある化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤と反応させて、一対のジアステレオ異性体化合物を形成することができる。次いで、このジアステレオマーを分離して

50

、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、エナンチオマーを分離するために用いてもよい（例、結晶性ジアステレオ異性体塩）。ジアステレオマーは、典型的には、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。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するために用いられ得る技術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。

【0363】

10

本発明の化合物は、遊離塩基の形態の化合物と、医薬上許容される無機または有機酸とを反応させることにより、医薬上許容される酸付加塩として調製することもまた、可能である。あるいは、遊離酸の形態の化合物と、医薬上許容される無機または有機塩基とを反応させることにより、該化合物の医薬上許容される塩基付加塩を調製することができる。該化合物の医薬上許容される塩の調製に適した無機および有機酸ならびに塩基は、本出願の定義のセクションに掲載されている。あるいは、該化合物の塩の形態は、出発材料または中間体の塩を用いることによって、調製され得る。

【0364】

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、酸付加塩の形態にある化合物は、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。塩基付加塩の形態にある化合物は、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

【0365】

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、酸化されていない状態の化合物を、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、適当な出発材料のN - オキシドから調製することができる。

30

【0366】

酸化されていない状態にある化合物は、適当な不活性有機溶媒（例、アセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど）中、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、三臭化リンなど）を用いて処理することにより、化合物のN - オキシドから調製され得る。

【0367】

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 et al. (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、適当なカルバミル化剤（例、1, 1 - アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラ - ニトロフェニルカーボネートなど）と、誘導体化されていない化合物とを反応させることによって、調製することができる。

40

【0368】

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脱離に適用される技術についての詳細な記述は、T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

【0369】

本発明の化合物は、本発明の工程の間に、溶媒和物（例、水和物）として簡便に調製ま

50

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することによって、簡便に調製できる。

【 0 3 7 0 】

本発明の化合物は、該化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な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させ、このジアステレオマーを分離して、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、個々の立体異性体として調製することもできる。エナンチオマーの分割は、化合物の共有結合したジアステレオマー誘導体を用いることによってなされ得るが、解離性の錯体が推奨される（例、結晶性ジアステレオ異性体塩）。ジアステレオマーは、異なる物理的性質（例、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有し、且つこれらの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を、ラセミ化を生じない任意の実際的な手段で、分割剤と共に回収する。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するために用いられ得る技術についてのより詳細な記載は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見出すことができる。

10

【 0 3 7 1 】

本明細書で使用する場合、工程、スキームおよび実施例で使用する記号および慣行は、現代の科学文献（例、the Journal of the American Chemical Societyまたはthe 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（three-letter）略記法を一般に用いてアミノ酸残基を示すが、これ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、全ての出発材料は、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。具体的には、以下の略号を、実施例および本明細書全体を通じて用い得る。

20

【 0 3 7 2 】

【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(Triphosphatase))
BOC (tert-ブチルオキシカルボニル)	BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジン)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'-ジメチルピロリンウレア)
DMSO (ジメチルスルホキシド)	EDCI (エチルカルボジイミドハイドロクロライド)
EDTA (エチレンジアミン四酢酸)	Et (エチル)
Et ₂ 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 or 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 (high pressure)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 (モーター)	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 (ミリモーター)	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ライド)
TBS (tert-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 (薄層クロマトグラフィー)
TMS (トリメチルシリル)	TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル)
Tr (保持時間)	

10

20

30

40

【0373】

エーテルまたは Et₂O に対するあらゆる言及は、ジエチルエーテルに対する言及であ

50

り、ブラインは、NaClの飽和水溶液を意味する。特に示されない限り、全ての温度を、（摂氏温度）で表す。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。

【0374】

¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance 400で記録した。化学シフトは、パーツ・パー・ミリオン（ppm）で表す。結合定数は、ヘルツ（Hz）単位である。スプリットパターンは、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。

【0375】

10

低分解能マスペクトル（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254nm）、および蒸発光散乱検出器（ELSD）を備えたWaters ZQ LC/MS単一四重極システム（Waters ZQ LC/MS single quadrupole system）で得た。薄層クロマトグラフィーは、0.25mm E. Merckシリカゲルプレート（60F-254）上で行い、UV光、5%エタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリンまたは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を、シリカゲル（230-400メッシュ、Merck）上で行なった。

【0376】

20

これらの化合物を調製するのに用いられる出発材料および試薬は、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; and Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989のような標準的な参考文献に記載されている手法に従って、当業者によく知られた方法によって調製され得る。

【0377】

30

本出願を通じて挙げられている全ての文献の全開示は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0378】

本発明の化合物の合成スキーム

本発明の化合物は、以下に示す反応スキームにより合成され得る。他の反応スキームが、当業者により容易に考案され得る。様々な異なる溶媒、温度、および他の反応条件が、反応物の収率を最適化するために変えることができることもまた、理解されるべきである。

【0379】

40

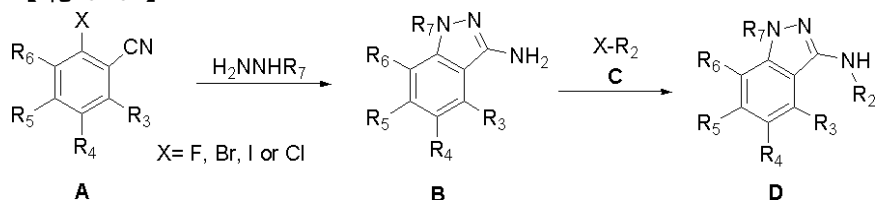
後述の反応において、最終生成物中における望ましい反応性官能基（例、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、またはカルボキシ基）を保護して、該反応におけるこれらの官能基の望ましくない関与を避ける必要があり得る。慣用の保護基が、標準的なプラクティス（例えば、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991を参照）に従って用いられ得る。

【0380】

スキーム1：

【0381】

【化 6 6】



【 0 3 8 2】

スキーム 1 に関して、1 H - インダゾール - 3 - イルアミン B は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第3,133,081号(Lafferty et al.)に記載された手順を用いて化合物 A から調製される。化合物 B および化合物 C は、例えば、n - ブタノール中で加熱される。生成物は、任意で減圧濃縮し、例えばシリカゲルクロマトグラフィー（例、1 : 1 : 1 EtOAc / ヘキサン類 / CH₂Cl₂）で精製することにより化合物 D を得る。

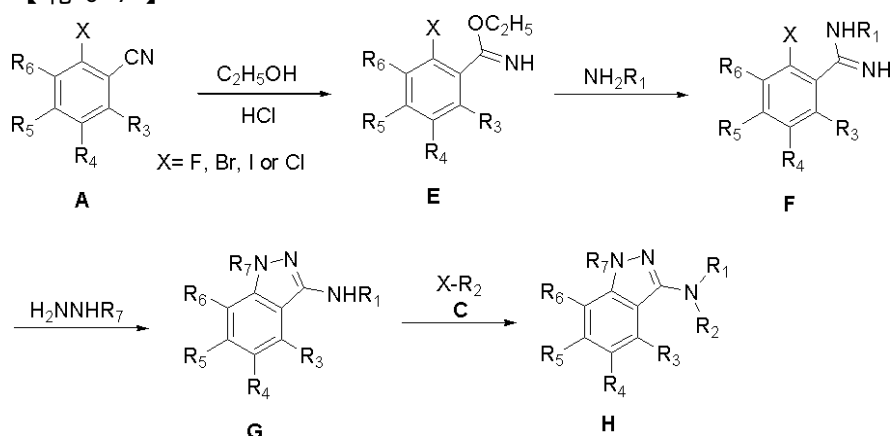
10

【 0 3 8 3】

スキーム 2 :

【 0 3 8 4】

【化 6 7】



20

【 0 3 8 5】

スキーム 2 に関して、1 H - インダゾール - 3 - イルアミン G は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第3,133,081号(Lafferty et al.)に記載された手順を用いて化合物 A から調製される。化合物 G および C は、例えば、n - ブタノール中で加熱される。生成物は、任意で減圧濃縮し、例えばシリカゲルクロマトグラフィー（例えば、1 : 1 : 1 EtOAc / ヘキサン類 / CH₂Cl₂）で精製することにより化合物 H を得る。

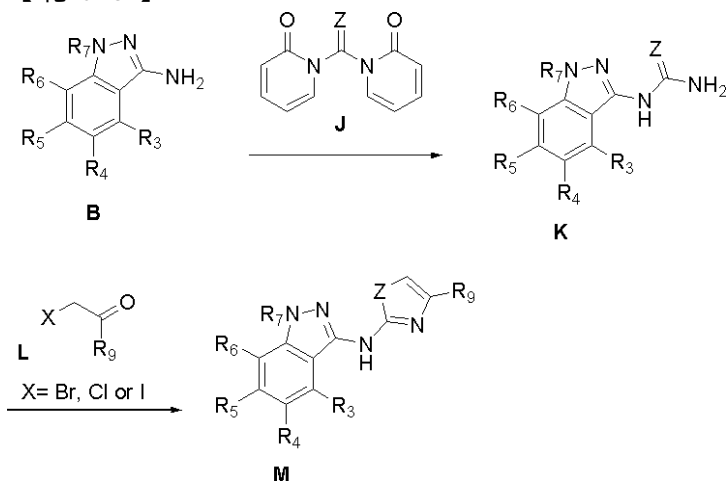
30

【 0 3 8 6】

スキーム 3 :

【 0 3 8 7】

【化 6 8】



10

【0388】

スキーム 3 に関して、化合物 J を化合物 B の CH_2Cl_2 溶液に加え、反応系を攪拌する。次いで溶液を、 MeOH 中の水性 NH_4OH の混合液に加え、反応系を攪拌する。有機物を CHCl_3 で抽出、乾燥（例、 MgSO_4 ）、および減圧濃縮することにより化合物 K を得ることができる。化合物 L を化合物 K の EtOH 溶液に加え、反応系を還流状態で攪拌する。次いで溶液を冷却、ブラインで洗浄、乾燥（例、 MgSO_4 ）、および減圧濃縮する。生成物を任意で、例えばシリカゲルクロマトグラフィー（例、1 : 1 : 1 EtOAc / ヘキサン類 / CH_2Cl_2 ）で精製して化合物 M を得る。

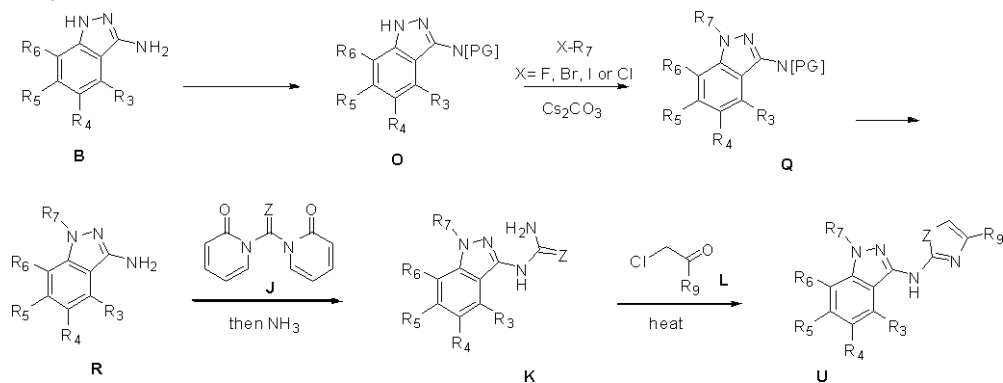
20

【0389】

スキーム 4 :

【0390】

【化 6 9】



30

【0391】

スキーム 4 に関して、化合物 O を、様々な好適な保護基 (PG) (例えば 2, 5 - ヘキサンジオンなど) のうちの任意のものを用いて化合物 B のアミンを保護することによって調製する。NMP 中の化合物 O、化合物 P および Cs_2CO_3 の混合溶液を攪拌して生成物を徐々に増やして、化合物 Q を得る。次いで化合物 Q のアミンを脱保護し化合物 R を得る。反応の進展は、例えば LC / MS を用いてモニターできる。化合物 K は、スキーム 3 に関連して記載した手順に類似の手順に従って、化合物 R から調製される。化合物 U は、スキーム 3 に関連して記載した手順に類似の手順に従って、化合物 S から調製される。

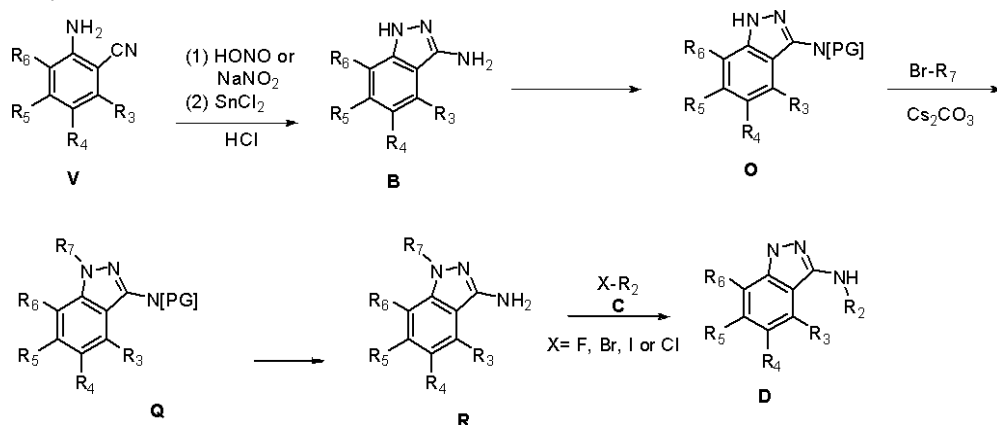
40

【0392】

スキーム 5 :

【0393】

【化 7 0】



10

【 0 3 9 4】

スキーム 5 に関して、1 H - インダゾール - 3 - イルアミン **B** は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第 3,133,081 号 (Lafferty et al.) に記載された手順を用いて化合物 **V** から調製される。化合物 **R** は、スキーム 4 に関連して記載した手順に従って、化合物 **B** から調製される。化合物 **R** は、スキーム 2 に関連して記載したようにして、化合物 **C** と反応させる。生成物を、任意で減圧濃縮し、例えばシリカゲルクロマトグラフィー (例、1 : 1 : 1 $\text{EtOAc} / \text{ヘキサン類} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) で精製して化合物 **D** を得る。

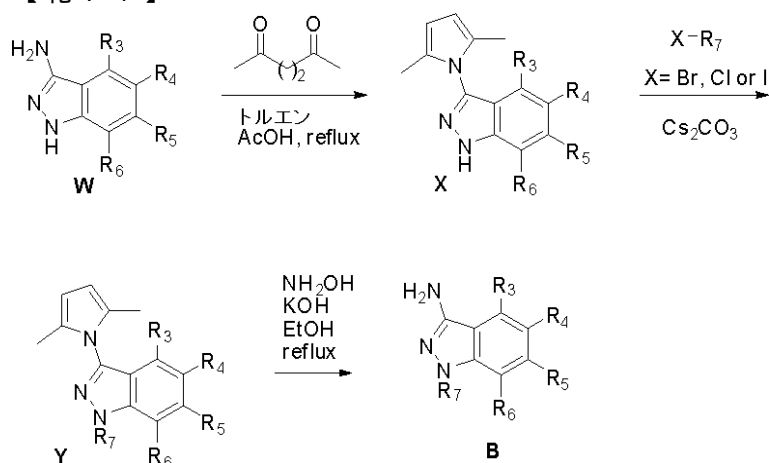
20

【 0 3 9 5】

スキーム 6 :

【 0 3 9 6】

【化 7 1】



30

【 0 3 9 7】

スキーム 6 に関して、化合物 **W** を、2, 5 - ヘキサジオンと反応させて化合物 **X** を得る。反応生成物を、任意で、(例えば、水で) 洗浄、および乾燥 (例、 MgSO_4) する。次いで、化合物 **X** を X-R_7 と反応させて化合物 **Y** を得る。混合物を、(例えば、水で) 希釈、(例えば EtOAc で) 抽出および乾燥 (例、 MgSO_4) することができる。化合物 **Y** を $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ および KOH で処理して、化合物 **B** を得る。混合物を任意で (例えば DCM で) 抽出し、乾燥 (例、 MgSO_4) する。

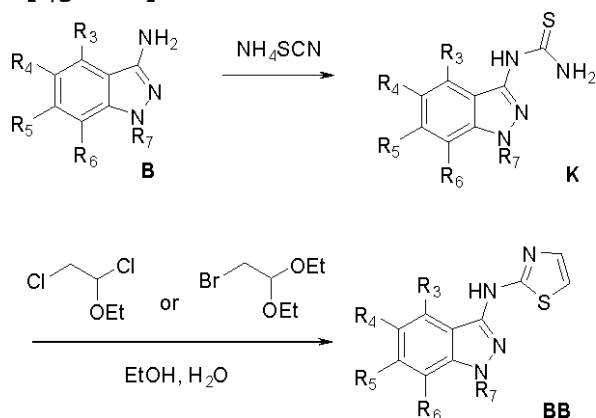
40

【 0 3 9 8】

スキーム 7 :

【 0 3 9 9】

【化 7 2】



10

【0 4 0 0】

スキーム 7 に関して、化合物 B をチオシアン酸アンモニウムで処理し、化合物 K を得る。次いで、化合物 K を 1, 2 - ジクロロ - 1 - エトキシエタンまたは 2 - ブロモ - 1, 1 - ジエトキシエタンと反応させて化合物 BB を得る。混合物を任意で（例えば、水およびブラインで）洗浄、乾燥（例、 MgSO_4 ）、濾過および / または減圧濃縮する。

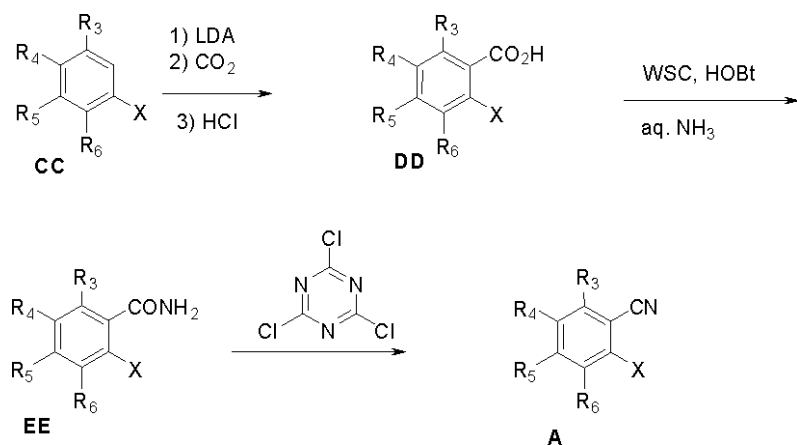
【0 4 0 1】

スキーム 8 :

【0 4 0 2】

20

【化 7 3】



30

【0 4 0 3】

スキーム 8 に関して、化合物 CC をリチウムジイソプロピルアミド (diisopropylamide) と混合する。次いで二酸化炭素を混合物に通してバブリングさせ、次いで混合物を酸（例、 HCl ）で処理する。有機層を（例えば、酢酸エチルで）抽出し、そして任意で、（例えば、ブラインで）洗浄し、乾燥（例、 MgSO_4 ）し、濾過および / または減圧濃縮 (concentrated) して化合物 DD を得る。化合物 DD をアンモニア中の水溶性カルボジイミドおよび 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールで処理し、化合物 EE を得る。化合物 EE を塩化シアヌルと反応させて、化合物 A を得る。

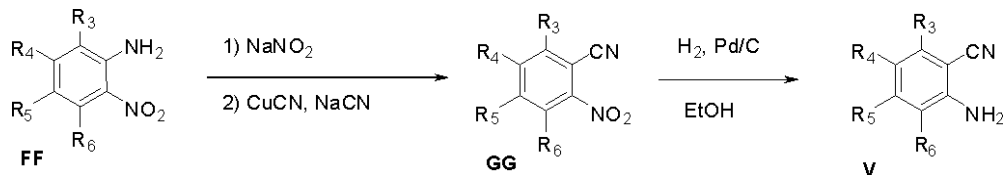
40

【0 4 0 4】

スキーム 9 :

【0 4 0 5】

【化 7 4】



50

【0406】

スキーム9に関して、化合物FFを亜硝酸ナトリウムで処理し、そしてシアン化銅およびシアン化ナトリウムと反応させて化合物GGを得る。化合物GGを水素雰囲気下、パラジウム炭で処理して、化合物Vを得る。

【0407】

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。検出は、ESIインターフェイスおよびスキャンあたり0.5秒の200-800Daのスキャン範囲を有する、陽性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(10mM)を用い、または用いず、調整剤(modifier)として10から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 、4.6x250mm; Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA)によりなされ得る。任意の様々な流速を利用することができる、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3.5mL/分が挙げられる。更に、様々なサンプル注入条件を用いることができ、例としては、0.1mg/mLの濃度のメタノール中、5または10 μ Lのいずれかの試料注入が挙げられる。

10

20

【0408】

別の変形において、予備的なキラル分離は、Berger MultiGram II SFC精製システムを用いて行う。例えば、試料を、ChiralPak ADカラム(21x250mm、10 μ)にロードすることができる。特定の変形において、分離のための流速は70mL/分、注入容量は2mLまで、および注入口の圧力は130バールにセットすることができる。反復注入(stacked injection)を適用して有効性を向上させることができる。

30

【0409】

上記反応手順またはスキームの各々において、様々な置換基を、本明細書で述べたもの以外の様々な置換基の中から選択し得る。

【0410】

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についての記述をここで述べる。

【0411】

グルコキナーゼ活性剤の実施例

40

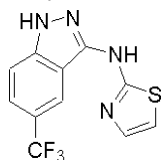
本発明は、本発明による特定の化合物の合成を記載する以下の実施例により更に例示されるが、これらに限定はされない。

【0412】

実施例1：チアゾール-2-イル-(5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル)-アミン

【0413】

【化 7 5】



【0 4 1 4】

5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン (1 0 0 m g 、 0 . 5 m m o l) および 2 - ブロモチアゾール (9 0 m g 、 0 . 5 5 m m o l) を n - ブタノール (5 m L) 中、 1 0 0 で 3 日間加熱した。反応系を減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (1 : 1 : 1 E t O A c / ヘキサン類 / C H ₂ C l ₂) で精製し、 3 8 m g (2 7 %) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.78 (s , 1 H) , 11.50 (s , 1 H) , 8.64 (s , 1 H) , 7.57-7.64 (m , 2 H) , 7.37 (d , 1 H , J = 3.6 Hz) , 7.03 (d , 1 H , J = 3.6 Hz) . MS (ES) [m + H] C₁₁H₇F₃N₄S に対する計算値 285 ; 実測値 285 .

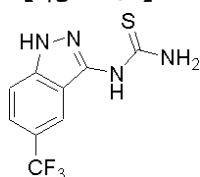
10

【0 4 1 5】

実施例 2 A : (5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - チオウレア

【0 4 1 6】

【化 7 6】



20

【0 4 1 7】

1 , 1 ' - チオカルボニルジ - 2 (1 H) - ピリドン (5 7 8 m g 、 2 . 4 9 m m o l) を 5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン (5 0 0 m g 、 2 . 4 9 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 溶液に加え、反応系を室温で 2 時間撹拌した。溶液を M e O H (5 m L) 中の水性 N H ₄ O H (5 m L) の混合液に加え、反応系を 1 5 分撹拌した。有機物を C H C l ₃ (2 x) で抽出、乾燥 (M g S O ₄) 、および減圧濃縮して、 6 4 2 m g (収率 9 9 %) の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.29 (s , 1 H) , 7.57 (d , 1 H , J = 8.8 Hz) , 7.48 (d , 1 H , J = 8.8 Hz) . MS (ES) [m + H] C₈H₆F₃N₃ に対する計算値 202 ; 実測値 202 .

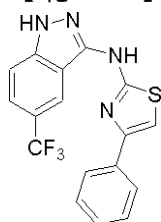
30

【0 4 1 8】

実施例 2 : (4 - フェニル - チアゾール - 2 - イル) - (5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - アミン

【0 4 1 9】

【化 7 7】



40

【0 4 2 0】

2 - ブロモアセトフェノン (1 2 5 m g 、 0 . 6 3 m m o l) を、 (5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) - チオウレア (1 6 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l) の E t O H (6 m L) 溶液に加え、反応系を還流状態で 1 時間撹拌した。溶液を冷却し、ブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) 、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (1 : 1 : 1 E t O A c / ヘキサン類 / C H ₂ C l ₂) で精製し、 1 9 2 m g (8 7 %) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 12.82

50

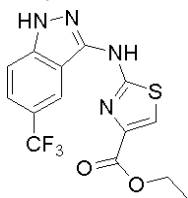
(s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.28-7.33 (m, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₇H₁₁F₃N₄Sに対する計算値361; 実測値 361.

【0421】

実施例3: 2-(5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イルアミノ)-チアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【0422】

【化78】



10

【0423】

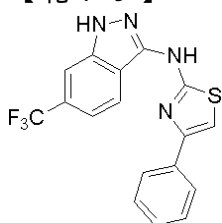
プロモピルビン酸エチルおよび実施例2で概説した手順に類似の手順を用い、収率70%で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.86 (s, 1H), 12.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 4.27 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₁F₃N₄O₂Sに対する計算値 357; 実測値 357.

【0424】

実施例4: (4-フェニル-チアゾール-2-イル)-(6-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イル)-アミン

【0425】

【化79】



30

【0426】

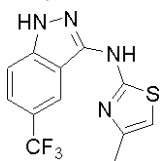
実施例2で概説した手順に類似の手順に従って、6-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-イルアミンから収率77%で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.82 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.28-7.47 (m, 5H). MS (ES) [m+H] C₁₇H₁₁F₃N₄Sに対する計算値 361; 実測値 361.

【0427】

実施例5: 4-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル)チアゾール-2-アミン

【0428】

【化80】



【0429】

実施例2で概説した手順に類似の手順に従って、-プロモアセトンを用い、収率75%で表題化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): 8.36 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 2.40 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C₁₂H₉F₃N₄Sに対する計算値 299; 実測値 299.

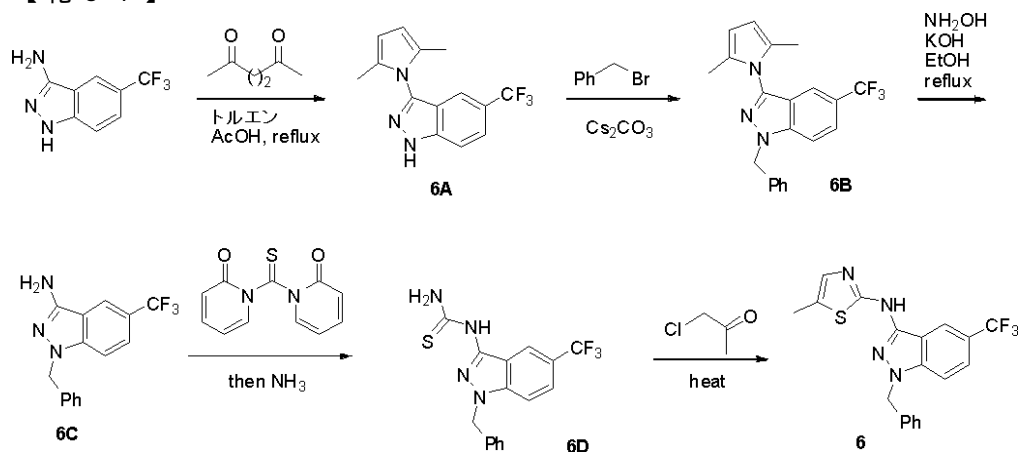
50

【 0 4 3 0 】

実施例 6 : N - (1 - ベンジル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チアゾール - 2 - アミン

【 0 4 3 1 】

【 化 8 1 】



10

【 0 4 3 2 】

トルエン (1 5 m L) 中の、5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - イルアミン (0 . 5 1 g 、 2 . 5 4 m m o l) および 2 , 5 - ヘキサジオン (0 . 3 0 g 、 2 . 6 m m o l) の混合溶液に 1 m L の A c O H を加えた。2 4 時間還流した後、反応系を冷却し、水で洗浄、および M g S O ₄ で乾燥した。溶媒を除去し、粗化合物 6 A を得、それを更なる精製をせずに次工程に用いた。

20

【 0 4 3 3 】

N M P (5 m L) 中の粗生成物 6 A 、ベンジルブロミドおよび C s ₂ C O ₃ の混合溶液を 6 0 で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出、および M g S O ₄ で乾燥した。溶媒を減圧除去して化合物 6 B を得た。MS (E S) [m + H] C ₂₁ 18 F ₃ N ₃ に対する計算値 370 ; 実測値 370 .

【 0 4 3 4 】

E t O H 中の化合物 6 B 、N H ₂ O H ・ H C l および K O H の混合溶液を、4 8 時間還流した。約 6 0 % 転換したことが、L C / M S でわかった。混合物を室温まで冷却し、D C M で抽出し、M g S O ₄ で乾燥した。溶媒を除去し、粗化合物 6 C を得、これを更なる精製をせずに次工程に用いた。

30

【 0 4 3 5 】

実施例 2 A に関連して記載した手順と類似の手順に従って、化合物 6 D を調製した。M S (E S) [m + H] C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₄ S に対する計算値 351 ; 実測値 351 .

【 0 4 3 6 】

実施例 2 に関連して記載した手順と類似の手順に従って、化合物 6 D から化合物 6 を調製した。¹ H N M R (400 M H z , D M S O - d ₆) : 8 . 63 (s , 1 H) , 7 . 87 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 67 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) , 7 . 14 - 7 . 41 (m , 6 H) , 5 . 59 (s , 2 H) . M S (E S) [m + H] C ₁₆ H ₁₃ F ₃ N ₄ S に対する計算値 375 ; 実測値 375 .

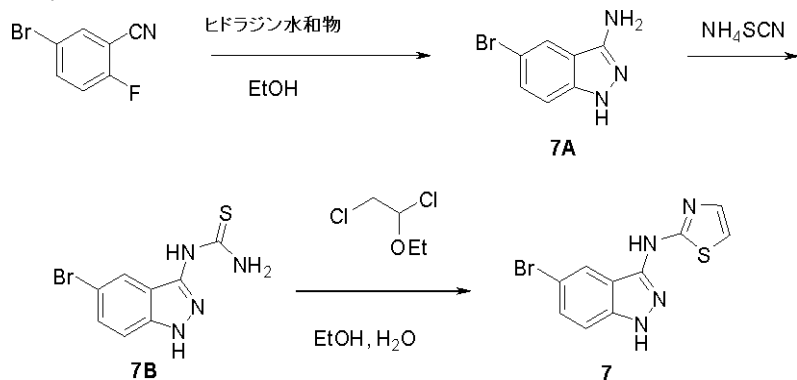
40

【 0 4 3 7 】

実施例 7 : 5 - ブロモ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【 0 4 3 8 】

【化 8 2】



10

【0 4 3 9】

ヒドラジン 1 水和物 (2.6 mL、52.5 mmol) を室温で、5 - プロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (3.50 g、17.5 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液に加えた。混合物を、還流条件下で 4 時間攪拌した。冷却後、混合物を EtOAc (300 mL) で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過し、減圧濃縮した。再結晶化 (EtOAc - ヘキサン) によって精製し、3.37 g (91%) の 5 - プロモ - 1H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 7A) を白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.07 (brs, 2 H) 7.20 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.42 (dd, 1H, J=8.85, 1.70 Hz) 7.71 (d, 1H, J=1.51 Hz) 8.98 (brs, 1 H). MS (ES) [m+H] C₇H₆BrN₃ に対する計算値 213; 実測値 211, 213.

20

【0 4 4 0】

チオシアン酸アンモニウム (229 mg、3 mmol) を、5 - プロモ - 1H - インダゾール - 3 - アミン (212 mg、1 mmol) の 1 N 塩酸 (3 mL) 懸濁液に加えた。混合物を 100 で 4 日間攪拌した。沈殿物を回収し、H₂O で洗浄して 231 mg (85%) の N - (5 - プロモ - 1H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (化合物 7B) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.43 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.50 (dd, 1H, J=8.85, 1.88 Hz) 8.49 (d, 1H, J=1.32 Hz) 8.79 (brs, 1H) 9.18 (brs, 1H) 10.85 (s, 1H) 12.86 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₈H₇BrN₄S に対する計算値 272; 実測値 270, 272.

30

【0 4 4 1】

N - (5 - プロモ - 1H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (104 mg、0.38 mmol) のエタノール (2 mL) および H₂O (1 mL) 中の攪拌溶液に、室温で 1, 2 - ジクロロエチルエチルエーテル (0.05 mL、0.41 mmol) を加えた。混合物を 80 で 3 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。EtOAc - ジイソプロピルエーテルから結晶化し、62.7 mg (55%) の 5 - プロモ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 7) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.01 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.36 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.37 - 7.42 (m, 1H) 7.44 - 7.49 (m, 1H) 8.35 (d, 1H, J=1.32 Hz) 11.34 (brs, 1H) 12.53 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₇BrN₄S に対する計算値 296; 実測値 294, 296.

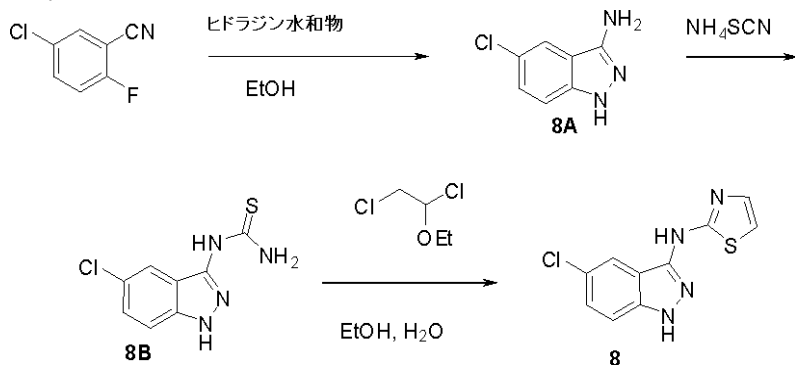
40

【0 4 4 2】

実施例 8 : 5 - クロロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1H - インダゾール - 3 - アミン

【0 4 4 3】

【化 8 3】



10

【0 4 4 4】

5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 8 A) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - クロロ - 2 - フルオロベンゾニトリルから収率 63% で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 4.07 (brs, 2H) 7.23 - 7.33 (m, 2H) 7.55 (d, 1H, $J=1.88$ Hz) 8.94 (brs, 1H).

【0 4 4 5】

チオシアン酸アンモニウム (1.54 g、20.2 mmol) を、5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (564 mg、3.37 mmol) の 1 N 塩酸 (120 mL) 懸濁液に加えた。混合物を 100 で 4 日間攪拌した。沈殿物を回収し、 H_2O で洗浄、および再結晶化 (EtOAc) により精製して 102 mg (13%) の N - (5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (化合物 8 B) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.39 (dd, 1H, $J=8.85, 2.07$ Hz) 7.50 (dd, 1H, $J=9.04, 0.57$ Hz) 8.33 (d, 1H, $J=1.51$ Hz) 8.78 (brs, 1H) 9.19 (brs, 1H) 10.85 (s, 1H) 12.85 (s, 1H).

20

【0 4 4 6】

5 - クロロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 8) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、N - (5 - クロロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレアから収率 34% で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.01 (d, 1H, $J=3.58$ Hz) 7.33 - 7.39 (m, 2H) 7.45 (d, 1H, $J=9.04$ Hz) 8.19 (d, 1H, $J=1.51$ Hz) 11.35 (brs, 1H) 12.53 (s, 1H). MS (ES) $[m+]$ $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{S}$ に対する計算値 250; 実測値 250.

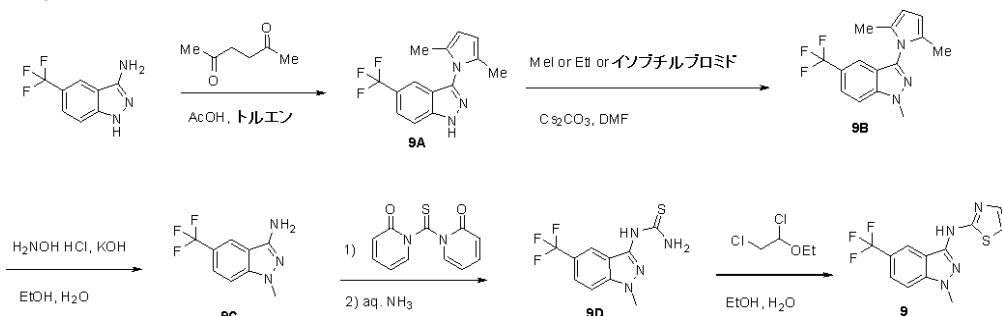
30

【0 4 4 7】

実施例 9: 1 - メチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【0 4 4 8】

【化 8 4】



40

【0 4 4 9】

5 - トリフルオロメチル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (2.5 g、12.4 mmol) のトルエン (20 mL) 攪拌溶液に、室温で酢酸 (0.15 mL、2.48 mmol) および 2, 5 - ヘキサジオン (1.6 mL、2.6 mmol) を加えた。ディーン・スターク装置中で水を除去しながら、混合物を還流条件下で 4 時間攪拌した。混合物に

50

追加の酢酸 (0.15 mL、2.48 mmol) および 2, 5 - ヘキサジオン (1.6 mL、2.6 mmol) を加え、ディーン・スターク装置中で水を除去しながら、混合物を還流条件下で一晩攪拌した。EtOAc (100 mL) で希釈後、混合物を飽和水性 NaHCO₃、H₂O、およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc = 10 : 1 5 : 1) で精製し、3.15 g (91%) の 3 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール (化合物 (9 A)) を非晶質粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.09 (s, 6H) 6.07 (s, 2H) 7.34 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.65 (dd, 1H, J=8.95, 1.60 Hz) 7.84 (s, 1H) 12.02 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₂F₃N₃ に対する計算値 280; 実測値 280.

10

【0450】

3 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール (303 mg、1.08 mmol) の DMF (5 mL) 攪拌溶液に、室温で炭酸セシウム (0.54 g、1.62 mmol) およびヨードメタン (0.075 mL、1.19 mmol) を加えた。混合物を 60 ° で 5 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。粗精製油を SiO₂ のパッドに通し (溶離液: EtOAc)、減圧濃縮して 305 mg (96%) の 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール (化合物 9 B) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.05 (s, 6H) 4.15 (s, 3H) 5.97 (s, 2H) 7.55 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.66 (dd, 1H, J=9.04, 1.70 Hz) 7.80 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₅H₁₄F₃N₃ に対する計算値 294; 実測値 294.

20

【0451】

3 - (2, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール (300 mg、1.02 mmol) のエタノール (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の攪拌溶液に、室温で水酸化カリウム (172 mg、3.06 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (355 mg、5.1 mmol) を加えた。混合物を 100 ° で一晩攪拌した。H₂O で希釈後、水層を CH₂Cl₂ (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 3 : 1 1 : 1) によって精製し、100 mg (46%) の 1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 9 C) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.88 (s, 3H) 4.12 (d, 2H, J=6.97 Hz) 7.24 - 7.30 (m, 1H) 7.54 (dd, 1H, J=8.85, 1.51 Hz) 7.85 (s, 1H).

30

【0452】

1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (100 mg、0.465 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 攪拌溶液に、0 ° で 1, 1' - チオカルボニルジ - 2 (1 H) - ピリドン (119 mg、0.511 mmol) を加え、混合物を 0 ° で 2 時間攪拌した。混合物に水性アンモニア (28%、5 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を分離し、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮して 129 mg (収率 100%) の N - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレア (化合物 9 D) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.01 (s, 3H) 6.81 (brs, 1H) 7.43 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.67 (dd, 1H, J=8.95, 1.60 Hz) 7.98 (s, 1H) 8.37 (brs, 1H) 9.42 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₂H₉F₃N₄S に対する計算値 275; 実測値 275.

40

【0453】

1 - メチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 9) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、N - [1 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル

50

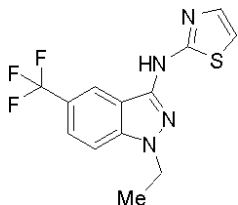
チオウレアから収率 39% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.00 (s, 3H) 7.05 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.39 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.65 - 7.77 (m, 2H) 8.64 (s, 1H) 11.56 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₂H₉F₃N₄S に対する計算値 299; 実測値 299.

【0454】

実施例 10: 1-エチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン

【0455】

【化 85】



10

【0456】

3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールを、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールから収率 96% で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.57 (t, 3H, J=7.25 Hz) 2.05 (s, 6H) 4.49 (q, 2H, J=7.16 Hz) 5.97 (s, 2H) 7.56 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.64 (dd, 1H, J=8.85, 1.51 Hz) 7.80 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₆H₁₆F₃N₃ に対する計算値 308; 実測値 308.

20

【0457】

1-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミンを、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、3-(2,5-ジメチル-1H-ピロール-1-イル)-1-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾールから収率 30% で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.44 (t, 3H, J=7.25 Hz) 4.13 (brs, 2H) 4.23 (q, 2H, J=7.28 Hz) 7.29 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.53 (dd, 1H, J=8.85, 1.51 Hz) 7.85 (s, 1H)

【0458】

N-[1-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]チオウレアを、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、1-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミンから収率 97% で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.50 (t, 3H, J=7.25 Hz) 4.35 (q, 2H, J=7.16 Hz) 6.91 (brs, 1H) 7.44 (d, 1H, J=9.04 Hz) 7.66 (dd, 1H, J=9.04, 1.51 Hz) 8.04 (s, 1H) 8.60 (brs, 1H) 9.48 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₁H₁₁F₃N₄S に対する計算値 289; 実測値 289.

30

【0459】

化合物 10 を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、N-[1-エチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]チオウレアから収率 41% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.43 (t, 3H, J=7.16 Hz) 4.39 (q, 2H, J=7.16 Hz) 7.04 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.39 (d, 1H, J=3.77 Hz) 7.67 (dd, 1H, J=9.04, 1.51 Hz) 7.78 (d, 1H, J=8.85 Hz) 8.63 (s, 1H) 11.57 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₃H₁₁F₃N₄S に対する計算値 313; 実測値 313.

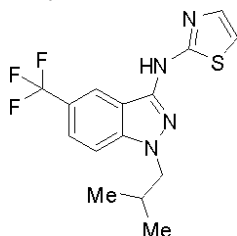
40

【0460】

実施例 11: 1-イソブチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン

【0461】

【化 8 6】



【 0 4 6 2】

3 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾールを、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、3 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾールから収率 99 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.96 (d, 6H, $J=6.78$ Hz) 2.04 (s, 6H) 2.32 - 2.50 (m, 1H) 4.24 (d, 2H, $J=7.16$ Hz) 5.97 (s, 2H) 7.55 (d, 1H, $J=9.04$ Hz) 7.63 (dd, 1H, $J=7.54, 1.51$ Hz) 7.80 (s, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3$ に対する計算値 336; 実測値 336.

10

【 0 4 6 3】

1 - イソブチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンを、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、3 - (2 , 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 1 - イル) - 1 - イソブチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾールから収率 20 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.91 (d, 6H, $J=6.78$ Hz) 2.19 - 2.35 (m, 1H) 3.96 (d, 2H, $J=7.35$ Hz) 4.11 (brs, 2H) 7.24 - 7.31 (m, 1H) 7.51 (dd, 1H, $J=8.95, 1.60$ Hz) 7.84 (s, 1H).

20

【 0 4 6 4】

N - [1 - イソブチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレアを、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、1 - イソブチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 100 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.93 (d, 6H, $J=6.78$ Hz) 2.18 - 2.37 (m, 1H) 4.08 (d, 2H, $J=7.35$ Hz) 6.87 (brs, 1H) 7.42 (d, 1H, $J=9.04$ Hz) 7.64 (dd, 1H, $J=9.04, 1.51$ Hz) 8.01 (s, 1H) 8.52 (brs, 1H) 9.47 (brs, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ に対する計算値 317; 実測値 317.

30

【 0 4 6 5】

化合物 11 を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、N - [1 - イソブチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレアから収率 30 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 0.89 (d, 6H, $J=6.78$ Hz) 2.23 - 2.39 (m, 1H) 4.18 (d, 2H, $J=6.97$ Hz) 7.04 (d, 1H, $J=3.58$ Hz) 7.38 (d, 1H, $J=3.58$ Hz) 7.66 (dd, 1H, $J=8.95, 1.60$ Hz) 7.79 (d, 1H, $J=9.04$ Hz) 8.63 (s, 1H) 11.55 (brs, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ に対する計算値 341; 実測値 341.

【 0 4 6 6】

実施例 12 : tert - ブチル { 3 - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] プロピル } カルバメート

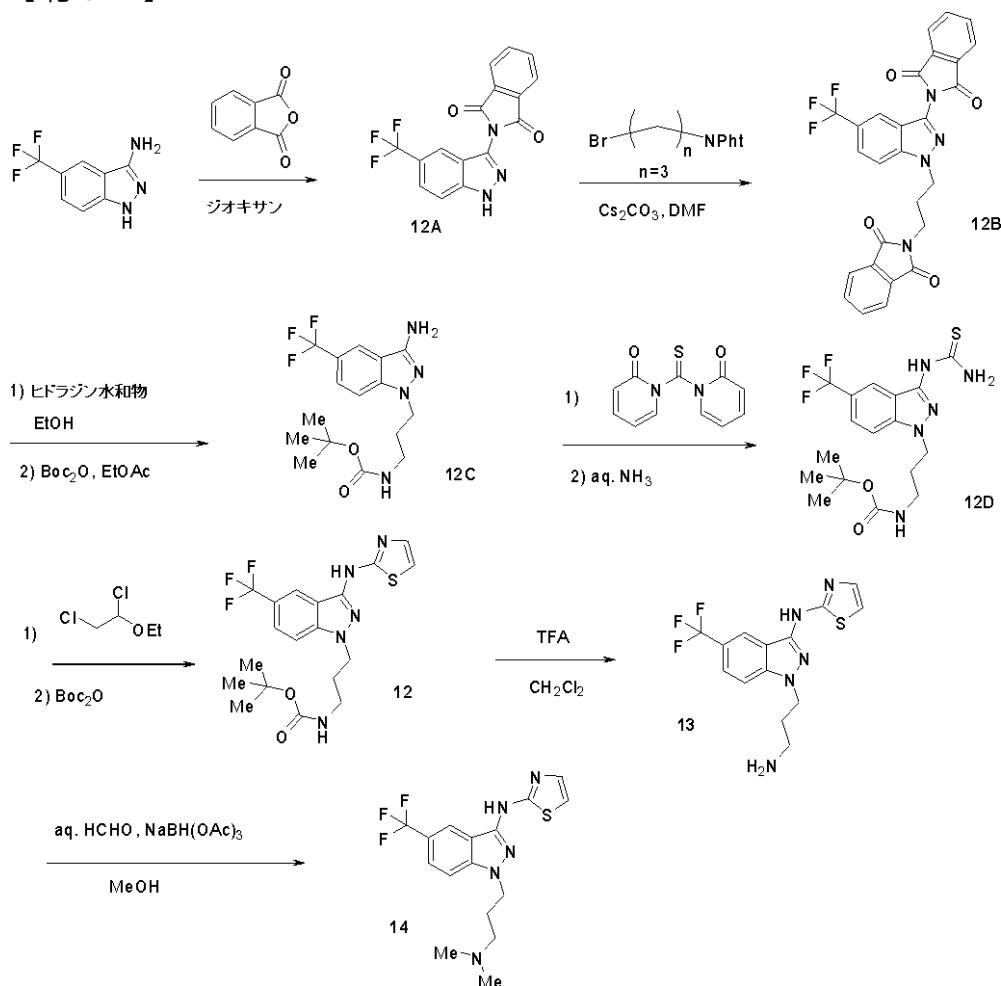
40

実施例 13 : 1 - (3 - アミノプロピル) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

実施例 14 : 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【 0 4 6 7】

【化 8 7】



10

20

【 0 4 6 8 】

無水フタル酸 (2.59 g、17.5 mmol) を室温で、5-トリフルオロメチル-1H-インダゾール-3-アミン (2.516 g、12.5 mmol) の 1,4-ジオキサン (100 mL) 溶液に加えた。混合物を 120 で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた後ジエチルエーテルを加え、混合物を室温で 30 分攪拌した。沈殿物を回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、2.26 g (56%) の化合物 12A を白色固体として得た。濾液を減圧濃縮した。固体を回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、242 mg (5.8%) の表題化合物を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.71 (dd, 1H, J=9.04, 1.51 Hz) 7.80 - 7.88 (m, 1H) 7.94 - 8.00 (m, 2H) 8.00 - 8.07 (m, 2H) 8.34 - 8.42 (m, 1H) 13.88 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₆H₈F₃N₃O₂ に対する計算値 332; 実測値 332.

30

【 0 4 6 9 】

2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (500 mg、1.51 mmol) の DMF (10 mL) 攪拌溶液に、室温で N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (446 mg、1.66 mmol) および炭酸セシウム (0.74 g、2.27 mmol) を加えた。混合物を 100 で一晩攪拌した。冷却後、H₂O を混合物に加えた。水層を EtOAc で抽出し、有機層を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン類 = 10 : 1) によって精製し、210 mg (27%) の化合物 12B を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.37 - 2.54 (m, 2H) 3.87 (t, 2H, J=6.59 Hz) 4.49 - 4.63 (m, 2H) 7.57 - 7.68 (m, 2H) 7.68 - 7.73 (m, 2H) 7.81 - 7.89 (m, 5H) 8.02 (dd, 2H, J=5.56, 3.11 Hz). MS (ES) [m+H] C₂₇H₁₇F₃N₄O₄ に対する計算値 519; 実測値 519.

40

50

【 0 4 7 0 】

ヒドラジン-水和物 (0 . 1 2 m L 、 2 . 4 3 m m o l) を、 2 - [1 - [3 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - イソインドール - 2 - イル) プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン (2 1 0 m g 、 0 . 4 0 5 m m o l) のエタノール (1 0 m L) 攪拌溶液に加えた。混合物を、還流条件下で 3 時間攪拌した。冷却後、飽和水性 NaHCO_3 および二炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 0 0 m g 、 0 . 4 5 8 m m o l) を混合物に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、 1 2 6 m g (8 7 %) の化合物 1 2 C を無色油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.42 (s, 9H) 1.94 - 2.15 (m, 2H) 2.98 - 3.21 (m, 2H) 4.13 (s, 2H) 4.24 (t, 2H, $J=6.63$ Hz) 4.75 (brs, 1H) 7.28 (d, 1H, $J=8.71$ Hz) 7.53 (dd, 1H, $J=9.09$, 1.51 Hz) 7.85 (s, 1H). MS (ES) [m - Boc + 2H] $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4$ に対する計算値 259; 実測値 259.

10

【 0 4 7 1 】

化合物 1 2 D を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、t e r t - ブチル { 3 - [3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] プロピル } カルバメートから収率 8 0 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.43 (s, 9H) 2.06 - 2.16 (m, 2H) 3.18 (s, 2H) 4.35 (t, 2H, $J=6.63$ Hz) 4.58 (brs, 1H) 6 . 94 (brs, 1H) 7.43 (d, 1H, $J=9.09$ Hz) 7.65 (d, 1H, $J=9.09$ Hz) 8.09 (s, 1H) 8.82 (brs, 1H) 9.45 (brs, 1H). MS (ES) [m + H] $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ に対する計算値 418; 実測値 418.

20

【 0 4 7 2 】

t e r t - ブチル { 3 - [3 - [(アミノカルボノチオイル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] プロピル } カルバメート (1 1 8 m g 、 0 . 2 8 3 m m o l) のエタノール (3 m L) および H_2O (1 m L) 中の攪拌溶液に、室温で 1 , 2 - ジクロロエチルエチルエーテル (0 . 1 1 m L 、 0 . 8 4 8 m m o l) を加えた。混合物を 9 0 で 4 時間攪拌した。冷却後、飽和水性 NaHCO_3 、 E t O A c および二炭酸ジ - t e r t - ブチル (9 3 m g 、 0 . 4 3 m m o l) を混合物に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を E t O A c で希釈し、有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、 7 6 . 1 m g (6 1 %) の化合物 1 2 C を無色油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.43 (s, 9H) 2.12 - 2.22 (m, 2H) 3.14 - 3.22 (m, 2H) 4.41 (t, 2H, $J=6.44$ Hz) 4.92 (brs, 1H) 6.87 (d, 1H, $J=3.79$ Hz) 7.41 (s, 1H) 7.39 (d, 1H, $J=6.06$ Hz) 7.62 (d, 1H, $J=8.71$ Hz) 8.00 (s, 1H) 9.94 (brs, 1H). MS (ES) [m + H] $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ に対する計算値 442; 実測値 442.

30

【 0 4 7 3 】

トリフルオロ酢酸 (2 m L) を、t e r t - ブチル { 3 - [3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル] プロピル } カルバメート (6 8 . 4 m g 、 0 . 1 5 5 m m o l) の CH_2Cl_2 (3 m L) 攪拌溶液に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。飽和水性 NaHCO_3 を混合物に加えた。水層を E t O A c で抽出した。有機層を乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮して 5 0 . 2 m g (9 5 %) の化合物 1 3 を白色粉末として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.99 - 2.12 (m, 2H) 2.71 - 2.80 (m, 2H) 4.44 (t, 2H, $J=6.59$ Hz) 7.07 (d, 1H, $J=3.58$ Hz) 7.40 (d, 1H, $J=3.58$ Hz) 7.68 - 7.73 (m, 1H) 7.80 (d, 1H, $J=9.04$ Hz) 8.64 (s, 1H). MS (ES) [m + H] $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ に対する計算値 342; 実測値 342.

40

【 0 4 7 4 】

1 - (3 - アミノプロピル) - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (4 1 . 7 m g 、 0 . 1 2 2 m m o l) の

50

MeOH (2 mL) 攪拌溶液に、室温でホルマリン (30 mg、0.366 mmol) を加えた。混合物を室温で30分攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (78 mg、0.366 mmol) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。飽和水性NaHCO₃を加えて反応を停止させた。水層をEtOAcで抽出した。有機層を乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。粗精製油をシリカゲルクロマトグラフィー (NH₂SiO₂、EtOAc / ヘキサン = 5 : 1 1 : 1) によって精製し、次いでジイソプロピルエーテルで結晶化して18.3 mg (41%) の化合物14を白色粉末として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.00 (t, 2H, J=6.50 Hz) 2.10 (s, 6H) 2.13 - 2.21 (m, 2H) 4.37 (t, 2H, J=6.50 Hz) 7.05 (d, 1H, J=3.39 Hz) 7.39 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.67 (d, 1H, J=9.23 Hz) 7.74 (d, 1H, J=8.85 Hz) 8.62 (s, 1H) 11.58 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₆H₁₈F₃N₅Sに対する計算値370; 実測値 370.

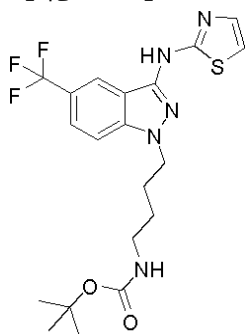
10

【0475】

実施例15: tert-ブチル {4-[3-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]ブチル}カルバメート

【0476】

【化88】



20

【0477】

2-[1-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを、実施例12(化合物12B、式中、n=4)で概説した手順に類似の手順に従って、2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから収率50%で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.70 - 1.89 (m, 2H) 1.93 - 2.14 (m, 2H) 3.77 (t, 2H, J=6.78 Hz) 4.54 (t, 2H, J=7.06 Hz) 7.59 - 7.66 (m, 2H) 7.71 (dd, 2H, J=5.46, 3.01 Hz) 7.80 - 7.91 (m, 5H) 8.02 (dd, 2H, J=5.46, 3.01 Hz). MS (ES) [m+H] C₂₈H₁₉F₃N₄O₄に対する計算値533; 実測値 533.

30

【0478】

tert-ブチル {4-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]ブチル}カルバメートを、実施例12(化合物12C、式中、n=4)で概説した手順に類似の手順に従って、2-[1-[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブチル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンから収率41%で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (s, 9H) 1.48 (s, 2H) 1.83 - 1.97 (m, 2H) 3.03 - 3.24 (m, 2H) 4.11 (brs, 2H) 4.20 (t, 2H, J=7.00 Hz) 4.53 (brs, 1H) 7.31 (d, 1H, J=8.71 Hz) 7.52 (dd, 1H, J=9.09, 1.51 Hz) 7.84 (s, 1H). MS (ES) [m-Boc+2H] C₁₂H₁₅F₃N₄に対する計算値273; 実測値 273.

40

【0479】

tert-ブチル {4-[3-[(アミノカルボノチオイル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]ブチル}カルバメートを、実施例9で概説した手順に類似の手順に従って、tert-ブチル {4-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]ブチル}カルバメートから収率

50

9.4%で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (s, 9H) 1.46 - 1.54 (m, 2H) 1.87 - 2.00 (m, 2H) 3.17 (q, 2H, J=7.07 Hz) 4.34 (t, 2H, J=7.00 Hz) 4.53 (brs, 1H) 6.82 (brs, 1H) 7.48 (d, 1H, J=8.71 Hz) 7.65 (dd, 1H, J=8.90, 1.33 Hz) 7.98 (s, 1H) 8.41 (brs, 1H) 9.41 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₈H₂₄F₃N₅O₂Sに対する計算値432; 実測値 432.

【0480】

化合物15を、実施例12(化合物12、式中、n=4)で概説した手順に類似の手順に従って、tert-ブチル {4-[3-[(アミノカルボノチオイル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]ブチル}カルバメートから収率64%で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.43 (s, 9H) 1.49 - 1.64 (m, 2H) 2.01 (brs, 2H) 3.14 - 3.25 (m, 2H) 4.35 (t, J=6.63 Hz, 2H) 4.53 (brs, 1H) 6.86 (brs, 1H) 7.42 (d, 2H, J=8.71 Hz) 7.60 (d, 1H, J=9.09 Hz) 8.01 (brs, 1H) 10.04 (brs, 1H). MS (ES) [m-Boc+2H] C₁₅H₁₆F₃N₅Sに対する計算値356; 実測値 356.

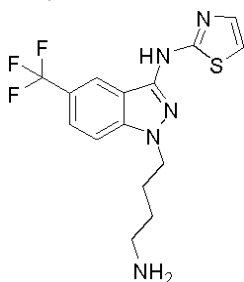
10

【0481】

実施例16: 1-(4-アミノブチル)-N-1,3-チアゾール-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン

【0482】

【化89】



20

【0483】

表題化合物を、実施例13で概説した手順に類似の手順に従って、tert-ブチル {4-[3-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]ブチル}カルバメートから収率99%で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.34 - 1.60 (m, 2H) 1.82 - 2.05 (m, 2H) 2.76 (t, 2H, J=7.76 Hz) 4.40 (t, 2H, J=6.63 Hz) 7.05 (d, 1H, J=3.41 Hz) 7.40 (d, 1H, J=3.79 Hz) 7.69 (dd, 1H, J=9.09, 1.51 Hz) 7.80 (d, 1H, J=8.71 Hz) 8.64 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₅H₁₆F₃N₅Sに対する計算値356; 実測値 356.

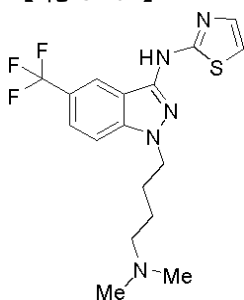
30

【0484】

実施例17: 1-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]-N-1,3-チアゾール-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン

【0485】

【化90】



40

【0486】

表題化合物を、実施例14で概説した手順に類似の手順に従って、1-(4-アミノブチル)-N-1,3-チアゾール-2-イル-5-(トリフルオロメチル)-1H-イン

50

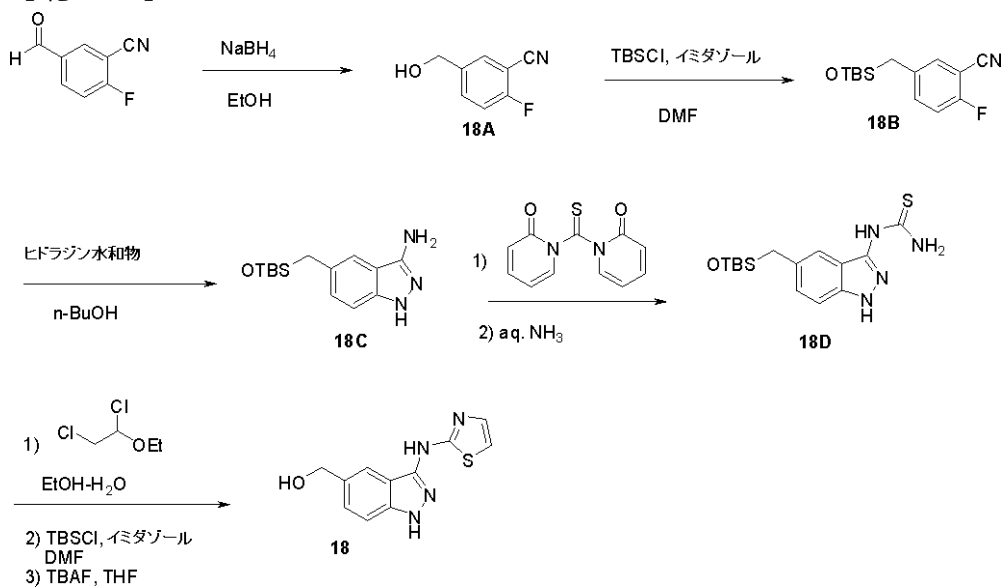
ダゾール - 3 - アミンから収率 11% で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.37 (qd, 2H, $J=7.44$, 7.25 Hz) 1.81 - 1.94 (m, 2H) 2.05 (s, 6H) 2.19 (t, 2H, $J=7.25$ Hz) 4.36 (t, 2H, $J=6.69$ Hz) 6.55 (s, 1H) 7.05 (d, 1H, $J=3.58$ Hz) 7.39 (d, 1H, $J=3.58$ Hz) 7.64 - 7.70 (m, 1H) 7.78 (d, 1H, $J=8.85$ Hz) 8.63 (s, 1H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ に対する計算値 384; 実測値 384.

【0487】

実施例 18: [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1H - インダゾール - 5 - イル] メタノール

【0488】

【化91】



10

20

30

40

【0489】

水素化ホウ素ナトリウム (1.32 g、34.9 mmol) を 0 で、2 - フルオロ - 5 - ホルミルベンズニトリル (4.73 g、31.7 mmol) 溶液に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、1N HCl で反応を停止させた。混合物を EtOAc で抽出し、有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮して 4.726 g (99%) の 2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ベンズニトリル (化合物 18A) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.89 (brs, 1H) 4.73 (s, 2H) 7.21 (t, 1H, $J=8.67$ Hz) 7.56 - 7.69 (m, 2H).

【0490】

2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) ベンズニトリルの DMF (60 mL) 攪拌溶液に、室温でイミダゾール (4.90 g、31.3 mmol) および tert - ブチルジメチルクロロシラン (5.19 g、34.4 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮して粗精製 5 - (tert - ブチル (ジメチル) シリル) オキシメチル - 1H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 18B) を得、それを更に精製せず次工程に用いた。

【0491】

ヒドラジン - 水和物 (4.6 mL、93.9 mmol) を室温で、上記粗精製化合物 18B (31.3 mmol) の n - BuOH (100 mL) 溶液に加えた。混合物を、還流条件下で一晩攪拌した。冷却後、沈殿物を濾過で除き、濾液を減圧濃縮した。粗精製油をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン = 10 : 1) によって精製し、1.003 g (12%) の化合物 18C を茶色油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

0.11 (s, 6H) 0.95 (s, 9H) 4.09 (brs, 2H) 4.81 (s, 2H) 7.23 - 7.37 (m, 2H) 7.51 (s, 1H) 8.92 (brs, 1H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OSSi}$ に対する計算値 278; 実測値 278.

50

【 0 4 9 2 】

N - [5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレア (化合物 1 8 D) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 7 8 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.14 (s, 6H) 0.96 (s, 9H) 4.83 (s, 2H) 6.81 (brs, 1H) 7.35 - 7.48 (m, 2H) 7.58 (s, 1H) 8.29 (brs, 1H) 9.39 (brs, 1H) 9.57 (brs, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{OSi}$ に対する計算値 337; 実測値 337.

【 0 4 9 3 】

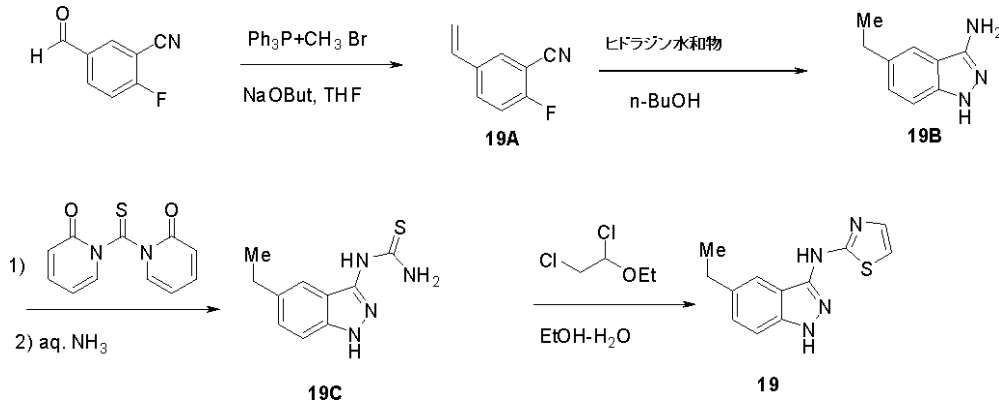
N - [5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレア (940 mg、2.79 mmol) のエタノール (30 mL) および H_2O (10 mL) 中の攪拌溶液に、室温で 1, 2 - ジクロロエチルエチルエーテル (1.03 mL、8.38 mmol) を加えた。混合物を 80 で 3 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を飽和水性 NaHCO_3 、 H_2O 、およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮した。ジイソプロピルエーテルから結晶化して 584 mg の粗精製混合物を白色固体として得、それを更に精製せず次工程に用いた。粗精製混合物の DMF (10 mL) 攪拌溶液に、室温でイミダゾール (380 mg、5.45 mmol) および t e r t - ブチルジメチルクロロシラン (400 mg、2.61 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、237 mg の粗精製化合物を無色油として得た。粗精製油 (237 mg) の THF (10 mL) 攪拌溶液に、0 で t e t r a - n - ブチルアンモニウムフルオリド (THF 中 1 M、3 mL、3 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、25.5 mg (6.8 %) の [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] メタノール (化合物 1 8) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 4.55 (d, 2H, $J=5.46$ Hz) 5.14 (t, 1H, $J=5.65$ Hz) 6.97 (d, 1H, $J=3.58$ Hz) 7.30 - 7.38 (m, 3H) 8.02 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 12.25 (s, 1H)

【 0 4 9 4 】

実施例 19 : 5 - エチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【 0 4 9 5 】

【 化 9 2 】



【 0 4 9 6 】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (6.80 g、17.3 mmol) の THF (100 mL) 攪拌懸濁液に、0 でカリウム t e r t - ブトキシド (2.50 g、26.0 mmol) を加えた。混合物を 0 で 30 分攪拌した。THF (50 mL) 中の 2 - フルオロ - 5 - ホルミルベンゾニトリル (2.58 g、17.3 mmol) を 0 で反応

混合物に滴下で加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。混合物に1N HClを加え、水層をEtOAcで抽出した。有機層をH₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン=1:10)によって精製し、0.81g(32%)の2-フルオロ-5-ビニルベンゾニトリル(化合物19A)を無色油として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 5.33 (dd, 1H, J=26.56, 10.93 Hz) 5.72 (dd, 1H, J=17.52, 16.20 Hz) 6.57 - 6.71 (m, 1H) 7.07 - 7.22 (m, 1H) 7.49 - 7.65 (m, 2H). MS (ES) [m+H] C₉H₆FNに対する計算値148; 実測値 148.

【0497】

5-エチル-1H-インダゾール-3-アミン(化合物19)を、実施例7で概説した手順に類似の手順に従って、2-フルオロ-5-ビニルベンゾニトリルから収率20%で調製した。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.28 (t, 3H, J=7.57 Hz) 2.74 (q, 2H, J=7.57 Hz) 4.05 (brs, 2H) 7.23 (s, 2H) 7.35 (s, 1H) 8.76 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₉H₁₁N₃に対する計算値162; 実測値 162.

10

【0498】

N-(5-エチル-1H-インダゾール-3-イル)チオウレア(化合物19C)を、実施例9で概説した手順に類似の手順に従って、5-エチル-1H-インダゾール-3-アミンから収率96%で調製した。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.29 (t, 3H, J=7.57 Hz) 2.77 (q, 2H, J=7.57 Hz) 6.91 (brs, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.46 (s, 1H) 8.52 (brs, 1H) 9.53 (brs, 2H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₁₂N₄Sに対する計算値221; 実測値 221.

20

【0499】

5-エチル-N-1,3-チアゾール-2-イル-1H-インダゾール-3-アミン(化合物19)を、実施例7で概説した手順に類似の手順に従って、N-(5-エチル-1H-インダゾール-3-イル)チオウレアから収率32%で調製した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (t, 3H, J=7.54 Hz) 2.69 (q, 2H, J=7.54 Hz) 6.96 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.23 (dd, 1H, J=8.67, 1.61 Hz) 7.31 (d, 1H, J=8.67 Hz) 7.34 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.92 (s, 1H) 11.20 (brs, 1H) 12.18 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₂H₁₂N₄Sに対する計算値245; 実測値 245.

【0500】

30

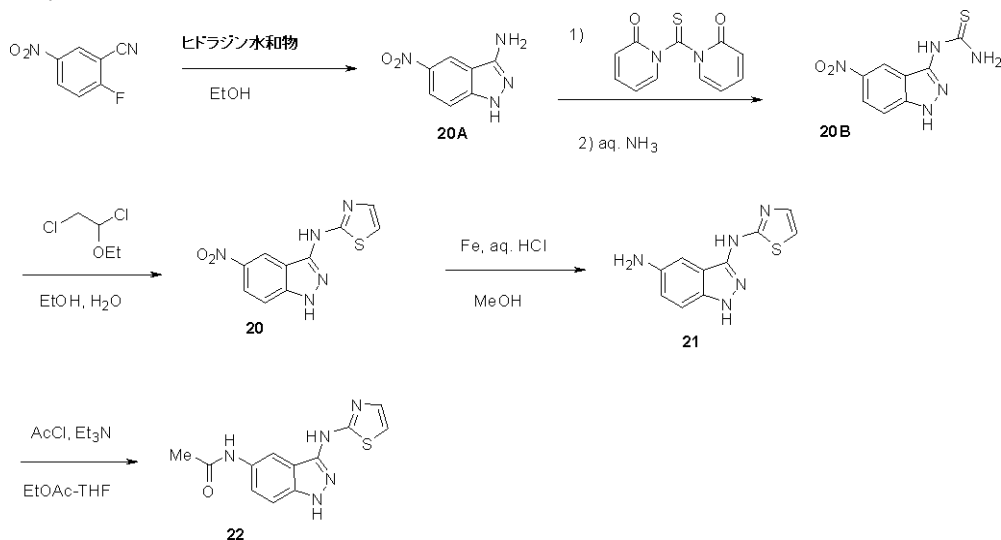
実施例20: 5-ニトロ-N-1,3-チアゾール-2-イル-1H-インダゾール-3-アミン

実施例21: N³-1,3-チアゾール-2-イル-1H-インダゾール-3,5-ジアミン

実施例22: N-[3-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-1H-インダゾール-5-イル]アセトアミド

【0501】

【化 9 3】



10

【0502】

5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 20 A) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - プロモ - 2 - フルオロベンゾニトリルから収率 100 % で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.99 (s, 2H) 7.35 (d, 1H, J=9.04 Hz) 8.06 (dd, 1H, J=9.23, 2.26 Hz) 8.90 (d, 1H, J=1.70 Hz) 12.18 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₇H₆N₄O₂ に対する計算値 179; 実測値 179.

20

【0503】

N - (5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (化合物 20 B) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 28 % で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.61 (d, 1H, J=9.23 Hz) 8.21 (dd, 1H, J=9.32, 2.17 Hz) 8.96 (brs, 1H) 9.21 (brs, 1H) 9.47 (d, J=1.88 Hz, 1H) 11.25 (brs, 1H) 13.32 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₈H₇N₅O₂S に対する計算値 238; 実測値 238.

【0504】

5 - ニトロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 20) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、N - (5 - ニトロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレアから収率 70 % で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.09 (d, 1H, J=3.79 Hz) 7.41 (d, 1H, J=3.41 Hz) 7.57 (d, 1H, J=9.47 Hz) 8.20 (dd, 1H, J=9.28, 2.08 Hz) 9.31 (d, 1H, J=1.51 Hz) 11.75 (brs, 1H) 13.06 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₇N₅O₂S に対する計算値 262; 実測値 262.

30

【0505】

5 - ニトロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (319 mg、1.22 mmol) の MeOH (6 mL)、H₂O (3 mL) および濃 HCl (0.3 mL) 中の攪拌懸濁液に、室温で還元鉄 (340 mg、6.1 mmol) を加えた。混合物を 80 で 30 分攪拌した。冷却後、不溶物を濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を減圧濃縮した。飽和水性 NaHCO₃ を加え、混合物を THF - EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。EtOAc 中の残渣を短い SiO₂ カラムに通し、濾液を減圧濃縮した。残渣を THF - ジイソプロピルエーテルから再結晶化し、EtOAc で洗浄して 62.8 mg (22 %) の N³ - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3, 5 - ジアミン (化合物 21) を無色固体として得た。濾液を再び減圧濃縮した。固体を回収し、EtOAc で洗浄して 102 mg (36 %) の化合物 21 を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.74 (brs, 2H) 6.80 (dd, 1H, J=8.76, 1.98 Hz) 6.90 (d, 1H, J=3.77 Hz) 7.06 (d, 1H, J=1.70 Hz) 7.13 (d, 1H, J=8.67 Hz) 7.29 (d, 1H, J=3.58 Hz) 10.94 (brs, 1H) 11.82 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₉N₅S に対する計算値 232; 実

40

50

測値 232.

【0506】

N³-1,3-チアゾール-2-イル-1H-インダゾール-3,5-ジアミン(55.4 mg、0.24 mmol)のEtOAc(2 mL)およびTHF(2 mL)中の攪拌溶液に、0 でトリエチルアミン(0.041 mL、0.288 mmol)およびアセチルクロリド(0.017 mL、0.24 mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。EtOAcで希釈後、有機層をH₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過、および減圧濃縮した。再結晶化(EtOAc-ジイソプロピルエーテル)によって精製し、17.2 mg(26%)のN-[3-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-1H-インダゾール-5-イル]アセトアミド(化合物22)を無色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 2.06 (s, 3H) 6.94 (d, 1H, J=3.03 Hz) 7.26 - 7.45 (m, 3H) 8.32 (s, 1H) 9.87 (s, 1H) 11.29 (brs, 1H) 12.23 (s, 1H).

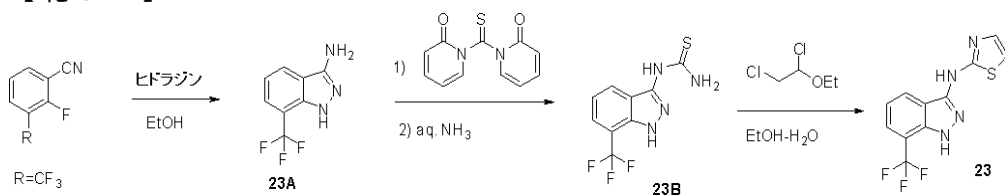
10

【0507】

実施例23: N-1,3-チアゾール-2-イル-7-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン

【0508】

【化94】



20

【0509】

7-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン(化合物23A)を、実施例7で概説した手順に類似の手順に従って、3-トリフルオロ-2-フルオロベンゾニトリルから収率58%で調製した。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 4.21 (brs, 2H) 7.15 (t, 1H, J=7.76 Hz) 7.62 (d, 1H, J=7.19 Hz) 7.76 (d, 1H, J=7.95 Hz) 9.31 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₈H₆F₃N₃に対する計算値202; 実測値 202.

【0510】

N-[7-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]チオウレア(化合物23B)を、実施例9で概説した手順に類似の手順に従って、7-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミンから収率96%で調製した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.27 (t, 1H, J=7.76 Hz) 7.80 (d, 1H, J=7.19 Hz) 8.52 (d, 1H, J=8.33 Hz) 8.85 (brs, 1H) 9.16 (brs, 1H) 10.98 (brs, 1H) 13.20 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₉H₇F₃N₄Sに対する計算値261; 実測値 261.

30

【0511】

N-1,3-チアゾール-2-イル-7-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン(化合物23)を、実施例7で概説した手順に類似の手順に従って、N-[7-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-イル]チオウレアから収率73%で調製した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 7.05 (d, 1H, J=3.79 Hz) 7.23 (t, 1H, J=7.76 Hz) 7.39 (d, 1H, J=3.79 Hz) 7.76 (d, 1H, J=7.19 Hz) 8.43 (d, 1H, J=8.33 Hz) 11.56 (brs, 1H) 12.93 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₁H₇F₃N₄Sに対する計算値285; 実測値 285.

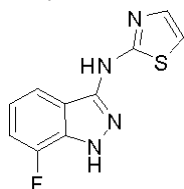
40

【0512】

実施例24: 7-フルオロ-N-1,3-チアゾール-2-イル-1H-インダゾール-3-アミン

【0513】

【化 9 5】



【 0 5 1 4】

7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - アミンを、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、2, 3 - ジフルオロベンゾニトリルから収率 73 % で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.15 (d, 2H, J=7.19 Hz) 6.95 - 7.09 (m, 2H) 7.34 (d, 1H, J=7.57 Hz) 9.19 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₇H₆FN₃に対する計算値152; 実測値 152.

【 0 5 1 5】

N - (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレアを、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 75 % で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.06 (td, 1H, J=7.95, 4.54 Hz) 7.25 (dd, 1H, J=11.36, 7.19 Hz) 8.02 (d, 1H, J=8.33 Hz) 8.79 (brs, 1H) 9.16 (brs, 1H) 10.89 (s, 1H) 13.23 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₈H₇FN₄Sに対する計算値211; 実測値 211.

【 0 5 1 6】

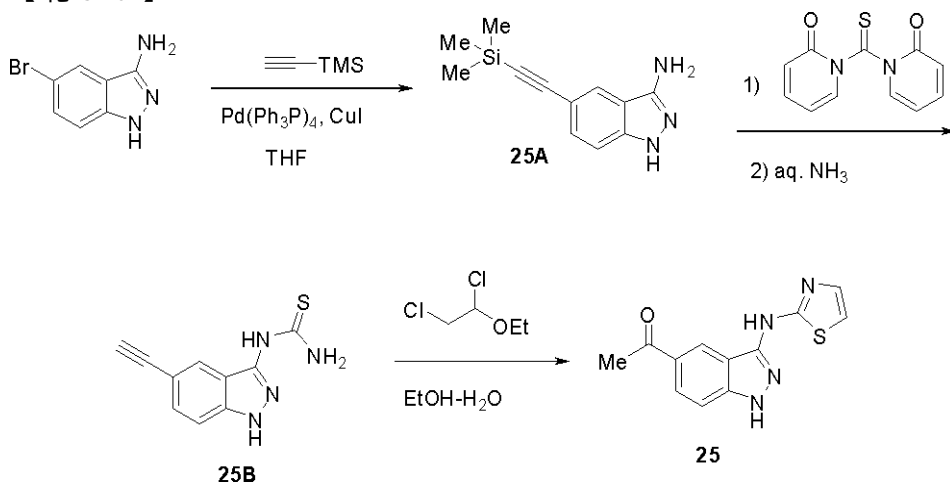
7 - フルオロ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 24) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、N - (7 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレアから収率 57 % で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 6.98 - 7.08 (m, 2H) 7.22 (dd, 1H, J=11.74, 7.57 Hz) 7.37 (d, 1H, J=3.41 Hz) 7.93 (d, 1H, J=8.33 Hz) 11.43 (brs, 1H) 12.85 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₇FN₄Sに対する計算値235; 実測値 235.

【 0 5 1 7】

実施例 25 : 1 - [3 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] エタノン

【 0 5 1 8】

【化 9 6】



【 0 5 1 9】

5 - ブロモ - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (215 mg、1.01 mmol) の THF (10 mL) 攪拌溶液に、室温、窒素雰囲気下でトリメチルシリルアセチレン (0.22 mL、1.5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.52 mL、3.0 mmol)、ヨウ化銅 (19 mg、0.1 mmol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (71 mg、0.1 mmol) を加えた。混合物を 60 ° で一晩攪拌した。不溶物を濾過で除き、濾液を EtOAc で希釈し、H₂O、ブラインで洗浄し、乾

燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。再結晶化 (EtOAc - ジイソプロピルエーテル) によって精製し、93.7 mg の 5 - [(トリメチルシリル) エチニル] - 1H - インダゾール - 3 - アミンと 5 - ブロモ - 1H - インダゾール - 3 - アミンとの混合物を得た。

【0520】

1, 1' - チオカルボニルジ - 2 (1H) - ピリドン (105 mg、0.451 mmol) を、0 で上記混合物 (93.7 mg) の CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に加え、反応系を 0 で 2 時間攪拌した。水性アンモニア (28%、5 mL) を混合物に加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を分離し、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮して粗精製チオウレア (化合物 (compound) 25B) を白色固体として得、それを更に精製せず次工程に用いた。

10

【0521】

粗精製チオウレアのエタノール (4.5 mL) および H₂O (1.5 mL) 中の攪拌溶液に、室温で 1, 2 - ジクロロエチルエチルエーテル (0.21 mL、1.23 mmol) を加えた。混合物を 80 で 3 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 3 : 1) によって精製し、2.1 mg (3 工程で 8%) の表題化合物を無色油として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.60 (s, 3H) 7.05 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.39 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.45 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.93 (dd, 1H, J=8.85, 1.51 Hz) 8.99 (s, 1H) 11.55 (brs, 1H) 12.71 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₂H₁₀N₄OS の計算値 259; 実測値 259.

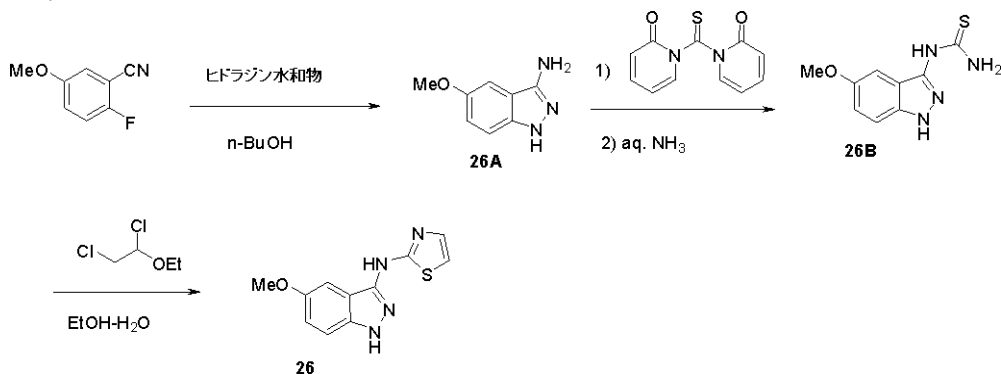
20

【0522】

実施例 26 : 5 - メトキシ - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1H - インダゾール - 3 - アミン

【0523】

【化 97】



30

【0524】

5 - メトキシ - 1H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 26A) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - メトキシ - 2 - フルオロベンゾニトリルから収率 3.6% で調製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.85 (s, 3H) 3.99 (brs, 2H) 6.91 (d, 1H, J=2.27 Hz) 7.01 - 7.08 (m, 1H) 7.22 (d, 1H, J=9.09 Hz) 8.78 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₈H₉N₃O に対する計算値 164; 実測値 164.

40

【0525】

5 - メトキシ - 1H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 26B) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - メトキシ - 1H - インダゾール - 3 - アミンから収率 53% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 3.77 (s, 3H) 7.04 (dd, 1H, J=9.04, 2.45 Hz) 7.35 (d, 1H, J=9.04 Hz) 7.75 (d, 1H, J=2.26 Hz) 8.67 (brs, 1H) 9.26 (brs, 1H) 10.73 (brs, 1H) 12.49 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₉H₁₀N₄OS に対する計算値 223; 実測値 223.

【0526】

50

表題化合物を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、N - (5 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレアから収率 4 9 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.78 (s, 3H) 6.96 (d, 1H, $J=3.41$ Hz) 7.02 (dd, 1H, $J=8.90, 2.46$ Hz) 7.28 - 7.36 (m, 2H) 7.62 (d, 1H, $J=2.27$ Hz) 11.14 (brs, 1H) 12.15 (s, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$ に対する計算値 247; 実測値 247.

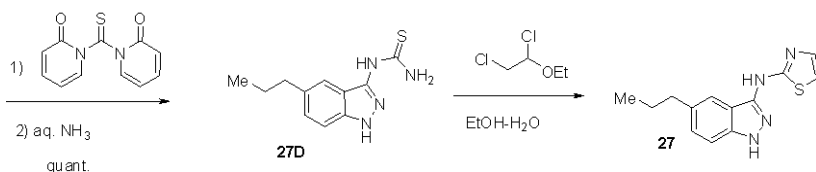
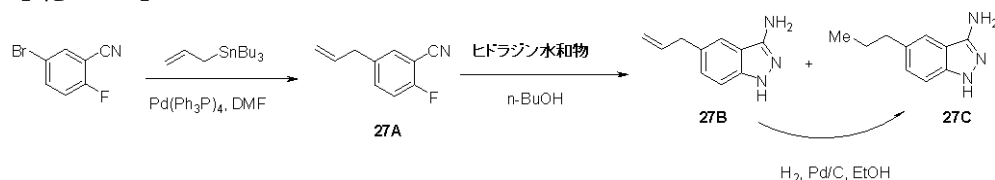
【 0 5 2 7 】

実施例 2 7 : 5 - プロピル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【 0 5 2 8 】

【 化 9 8 】

10



20

【 0 5 2 9 】

5 - プロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (1 . 5 0 g 、 7 . 5 0 m m o l) の D M F (2 0 m L) 攪拌溶液に、室温、窒素雰囲気下でアリルトリブチルチン (3 . 7 3 g 、 1 1 . 2 5 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (4 3 3 m g 、 0 . 3 7 5 m m o l) を加えた。混合物を 5 0 で一晩攪拌した。冷却後、混合物を E t O A c で希釈し、1 N H C l 、 H ₂ O 、およびブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過、および減圧濃縮した。粗精製油を短い N H - S i O ₂ カラムに通し、濾液を減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / E t O A c = 2 0 : 1 1 0 : 1) によって精製し、7 3 9 m g (6 1 %) の 5 - アリル - 2 - フルオロベンゾニトリル (化合物 2 7 A) を無色油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.39 (d, 2H, $J=6.59$ Hz) 5.02 - 5.23 (m, 2H) 5.79 - 6.01 (m, 1H) 7.14 (t, 1H, $J=8.57$ Hz) 7.35 - 7.50 (m, 2H)

30

【 0 5 3 0 】

5 - アリル - 2 - フルオロベンゾニトリル (0 . 7 4 g 、 4 . 5 7 m m o l) の n - B u O H (3 0 m L) 攪拌溶液に、ヒドラジン-水和物 (0 . 6 7 m L 、 1 3 . 8 m m o l) を加えた。混合物を還流下で一晩攪拌し、減圧濃縮した。残渣を E t O A c で希釈し、H ₂ O およびブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過、および減圧濃縮した。沈殿物を回収し、ヘキサンで洗浄して 5 - アリル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 2 7 B) と 5 - プロピル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 2 7 C) との混合物 (2 : 5) を得た。混合物をエタノール (2 m L) に溶解した。パラジウム炭 (8 0 m g) を溶液に加え、混合物を室温、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。濾過によって触媒を除去し、濾液を減圧濃縮して 8 3 . 2 m g (1 0 %) の化合物 2 7 C を無色油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, 3H, $J=7.25$ Hz) 1.60 - 1.77 (m, 2H) 2.61 - 2.76 (m, 2H) 4.05 (brs, 2H) 7.16 - 7.23 (m, 2H) 7.33 (s, 1H) 8.75 (brs, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$ に対する計算値 176; 実測値 176.

40

【 0 5 3 1 】

N - (5 - プロピル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (化合物 2 7 D) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - プロピル - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 1 0 0 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.96 (t, 3H, $J=7.38$ Hz) 1.61 - 1.77 (m, 2H) 2.71 (t, 2H, $J=7.57$ Hz) 6.81 (brs, 1H) 7.28 - 7.37

50

(m, 2H) 7.41 (s, 1H) 8.32 (brs, 1H) 9.36 (brs, 1H) 9.55 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] $C_{11}H_{14}N_4S$ に対する計算値235; 実測値 235.

【0532】

表題化合物を、実施例7で概説した手順に類似の手順に従って、N-(5-プロピル-1H-インダゾール-3-イル)チオウレアから収率29%で調製した。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.92 (t, 3H, J=7.38 Hz) 1.55 - 1.72 (m, 2H) 2.63 (t, 2H, J=7.57 Hz) 6.96 (d, 1H, J=3.41 Hz) 7.21 (dd, 1H, J=8.33, 1.14 Hz) 7.31 (d, 1H, J=8.71 Hz) 7.34 (d, 1H, J=3.79 Hz) 7.89 (s, 1H) 11.18 (s, 1H) 12.18 (s, 1H). MS (ES) [m+H] $C_{13}H_{14}N_4S$ に対する計算値259; 実測値 259.

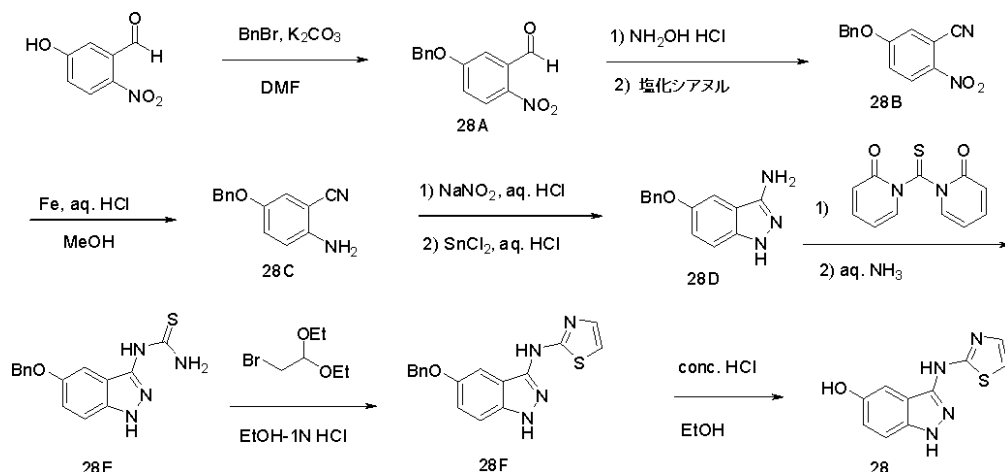
【0533】

10

実施例28: 3-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-1H-インダゾール-5-オール

【0534】

【化99】



20

【0535】

5-ヒドロキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (25 g, 150 mmol) の DMF (200 mL) 攪拌溶液に、室温で炭酸カリウム (25 g, 180 mmol) およびベンジルブロミド (20 mL, 165 mmol) を加え、混合物を 80 で 2 時間攪拌した。冷却後、混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過、および減圧濃縮した。再結晶化 (ヘキサン-EtOAc) によって精製し、34.15 g (99%) の 5-(ベンジロキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド (化合物 28A) を無色固体として得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 5.21 (s, 2H) 7.21 (d, 1H, J=9.09, 3.03 Hz) 7.35 - 7.46 (m, 6H) 8.16 (d, 1H, J=9.09 Hz) 10.48 (s, 1H).

30

【0536】

5-(ベンジロキシ)-2-ニトロベンズアルデヒド (20 g, 86.9 mmol) のピリジン (100 mL) 攪拌溶液に、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.68 g, 96 mmol) を加え、混合物を 80 で 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に H_2O を加え、沈殿物を回収して H_2O で洗浄、および乾燥して粗精製オキシムを得、それを更に精製せず次工程に用いた。DMF (200 mL) 中の粗精製オキシムに、0 で塩化シアヌル (16.03 g, 86.9 mmol) を加えた。混合物を 0 で 1 時間、次いで室温で 1 時間攪拌した。混合物に、0 で 1N HCl (200 mL) を加えた。水層を EtOAc で抽出した。有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過、および減圧濃縮した。再結晶化 (ヘキサン-EtOAc) によって精製し、17.83 g (81%) の 5-(ベンジロキシ)-2-ニトロベンゾニトリル (化合物 28B) を無色固体として得た。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 5.21 (s, 2H) 7.20 - 7.31 (m, 1H) 7.35 - 7.51 (m, 6H) 8.31 (d, 1H, J=9.23 Hz).

40

【0537】

50

5 - イソプロポキシ - 2 - ニトロベンゾニトリル (17 . 83 g、70 . 1 mmol) の MeOH (70 mL) および濃 HCl (70 mL) 中の攪拌溶液に、室温で還元鉄 (3 . 92 g、70 . 1 mmol) を加えた。混合物を 60 で 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に EtOAc、THF および飽和水性 NaHCO₃ を加え、濾過によって不溶物を除去した。有機層を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムのパッドに通した (溶離液 : EtOAc)。ヘキサン - EtOAc から再結晶化によって精製し、12 . 85 g (82 %) の 2 - アミノ - 5 - (ベンジルオキシ) ベンゾニトリル (化合物 28C) を淡黄色固体として得た。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.12 (brs, 2H) 4.98 (s, 2H) 6.69 (d, 1H, J=8.71 Hz) 6.94 (d, 1H, J=2.65 Hz) 6.98 - 7.11 (m, 1H) 7.30 - 7.47 (m, 5H). MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₂N₂O に対する計算値 225; 実測値 225.

10

【 0 5 3 8 】

2 - アミノ - 5 - (ベンジルオキシ) ベンゾニトリル (5 . 0 g、22 . 3 mmol) の濃 HCl (40 mL) 攪拌溶液に、0 で H₂O (10 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1 . 93 mg、27 . 9 mmol) を加え、混合物を 30 分攪拌した。得られた溶液を、0 で濃 HCl (20 mL) 中の塩化第一スズ (34 . 0 g、178 mmol) に滴下で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に 8 N NaOH、EtOAc および THF を加え、濾過によって不溶物を除去した。有機層を分離し、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。沈殿物を回収し、ヘキサン - EtOAc から再結晶化し、3 . 334 g (62 %) の 5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 28D) を無色固体として得た。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.05 (s, 2H) 5.17 (s, 2H) 6.97 (dd, 1H, J=8.85, 2.45 Hz) 7.15 (d, 1H, J=9.04 Hz) 7.25 - 7.44 (m, 4H) 7.44 - 7.53 (m, 2H) 11.20 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₃N₃O に対する計算値 240; 実測値 240.

20

【 0 5 3 9 】

N - [5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレア (化合物 28E) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 100 % で調製した。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.08 (s, 2H) 7.12 (dd, 1H, J=9.04, 2.26 Hz) 7.30 - 7.46 (m, 4H) 7.46 - 7.54 (m, 2H) 7.89 (d, 1H, J=1.88 Hz) 8.69 (d, 1H, J=1.32 Hz) 9.27 (brs, 1H) 10.74 (brs, 1H) 12.52 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₅H₁₄N₄OS に対する計算値 299; 実測値 299.

30

【 0 5 4 0 】

N - [5 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレア (1 . 953 g、6 . 27 mmol) のエタノール (45 mL) および H₂O (15 mL) 中の攪拌溶液に、室温でプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (1 . 54 mL、12 . 54 mmol) を加えた。混合物を 80 で 4 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を飽和水性 NaHCO₃、H₂O、およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過、および減圧濃縮した。残渣を EtOAc で溶解し、SiO₂ のパッドに通し (NH - SiO₂、EtOAc)、減圧濃縮した。EtOAc - ジイソプロピルエーテルから結晶化し、2 . 51 g (100 %) の 5 - (ベンジルオキシ) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 28F) を白色固体として得た。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 5.09 (s, 2H) 6.96 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.10 (dd, 1H, J=8.95, 2.35 Hz) 7.29 - 7.45 (m, 5H) 7.46 - 7.54 (m, 2H) 7.73 (d, 1H, J=2.26 Hz) 11.15 (brs, 1H) 12.17 (s, 1H).

40

【 0 5 4 1 】

5 - (ベンジルオキシ) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (1 . 65 g、5 . 19 mmol) のエタノール (30 mL) および濃 HCl (30 mL) 中の溶液を、100 で一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮した。得られた固体を回収し、H₂O で洗浄、および乾燥し、THF - ジイソプロピルエーテルから再結晶

50

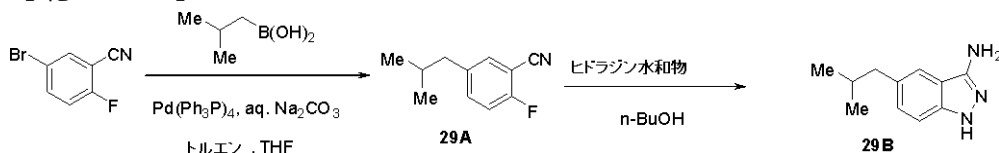
化し、435 mg (36%) の表題化合物を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DM SO-d₆) 6.88 - 6.97 (m, 2H) 7.22 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.28 - 7.38 (m, 2H) 9.05 (s, 1H) 11.08 (brs, 1H) 12.00 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₈N₄OS に対する計算値233; 実測値 233.

【0542】

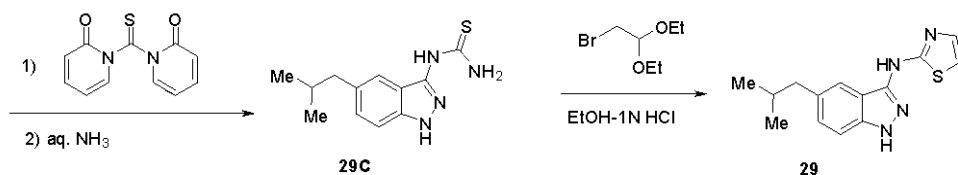
実施例 29: 5 - イソブチル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【0543】

【化100】



10



20

【0544】

5 - ブロモ - 2 - フルオロベンゾニトリル (1.00 g、5.0 mmol) のトルエン (12 mL) および THF (8 mL) 中の攪拌溶液に、室温、窒素雰囲気下で炭酸カリウム (2.07 g、15 mmol)、イソブチルボロン酸 (0.77 g、7.5 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (289 mg、0.25 mmol) を加えた。混合物を 80 °で一晩攪拌した。冷却後、混合物を EtOAc で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。粗精製油を短い SiO₂ のパッドに通し (NH₄SiO₂、EtOAc)、溶出画分を減圧濃縮して粗生成物 (化合物 29A) を得、それを更に精製せず次工程に用いた。

【0545】

30

化合物 29A の粗生成物の n - BuOH (20 mL) 攪拌溶液に、室温でヒドラジン水和物 (0.73 mL、15 mmol) を加えた。混合物を還流条件下で一晩攪拌し、減圧濃縮した。混合物を EtOAc - THF で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮して化合物 29B の粗生成物を得、それを更に精製せず次工程に用いた。

【0546】

化合物 29B の粗生成物の THF (20 mL) 溶液に、0 °で 1, 1' - チオカルボニルジ - 2 (1H) - ピリドン (920 mg、3.95 mmol) を加え、反応系を 0 °で 1 時間攪拌した。混合物に水性アンモニア (28%、5 mL) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。EtOAc で希釈後、有機層を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。粗生成物 (N - (5 - イソブチル - 1H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア; 化合物 29C) を短い SiO₂ のパッドに通し (EtOAc)、減圧濃縮した。分取 HPLC によって精製 (purification) し、97.4 mg (3 工程で 7.8%) の化合物 29C を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.88 (d, 6H, J=6.44 Hz) 1.75 - 1.95 (m, 1H) 2.52 (d, 2H, J=3.79 Hz) 7.21 (dd, 1H, J=8.71, 1.51 Hz) 7.34 (d, 1H, J=8.71 Hz) 7.98 (s, 1H) 8.68 (brs, 1H) 9.25 (brs, 1H) 10.76 (s, 1H) 12.53 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₂H₁₆N₄S に対する計算値249; 実測値 249.

40

【0547】

N - (5 - イソブチル - 1H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (化合物 29C ;

50

97.4 mg、0.392 mmol) のエタノール (3 mL) および 1 N HCl (1 mL) 中の攪拌溶液に、室温でプロモアセトアルデヒドジエチルアセタール (0.097 mL、0.784 mmol) を加えた。混合物を 80 で 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、飽和水性 NaHCO₃、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。粗精製油を短い SiO₂ のパッドに通し (NH-SiO₂、EtOAc)、減圧濃縮した。再結晶化 (EtOAc - ジイソプロピルエーテル) によって精製し、24.9 mg (23%) の表題化合物を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.89 (d, 6H, J=6.59 Hz) 1.75 - 1.97 (m, 1H) 2.53 (d, 2H, J=6.97 Hz) 6.97 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.18 (dd, 1H, J=8.57, 1.41 Hz) 7.31 (d, 1H, J=8.48 Hz) 7.34 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.86 (s, 1H) 11.20 (s, 1H) 12.20 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₆N₄S に対する計算値 273; 実測値 273.

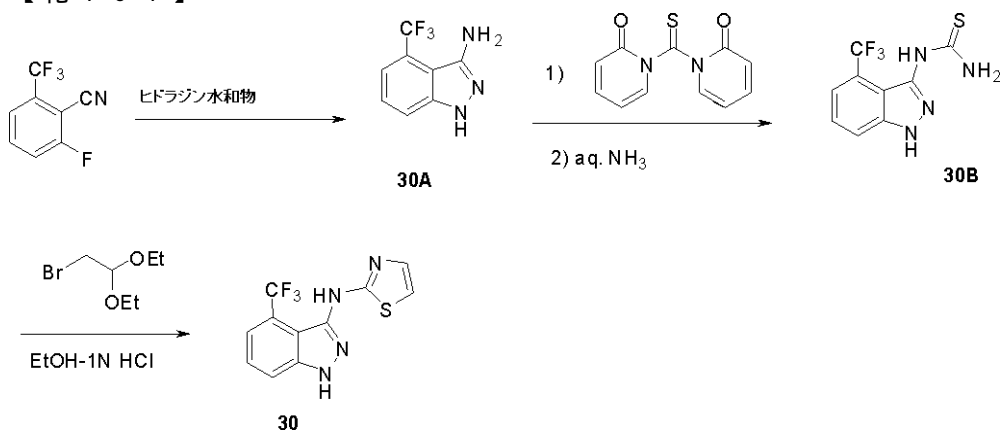
10

【0548】

実施例 30: N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【0549】

【化101】



20

【0550】

4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 30 A) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾニトリルから収率 67% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 4.82 (s, 2H) 7.22 - 7.49 (m, 2H) 7.62 (d, 1H, J=8.33 Hz) 12.24 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₈H₆F₃N₃ に対する計算値 202; 実測値 202.

30

【0551】

N - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレア (化合物 30 B) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 69% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.26 - 7.68 (m, 3H) 7.74 - 7.92 (m, 1H) 8.12 (brs, 1H) 9.02 (brs, 1H) 13.55 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₉H₇F₃N₄S に対する計算値 261; 実測値 261.

【0552】

40

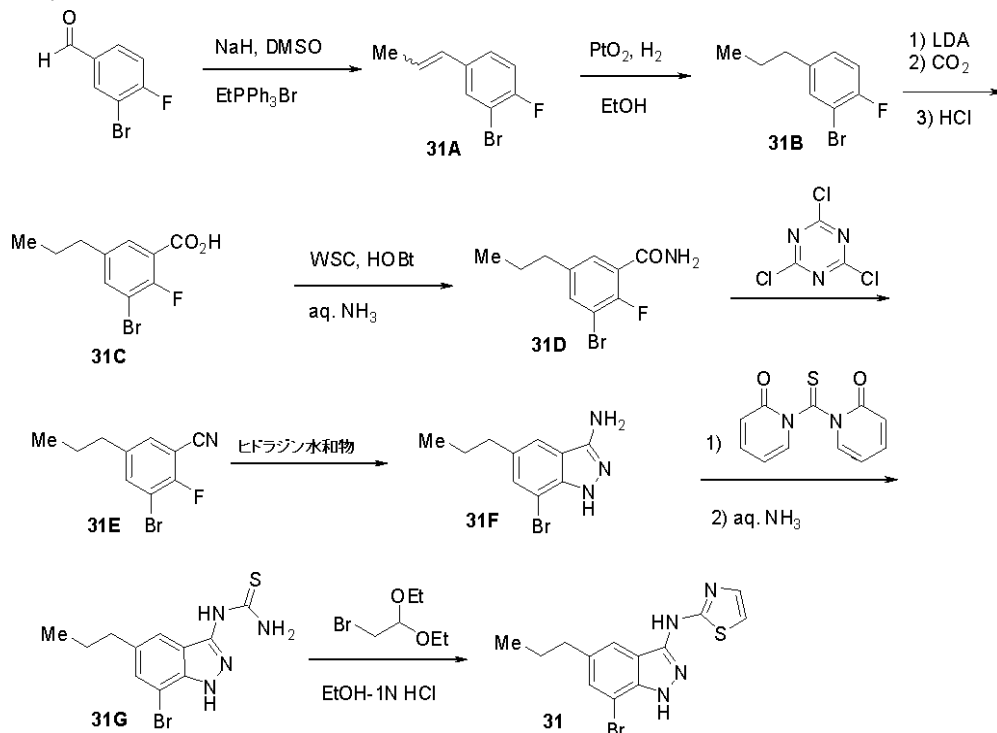
表題化合物を、実施例 28 で概説した手順に類似の手順に従って、N - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレアから収率 28% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 6.75 (s, 1H) 7.14 (s, 1H) 7.52 (d, 2H, J=4.90 Hz) 7.81 (s, 1H) 9.07 (brs, 1H) 13.24 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₁H₇F₃N₄S に対する計算値 285; 実測値 285.

【0553】

実施例 31: 7 - プロモ - 5 - プロピル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【0554】

【化 1 0 2】



10

20

【 0 5 5 5】

水素化ナトリウム（油中 60%、4.32 g、108 mmol）を室温で、3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド（10.0 g、49.3 mmol）の DMSO（100 mL）および THF（200 mL）中の溶液に加えた。混合物全体を 50 で 1.5 時間攪拌し、次いで 0 に冷却した。混合物に 0 でエチルトリフェニルホスホニウムブロミド（36.6 g、98.6 mmol）を加えた。混合物全体を室温で 30 分攪拌した。混合物に 3-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド（10.0 g、49.3 mmol）の DMSO（50 mL）溶液を加えた。混合物全体を 1.5 時間還流し、次いで 0 に冷却した。混合物に水および 1N HCl（150 mL）を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン）によって精製し、8.35 g の 2-ブロモ-1-フルオロ-4-[(1E)-プロパ-1-エン-1-イル]ベンゼン（化合物 31A）を水素化ナトリウムに由来する鉱物油を含んだ無色油として得、それを更に精製せず次工程に用いた。

30

【 0 5 5 6】

上記油のエタノール（500 mL）攪拌溶液に、酸化白金（200 mg）を加えた。混合物を室温、水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。濾過によって触媒を除去した。濾液を減圧濃縮して 2-ブロモ-1-フルオロ-4-プロピルベンゼン（化合物 31B）を無色油（6.71 g）として得た。

【 0 5 5 7】

リチウムジイソプロピルアミド（ヘプタン/THF/エチルベンゼン中 1.8 M、3.1 mL、5.58 mmol）の THF（10 mL）攪拌溶液に、-78 で、2-ブロモ-1-フルオロ-4-プロピルベンゼン（1.0 g、4.6 mmol）の THF（10 mL）溶液を加えた。混合物全体を室温で、1 時間攪拌した。二酸化炭素を 1 時間、混合物中でバブリングさせ、次いで混合物を室温で更に 1 時間攪拌した。混合物に 1N HCl を加え、混合物を酢酸エチルで希釈した。有機層を 1N NaOH（50 mL）で 2 回抽出した。水層を 1N HCl を加えることによって酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過、および減圧濃縮して 3-ブロモ-2-フルオロ-5-プロピル安息香酸（化合物 31C）を無色油（400 mg）として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz) 1.50-1.70 (m, 2H) 2.50-

40

50

2.62 (m, 2H) 7.60 (dd, 1H, J=6.0, 2.2 Hz) 7.74 (dd, 1H, J=6.0, 2.2 Hz).

【 0 5 5 8 】

3 - プロモ - 2 - フルオロ - 5 - プロピル安息香酸 (4 0 0 m g 、 1 . 5 m m o l) 、 W S C (3 8 0 m g 、 2 . 0 m m o l) および H O B t (2 7 0 m g 、 2 . 0 m m o l) の D M F (1 0 m L) 攪拌溶液に、室温で水性アンモニア (2 8 % 、 1 m L) を加えた。混合物全体を室温で 1 5 時間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N H C l 、飽和水性 N a H C O ₃ 、およびブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過、および減圧濃縮して 3 - プロモ - 2 - フルオロ - 5 - プロピルベンズアミド (化合物 3 1 D ; 2 6 0 m g 、 6 7 %) を無色結晶として得た。結晶を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶化して無色プリズムを得た。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.93 (t, 3H, J=7.4 Hz) 1.55-1.70 (m, 2H) 2.56-2.61 (m, 2H) 5.86 (brs, 1H) 6.62 (brs, 1H) 7.52 (1H, dd, J=6.5, 2.1 Hz) 7.85 (1H, dd, J=6.5, 2.1 Hz).

10

【 0 5 5 9 】

3 - プロモ - 2 - フルオロ - 5 - プロピルベンズアミド (2 0 0 m g 、 0 . 7 7 m m o l) の D M F (5 m L) 攪拌溶液に、0 で塩化シアヌル (1 5 0 m g 、 0 . 8 4 m m o l) を加え、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物に 1 N H C l を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過、および減圧濃縮して 3 - プロモ - 2 - フルオロ - 5 - プロピルベンゾニトリル (混合物 3 1 E ; 1 6 0 m g 、 8 4 %) を無色油として得た。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz) 1.50-1.70 (m, 2H) 2.56-2.61 (m, 2H) 7.36 (dd, 1H, J=5.2, 2.0 Hz) 7.61 (dd, 1H, J=6.4, 2.0 Hz).

20

【 0 5 6 0 】

7 - プロモ - 5 - プロピル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 3 1 F) を、実施例 7 で概説した手順に類似の手順に従って、3 - プロモ - 2 - フルオロ - 5 - プロピルベンゾニトリルから収率 3 5 % で調製した。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, 3H, J=7.38 Hz) 1.59 - 1.76 (m, 2H) 2.66 (t, 2H, J=7.57 Hz) 4.08 (brs, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.36 (s, 1H) 8.87 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₁₂BrN₃ に対する計算値 255; 実測値 253, 255.

【 0 5 6 1 】

N - (7 - プロモ - 5 - プロピル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (化合物 3 1 G) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、7 - プロモ - 5 - プロピル - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 1 0 0 % で調製した。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.95 (t, 3H, J=7.35 Hz) 1.60 - 1.79 (m, 2H) 2.69 (t, 2H, J=7.54 Hz) 6.91 (brs, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.48 (d, 1H, J=1.13 Hz) 8.49 (brs, 1H) 9.47 (brs, 2H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₁₂BrN₃ に対する計算値 314; 実測値 312, 314.

30

【 0 5 6 2 】

表題化合物を、実施例 2 8 で概説した手順に類似の手順に従って、N - (7 - プロモ - 5 - プロピル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレアから収率 7 0 % で調製した。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 0.91 (t, 3H, J=7.35 Hz) 1.55 - 1.73 (m, 2H) 2.64 (t, 2H, J=7.44 Hz) 7.01 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.36 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.48 (d, 1H, J=1.13 Hz) 7.94 (s, 1H) 11.32 (s, 1H) 12.63 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₃H₁₃BrN₄S に対する計算値 338; 実測値 336, 338.

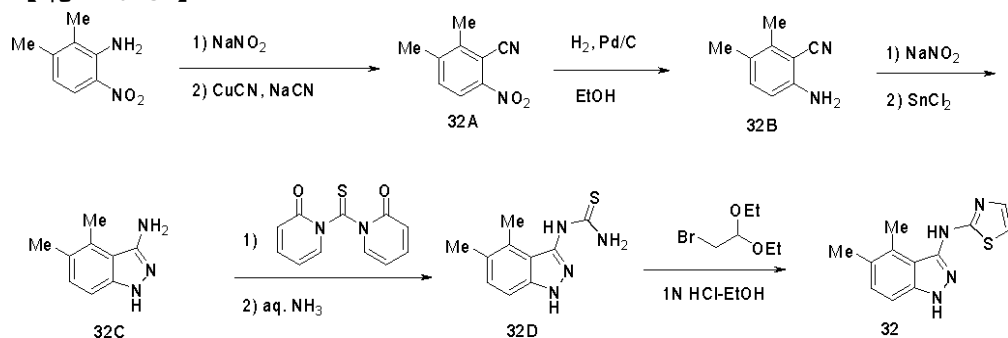
40

【 0 5 6 3 】

実施例 3 2 : 4 , 5 - ジメチル - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【 0 5 6 4 】

【化 1 0 3】



10

【0 5 6 5】

2, 3 - ジメチル - 6 - ニトロアニリン (10 g、60 mmol) の濃 HCl (120 mL) 攪拌溶液に、0 で亜硝酸ナトリウム (4.5 g、65 mmol) の水 (50 mL) 溶液を滴下で加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除去し、濾液を 0 に冷却した。濾液に、0 でシアン化銅 (6.4 g、72 mmol) およびシアン化ナトリウム (8.8 g、180 mmol) の水 (50 mL) 溶液を滴下で加えた。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、有機層を H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮して 3.3 g (31%) の 2, 3 - ジメチル - 6 - ニトロベンゾニトリル (化合物 32A) を茶色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.43 (s, 3H) 2.54 (s, 3H) 7.75 (d, 1H, J=8.4 Hz) 8.15 (d, 1H, J=8.4 Hz). MS (ES) [m+H] C₉H₈N₂O₂ に対する計算値 177; 実測値 177.

20

【0 5 6 6】

2, 3 - ジメチル - 6 - ニトロベンゾニトリル (3.3 g、18 mmol) の THF (50 mL) およびエタノール (50 mL) 中の攪拌溶液にパラジウム炭 (400 mg) を加え、得られた混合物を室温、水素雰囲気下で 18 時間攪拌した。反応混合物を濾過して触媒を除去し、濾液を減圧濃縮して 2.5 g (96%) の 6 - アミノ - 2, 3 - ジメチル - ベンゾニトリル (化合物 32B) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.08 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 5.66 (s, 2H) 6.54 (d, 1H, J=8.4 Hz) 7.06 (d, 1H, J=8.4 Hz).

30

【0 5 6 7】

4, 5 - ジメチル - 1H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 32C) を、実施例 28 で概説した手順に類似の手順に従って、6 - アミノ - 2, 3 - ジメチル - ベンゾニトリルから収率 46% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.23 (s, 3H) 2.49 (s, 3H) 4.83 (s, 2H) 6.92 (d, 1H, J=8.7 Hz) 6.99 (d, 1H, J=8.7 Hz) 11.26 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₉H₁₁N₃ に対する計算値 162; 実測値 162.

【0 5 6 8】

表題化合物を、実施例 28 で概説した手順に類似の手順に従って、4, 5 - ジメチル - 1H - インダゾール - 3 - アミンから収率 73% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.28 (s, 3H) 2.50 (s, 3H) 6.76 (s, 1H) 7.14-7.18 (m, 3H) 9.86 (brs, 1H) 12.41 (brs, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₂H₁₂N₄S に対する計算値 245; 実測値 245.

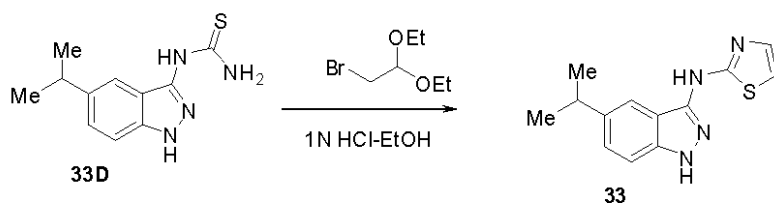
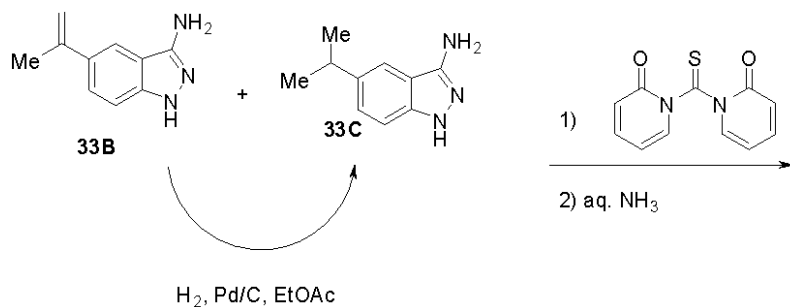
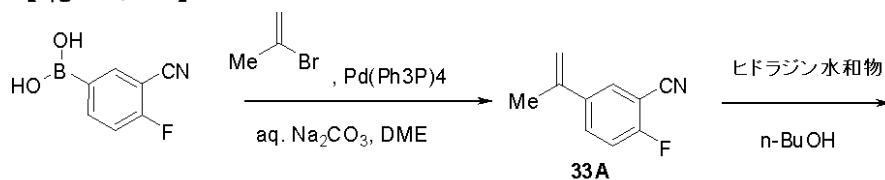
40

【0 5 6 9】

実施例 33: 5 - イソプロピル - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1H - インダゾール - 3 - アミン

【0 5 7 0】

【化 1 0 4】



10

20

【 0 5 7 1】

3-シアノ-4-フルオロフェニルボロン酸(1.00g、6.1mmol)の1,2-ジメトキシエタン(30mL)および2M炭酸ナトリウム溶液(6mL)中の攪拌溶液に、室温、窒素雰囲気下で、2-ブロモプロペン(0.82mL、9.15mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(360mg、0.31mmol)を加えた。混合物を80℃で一晩攪拌した。冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、H₂O、1N HCl、H₂O、およびブラインで連続的に洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過、および減圧濃縮した。沈殿物を濾過で除き、濾液を減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン=1:30→1:10)によって精製し、0.41g(42%)の2-フルオロ-5-イソプロペニルベンゾニトリル(化合物33A)を無色油として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 2.13 (s, 3H) 5.19 (s, 1H) 5.36 (s, 1H) 7.04 - 7.23 (m, 1H) 7.56 - 7.76 (m, 2H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₈FNに対する計算値162; 実測値 162.

30

【 0 5 7 2】

2-フルオロ-5-イソプロペニルベンゾニトリル(0.409g、2.54mmol)のn-BuOH(10mL)攪拌溶液に、ヒドラジン水和物(0.37mL、7.62mmol)を加え、混合物を還流下で一晩攪拌した。混合物を減圧濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、H₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過、および減圧濃縮した。沈殿物を回収し、ヘキサンで洗浄して5-アリル-1H-インダゾール-3-アミン(化合物33B)と5-イソプロピル-1H-インダゾール-3-アミン(化合物33C)との混合物(2:5)を得た。混合物をEtOAc(5mL)で溶解した。パラジウム炭(80mg)を溶液に加え、混合物を室温、窒素雰囲気下で2時間攪拌した。触媒を濾過によって除去し、濾液を減圧濃縮して170mg(2工程で38%)の化合物33Cを無色固体として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 1.23 (d, 6H, J=6.97 Hz) 2.86 - 3.00 (m, 1H) 5.20 (2H, s) 7.13 (d, 2H, J=1.13 Hz) 7.51 (s, 1H) 11.19 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₀H₃N₃に対する計算値176; 実測値 176.

40

【 0 5 7 3】

50

N - (5 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (化合物 3 3 D) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 1 0 0 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.25 (d, 6H, J=6.97 Hz) 2.83 - 3.08 (m, 1H) 7.23 - 7.41 (m, 2H) 8.10 (s, 1H) 8.67 (brs, 1H) 9.28 (brs, 1H) 10.78 (brs, 1H) 12.50 (s, 1H). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ に対する計算値235; 実測値 235.

【 0 5 7 4 】

表題化合物を、実施例 2 8 で概説した手順に類似の手順に従って、N - (5 - イソプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレアから収率 2 . 8 % で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.26 (d, 6H, J=6.97 Hz) 2.88 - 3.05 (m, 1H) 6.96 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.25 - 7.32 (m, 2H) 7.34 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.98 (s, 1H) 11.20 (brs, 1H) 12.16 (s, 1H). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ に対する計算値259; 実測値 259.

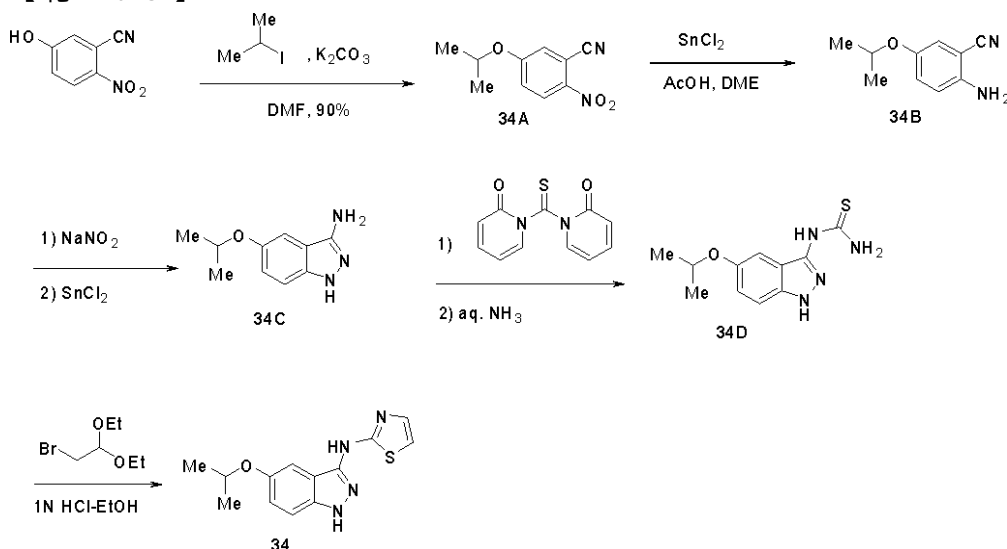
10

【 0 5 7 5 】

実施例 3 4 : 5 - イソプロポキシ - N - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【 0 5 7 6 】

【 化 1 0 5 】



20

30

【 0 5 7 7 】

5 - ヒドロキシ - 2 - ニトロベンゾニトリル (9 8 8 m g 、 6 . 0 m m o l) の D M F (2 0 m L) 攪拌溶液に、炭酸カリウム (1 . 2 4 g 、 4 . 5 m m o l) およびイソプロピルヨード (0 . 7 2 m L 、 3 . 6 m m o l) を加え、混合物を 8 0 で一晩攪拌した。E t O A c で希釈後、有機層を H_2O 、1 N NaOH 、1 N HCl 、 H_2O 、およびブラインで連続的に洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮して 1 . 1 1 g (9 0 %) の 5 - イソプロポキシ - 2 - ニトロベンゾニトリル (化合物 3 4 A) を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.42 (d, 6H, J=6.06 Hz) 4.60 - 4.79 (m, 1H) 7.15 (dd, 1H, J=9.28, 2.84 Hz) 7.28 (d, 1H, J=2.65 Hz) 8.29 (d, 1H, J=9.09 Hz).

40

【 0 5 7 8 】

5 - イソプロポキシ - 2 - ニトロベンゾニトリル (1 . 3 1 g 、 6 . 3 4 m m o l) の酢酸 (2 0 m L) および 1 , 2 - ジメトキシエタン (2 0 m L) 中の攪拌溶液に、室温で塩化第一スズを加えた。混合物を 6 0 で一晩攪拌し、減圧濃縮した。残渣に E t O A c および飽和水性 NaHCO_3 を加え、濾過によって不溶物を除去した。有機層を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (NH-SiO_2 、ヘキサン : E t O A c = 1 0 : 1 5 : 1) によって精製し、5 3 0 m g (4 7 %) の 2 - アミノ - 5 - イソプロポキシベンゾニトリル (化合物 3 4 B) を赤色油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.29 (d, 6H, J=6.0

50

3 Hz) 4.11 (s, 2H) 4.26 - 4.50 (m, 1H) 6.68 (d, 1H, J=8.85 Hz) 6.89 (d, 1H, J=2.83 Hz) 6.96 (dd, 1H, J=8.95, 2.92 Hz). MS (ES) [m+H] $C_{10}H_{12}N_2O$ に対する計算値177; 実測値 177.

【0579】

2 - アミノ - 5 - イソプロポキシベンゾニトリル (475 mg、2.695 mmol) の濃 HCl (10 mL) 攪拌溶液に、0 で、 H_2O 中の亜硝酸ナトリウム (224 mg、3.23 mmol) を加え、混合物を 30 分攪拌した。得られた溶液を、濃 HCl (10 mL) 中の塩化第一スズ (1.54 g、8.08 mmol) に滴下で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣に 8 N NaOH および EtOAc を加え、濾過によって不溶物を除去した。有機層を分離し、 H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。沈殿物を回収し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 0.329 g (64%) の 5 - イソプロポキシ - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 34C) を無色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.27 (d, 6H, J=6.06 Hz) 4.32 - 4.62 (m, 1H) 5.13 (s, 2H) 6.86 (dd, 1H, J=8.90, 2.08 Hz) 7.11 (d, 1H, J=9.09 Hz) 7.18 (d, 1H, J=2.27 Hz) 11.12 (s, 1H). MS (ES) [m+H] $C_{10}H_{13}N_3O$ に対する計算値192; 実測値 192.

【0580】

N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレア (化合物 34D) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - イソプロポキシ - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 43% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (d, 6H, J=6.03 Hz) 4.39 - 4.72 (m, 1H) 6.99 (dd, 1H, J=9.04, 2.26 Hz) 7.32 (d, 1H, J=9.04 Hz) 7.73 (d, 1H, J=2.07 Hz) 8.67 (brs, 1H) 9.28 (brs, 1H) 10.71 (s, 1H) 12.45 (s, 1H). MS (ES) [m+H] $C_{11}H_{14}N_4OS$ に対する計算値251; 実測値 251.

【0581】

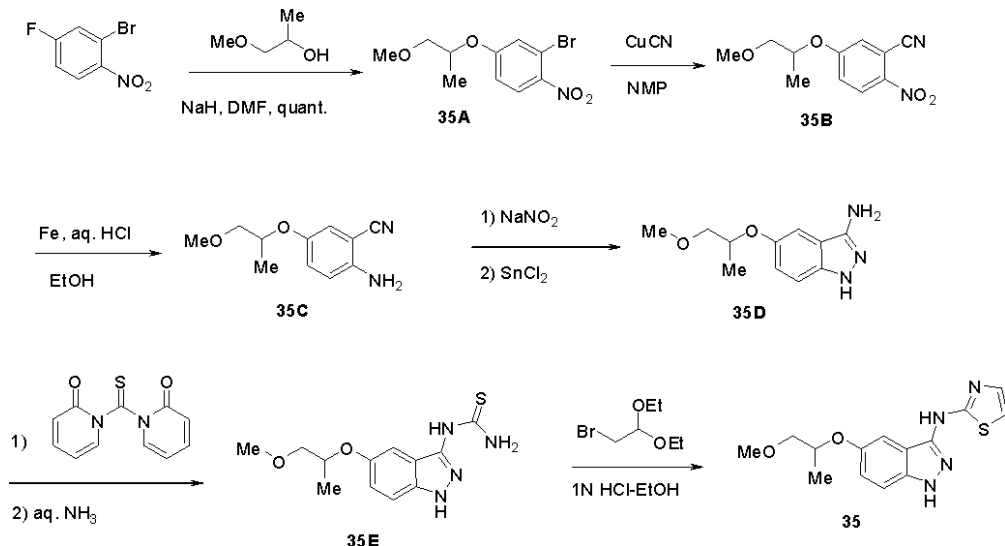
表題化合物を、実施例 28 で概説した手順に類似の手順に従って、N - (5 - イソプロポキシ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) チオウレアから収率 34% で調製した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.31 (d, 6H, J=6.03 Hz) 4.37 - 4.62 (m, 1H) 6.93 - 7.00 (m, 2H) 7.29 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.34 (d, 1H, J=3.58 Hz) 7.62 (d, 1H, J=2.07 Hz) 11.11 (brs, 1H) 12.11 (s, 1H). MS (ES) [m+H] $C_{13}H_{14}N_4OS$ に対する計算値275; 実測値 275.

【0582】

実施例 35 : 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - N - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - アミン

【0583】

【化106】



【0584】

水素化ナトリウム (60%油分散、1.36 g、34.1 mmol) の DMF (50 mL) 撪拌懸濁液に、0 で、1 - メトキシ - 2 - プロパノール (3.4 mL、34.1 mmol) を加え、混合物を 0 で 30 分撪拌した。混合物に、0 で 1 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ニトロベンゼン (5.0 g、22.7 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を加え、混合物を室温で 1 時間撪拌した。混合物に、0 で 1 N HCl (50 mL) を注意深く加えた。水層を EtOAc で抽出し、有機層を 1 N HCl、H₂O、およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮して 6.60 g の 2 - ブロモ - 4 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 1 - ニトロベンゼン (化合物 35 A) を淡黄色油として得、それを更に精製せず次工程に用いた。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.34 (d, 3H, J=6.40 Hz) 3.40 (s, 3H) 3.47 - 3.62 (m, 2H) 4.57 - 4.71 (m, 1H) 6.94 (dd, 1H, J=9.23, 2.64 Hz) 7.25 - 7.28 (m, 1H) 7.97 (d, 1H, J=9.23 Hz).

10

【0585】

2 - ブロモ - 4 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 1 - ニトロベンゼン (2.007 g、6.92 mmol) の 1 - メチル 1 - 2 - ピロリジノン (20 mL) 撪拌溶液に、室温で、シアン化銅 (0.75 g、8.3 mmol) を加えた。混合物を 150 で 30 分撪拌した。冷却後、混合物を EtOAc で希釈した。有機層を H₂O、1 N HCl、H₂O、およびブラインで連続的に洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc = 30 : 1 10 : 1 5 : 1 3 : 1) によって精製し、1.46 g (89%) の 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 2 - ニトロベンゾニトリル (化合物 35 B) を茶色油として得た。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.37 (d, 3H, J=6.40 Hz) 3.39 (s, 3H) 3.49 - 3.66 (m, 2H) 4.63 - 4.81 (m, 1H) 7.24 (dd, 1H, J=9.42, 2.83 Hz) 7.37 (d, 1H, J=2.83 Hz) 8.28 (d, 1H, J=9.23 Hz). MS (ES) [m+H] C₁₁H₁₂N₂O₄ に対する計算値 237; 実測値 237.

20

【0586】

2 - アミノ - 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) ベンゾニトリル (化合物 35 C) を、実施例 34 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 2 - ニトロベンゾニトリルから収率 49% で調製した。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.26 (d, 3H, J=6.22 Hz) 3.40 (s, 3H) 3.42 - 3.57 (m, 2H) 4.13 (s, 2H) 4.27 - 4.40 (m, 1H) 6.68 (d, 1H, J=8.85 Hz) 6.95 (d, 1H, J=2.83 Hz) 6.98 - 7.05 (m, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₁H₁₄N₂O₂ に対する計算値 207; 実測値 207.

30

【0587】

5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - アミン (化合物 35 C) を、実施例 28 で概説した手順に類似の手順に従って、2 - アミノ - 5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) ベンゾニトリルから収率 87% で調製した。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.22 (d, 3H, J=6.22 Hz) 3.30 (s, 3H) 3.40 - 3.55 (m, 2H) 4.35 - 4.54 (m, 1H) 5.16 (s, 2H) 6.88 (dd, 1H, J=8.85, 2.45 Hz) 7.12 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.22 (d, 1H, J=2.26 Hz) 11.16 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₁H₁₅N₃O₂ に対する計算値 222; 実測値 222.

40

【0588】

N - [5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレア (化合物 35 E) を、実施例 9 で概説した手順に類似の手順に従って、5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンから収率 68% で調製した。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.27 (d, 3H, J=6.22 Hz) 3.31 (s, 3H) 3.42 - 3.60 (m, 2H) 4.40 - 4.61 (m, 1H) 7.01 (dd, 1H, J=8.95, 2.35 Hz) 7.33 (d, 1H, J=8.85 Hz) 7.77 (d, 1H, J=2.07 Hz) 8.68 (brs, 1H) 9.27 (brs, 1H) 10.70 (s, 1H) 12.48 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₂H₁₆N₄O₂S に対する計算値 281; 実測値 281.

【0589】

表題化合物を、実施例 28 で概説した手順に類似の手順に従って、N - [5 - (2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] チオウレアから収率 4

50

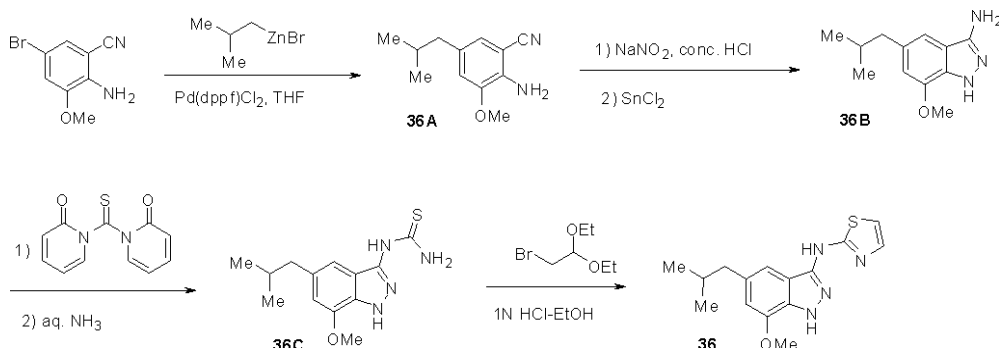
9 %で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 1.27 (d, 3H, $J=6.44$ Hz) 3.31 (s, 3H) 3.39 - 3.65 (m, 2H) 4.36 - 4.59 (m, 1H) 6.96 (d, 1H, $J=3.41$ Hz) 7.00 (dd, 1H, $J=9.09$, 2.27 Hz) 7.30 (d, 1H, $J=9.09$ Hz) 7.34 (d, 1H, $J=3.41$ Hz) 7.66 (d, 1H, $J=1.89$ Hz) 11.10 (s, 1H) 12.13 (s, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ に対する計算値 305; 実測値 305.

【0590】

実施例36: 5-イソブチル-7-メトキシ-N-1,3-チアゾール-2-イル-1H-インダゾール-3-アミン

【0591】

【化107】



【0592】

2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシベンゾニトリル (3.41 g、15 mmol) の THF (60 mL) 攪拌溶液に、室温、窒素雰囲気下で 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (1.23 g、1.5 mmol) および 2-メチルプロピル亜鉛ブロミド (THF 中 0.5 M、75 mL、37.5 mmol) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物に H_2O を加え、不溶物を濾過によって除去し、EtOAc で洗浄した。濾液の有機層を分離し、 H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過、および減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 10:1 5:1) によって精製し、2.977 g (97%) の 2-アミノ-5-イソブチル-3-メトキシベンゾニトリル (化合物 36A) を淡黄色油として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.88 (d, 6H, $J=6.82$ Hz) 1.69 - 1.90 (m, 1H) 2.35 (d, 2H, $J=7.19$ Hz) 3.86 (s, 3H) 4.43 (brs, 2H) 6.68 (d, 1H, $J=1.51$ Hz) 6.76 (d, 1H, $J=1.89$ Hz). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ に対する計算値 205; 実測値 205.

【0593】

5-イソブチル-7-メトキシ-1H-インダゾール-3-アミン (化合物 36B) を、実施例28で概説した手順に類似の手順に従って、2-アミノ-5-イソブチル-3-メトキシベンゾニトリルから収率 94 %で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.88 (d, 6H, $J=6.44$ Hz) 1.77 - 1.95 (m, 1H) 2.46 (d, 2H, $J=7.19$ Hz) 3.86 (s, 3H) 5.11 (s, 2H) 6.54 (s, 1H) 6.97 (s, 1H) 11.34 (s, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ に対する計算値 220; 実測値 220.

【0594】

N-(5-イソブチル-7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)チオウレア (化合物 36C) を、実施例9で概説した手順に類似の手順に従って、5-イソブチル-7-メトキシ-1H-インダゾール-3-アミンから収率 96 %で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.90 (d, 6H, $J=6.44$ Hz) 1.82 - 1.97 (m, 1H) 2.44 - 2.52 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 6.70 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 8.63 (brs, 1H) 9.21 (brs, 1H) 10.66 (s, 1H) 12.74 (s, 1H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ に対する計算値 279; 実測値 279.

【0595】

表題化合物を、実施例28で概説した手順に類似の手順に従って、N-(5-イソブチル-7-メトキシ-1H-インダゾール-3-イル)チオウレアから収率 47 %で調製した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 0.90 (d, 6H, $J=6.44$ Hz) 1.81 - 1.97 (m, 1H) 2.

10

20

30

40

50

49 - 2.50 (m, 2H) 3.92 (s, 3H) 6.68 (s, 1H) 6.95 (d, 1H, J=3.79 Hz) 7.32 (d, 1H, J=3.79 Hz) 7.41 (s, 1H) 11.08 (brs, 1H) 12.36 (s, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₅H₁₈N₄ OSに対する計算値303; 実測値 303.

【0596】

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してもよい。酵素学的グルコキナーゼ活性アッセイを以下に提供する。

【0597】

精製グルコキナーゼは、以下のようにして取得してもよい。全長ヒト酵素配列の12～465残基をコードするDNAをPCRで増幅しpFLAG-CTC (Sigma)のHindIIIおよびEcoRIサイトにクローニングしてもよい。配列番号1は、グルコキナーゼの残基13～466に相当する。

【0598】

組み換えグルコキナーゼタンパク質の発現は、(pFLAG-CTC)プラスミドを組み込んでいる大腸菌細胞DH10b-T1rを形質転換しLB培地中で増殖させることによって行ってもよい。この系におけるタンパク質発現は、培養培地へIPTGを加えることによって誘導できる。

【0599】

組み換えタンパク質は、Sephacrose Q Fast Flow樹脂 (Pharmacia)に通すことによって細胞抽出物から単離してもよい。この部分精製GK抽出物は、次いでPoros HQ10 (Applied Biosystems)に別に通すことによって更に精製してもよい。GKの精製度は変性SDS-PAGEゲルで決定してもよい。精製したGKは次いで最終濃度20.0mg/mlに濃縮してもよい。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で-78℃で保存できる。

【0600】

当業者が容易に理解する通り、他の多様な発現システム及び宿主もまた、グルコキナーゼの発現に適することに留意する。

【0601】

化合物のGK活性化特性は、黒色の384ウェルプレートの形式を用いて以下の反応条件下で決定してもよい：25mM Hepes pH7.2、25mM NaCl、10mM MgCl₂、0.01% Brij35、1mM DTT、5μM ATP、5mM 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 Luminescient Kinase Assay kit)を加えることによって、定量的に決定してもよい。発光強度はLJL Biosystems社製Analyst HTを用いることによって測定してもよい。

【0602】

アッセイ反応は以下のようにして開始してもよい：プレートの各ウェルに4μlの基質混合物 (12.5μM ATPおよび12.5mMグルコース)を加え、次いで10% DMSOを含有する2μl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。4μlの1.25nM GK溶液を加えて反応を開始させてもよい。次いで反応混合物を室温で60分間インキュベートしてもよく、10μlのルシフェラーゼ試薬を加えることによって反応停止および進行させてもよい。得られた反応混合物の発光強度は、室温で10分間インキュベートした後で測定してもよい。発光強度はLJL Biosystems社製Analyst HTを用いて測定してもよい。

【0603】

pK_{act}値および%ACT_{max}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近似することによって計算してもよい。K_{act}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_{max}

10

20

30

40

50

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。

【0604】

ジメチルスルホキシド中の試験化合物の50%溶液(5 μ L)を384ウェルの黒色プレート(Nalge Nunc)の各ウェルに加えた。次いで、参考例2Aにおいて得られたGST-hLgk1を測定緩衝液(200mM KCl、5mM MgCl₂、2.5mM DTTおよび50 μ M 2'-(または-3')-O-(N-メチルアントラニロイル)アデノシン 5'-三リン酸(Mant-ATP)(Jena Bioscience)を含有する50mM HEPES(pH 7.4))で希釈することによって得られた液体35 μ Lを各ウェルに6 μ g/mLまで加えた。各ウェルを10分間、37に保ち、25mM D-グルコース溶液(10 μ L)を加えて反応を開始させた。反応開始後、反応停止液(20mM MgCl₂、200mM EDTA、0.03% Triton-X 100、0.3% Coating 3 reagent(Caliper Life Sciences))を含有する200mM HEPES(pH 7.4))25 μ Lを加えることによって反応を停止させるまで、各ウェルを60分間、37°Cのまま放置しておいた。

10

【0605】

反応を停止させた後、マイクロチップ型キャピラリー電気泳動装置250HTS(Caliper Life Sciences)を用いてMant-ATP(基質)およびMant-ADP(反応で得られる生成物)を各ウェルから分離した。蛍光検出(励起波長355nm、測定波長460nm)によって得られた、基質のピークの高さと反応で得られた生成物のピークの高さとの比から、反応率[(反応で得られた生成物のピークの高さ)/(反応で得られた生成物のピークの高さ+基質のピークの高さ) \times 100(%)]を計算し、それをGK活性の指標として用いた。

20

【0606】

コントロールについては、「ジメチルスルホキシド中の試験化合物の50%溶液」の代わりに「50%ジメチルスルホキシド溶液」を用いた以外は上と同じ方法で、反応率を計算した。

【0607】

試験化合物を含むウェル(試験化合物添加群)の反応率を50%ジメチルスルホキシド溶液のみのウェル(コントロール群)の反応率で除すことによって得られるパーセンテージを試験化合物によるGK活性化値と解釈し、最大活性化値の50%の活性化に必要な試験化合物の濃度をEC₅₀値として決定した。結果を表1に示す。

30

【0608】

【表2】

表1：GKに対する、例示された化合物のEC₅₀

化合物	EC ₅₀ (μ M)
7	5
9	2.5
20	6.6
22	15
25	8.6
29	1.2
33	2.9
34	1.7
35	2.4

40

【0609】

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は

50

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】

【 0 6 1 0 】

【図 1】図 1 は、本出願でいう配列番号 1 を示す。

【 図 1 】

[SEQ. ID. No. 1]

MKLMALTLVEQILAEFQLQEEDLKKVMRRMQKEMDRGLRLETHEEASVKMLPTYVRSTPE
GSEVGDFLSLDLGGTNFRVMLVKVGEEGQWSVKTKHQMYSIPEDAMTGTAEMLFDYIS
ECISDFLDKHQMKHKKLPLGFTFSFPVRHEDIDKGILLNWTGFKASGAEGNNVVGLLRD
AIKRRGDFEMDVVAMVNDTVATMISCYIEDHQCEVGMIVGTGCNACYMEEMQNVELVEGD
EGRMCVNTFWGAFGDSGELDEFLLFYDRLVDESSANPGQQLYEKLIIGKYMGLVRLVLL
RLVDENLLFHGEASEQLRTRGAFETRFSQVESDTGDRKQIYNILSTLGLRPSITDCDIV
RRACESVSTRAAHMCSAGLAGVINRMRESRSEDVMRITVGVGDSVYKLHPSFKERFHASV
RRLTPSCEITFIESEEGSGRGAALVSAVACKKACMLGQ

【配列表】

2009520825000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/048714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D231/56	C07D417/12	A61K31/427 A61P3/10 C07C233/64
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 532 980 A (NOVO NORDISK AS [DK]) 25 May 2005 (2005-05-25) paragraph [0020] - paragraph [0023]	1-13,16, 19,20, 25-95
A	WO 03/000262 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; HAYTER BARRY RAYMOND [GB]) 3 January 2003 (2003-01-03) page 2, line 25 - page 4, line 7 -/--	1-13,16, 19,20, 25-95
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 May 2007		Date of mailing of the international search report 06/08/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Usuel11, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/048714

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 086 353 A (NEUMANN PETER) 25 April 1978 (1978-04-25) column 5, line 15 - column 6, line 6; examples 4,47	1-6,13, 25-34, 38,39, 44,45, 50,51, 55,56, 70, 75-81,88
X	WO 02/22602 A (VERTEX PHARMA [US]; BEBBINGTON DAVID [GB]; KNEGTEL RONALD [GB]; BINCH) 21 March 2002 (2002-03-21) table 4	1
X	WO 2004/062662 A (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 29 July 2004 (2004-07-29) page 47, line 17 - page 47, line 18 page 11, line 16 - page 12, line 2	1,19
X	WO 2004/022544 A1 (AVENTIS PHARMA SA [FR]) 18 March 2004 (2004-03-18) page 11, line 21; compounds A3,A4,A5	1,19
X	WO 02/074388 A (ICAGEN INC [US]; MCNAUGHTON-SMITH GRANT A [US]; AMATO GEORGE S [US]) 26 September 2002 (2002-09-26) page 36, line 15 - page 36, line 20	1
X	VASUDEVAN ET AL: "Aminopiperidine indazoles as orally efficacious melanin concentrating hormone receptor-1 antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 23, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 5293-5297, XP005149687 ISSN: 0960-894X compound 5	16
X	KWARTLER C E ET AL: "The preparation of Sulfanilamidoindazoles" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 65, no. 10, 1943, pages 1804-1806, XP002224525 ISSN: 0002-7863 page 1805, left-hand column, line 52 - page 1805, right-hand column, line 15 -/--	16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/048714

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAIDONE G ET AL: "Synthesis and antiproliferative activity of triazenoindazoles and triazenopyrazoles: a comparative study" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 39, no. 3, March 2004 (2004-03), pages 219-224, XP004499756 ISSN: 0223-5234 compound 4	16
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002435416 Database accession no. BRN:958259 abstract & KOREN B ET AL: J.HETEROCYCLIC CHEM., vol. 14, 1977, pages 621-625,	19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/048714**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 88-95 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2006 /048714

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims:

1-13,16,19,20,25,26(part)-70(part),71,
72,73(part)-75(part),76-95

Indazole derivatives

2. claims: 14,15,17,18, 21-24,26(part)-70(part), 73(part)-75(part)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 International application No
PCT/US2006/048714

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1532980	A	25-05-2005	WO 2005049019 A1	02-06-2005
			JP 2007512264 T	17-05-2007
			US 2007027140 A1	01-02-2007
WO 03000262	A	03-01-2003	AT 344033 T	15-11-2006
			EP 1406620 A1	14-04-2004
			HK 1062888 A1	20-04-2007
			JP 2005500311 T	06-01-2005
			US 2005054715 A1	10-03-2005
			US 2007093535 A1	26-04-2007
US 4086353	A	25-04-1978	AU 510820 B2	17-07-1980
			AU 2025276 A	08-06-1978
			BE 848962 A1	01-06-1977
			CA 1082714 A1	29-07-1980
			DE 2653005 A1	08-06-1977
			DK 528976 A	04-06-1977
			ES 453861 A1	01-03-1978
			FI 763385 A	04-06-1977
			FR 2333504 A1	01-07-1977
			GB 1564327 A	10-04-1980
			IE 44316 B1	21-10-1981
			IL 51028 A	30-06-1980
			JP 52068177 A	06-06-1977
			NL 7613317 A	07-06-1977
			NO 764039 A	06-06-1977
			NZ 182779 A	31-08-1979
			PH 12642 A	11-07-1979
			PT 65918 A	01-01-1977
			SE 424553 B	26-07-1982
			SE 7613195 A	04-06-1977
			YU 293876 A1	31-05-1982
WO 0222602	A	21-03-2002	AT 326458 T	15-06-2006
			AT 327990 T	15-06-2006
			AT 294797 T	15-05-2005
			AT 327992 T	15-06-2006
			AT 327991 T	15-06-2006
			AT 346064 T	15-12-2006
			AT 326459 T	15-06-2006
			AT 363284 T	15-06-2007
			AU 9091201 A	26-03-2002
			AU 9091401 A	26-03-2002
			AU 9094401 A	26-03-2002
			AU 9101301 A	26-03-2002
			AU 9267001 A	26-03-2002
			AU 9455801 A	26-03-2002
			AU 9687101 A	26-03-2002
			AU 9687501 A	26-03-2002
			BR 0114088 A	17-06-2003
			CA 2422299 A1	21-03-2002
			CA 2422354 A1	21-03-2002
			CA 2422367 A1	21-03-2002
			CA 2422371 A1	21-03-2002
			CA 2422377 A1	21-03-2002
			CA 2422378 A1	21-03-2002
			CA 2422379 A1	21-03-2002
			CA 2422380 A1	21-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/048714

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0222602	A		CN 1469874 A	21-01-2004
			CN 1469875 A	21-01-2004
			CN 1473161 A	04-02-2004
			DE 60110616 D1	09-06-2005
			DE 60110616 T2	23-02-2006
			DE 60119748 T2	26-04-2007
			DE 60119749 T2	10-05-2007
			DE 60120193 T2	29-03-2007
			DE 60120194 T2	29-03-2007
			DE 60120198 T2	10-05-2007
			DK 1318997 T3	25-09-2006
			EP 1317447 A1	11-06-2003
			EP 1317444 A1	11-06-2003
			EP 1317448 A1	11-06-2003
			EP 1318997 A1	18-06-2003
			EP 1317449 A1	11-06-2003
			EP 1317450 A1	11-06-2003
			EP 1317452 A1	11-06-2003
			EP 1318814 A2	18-06-2003
			ES 2242771 T3	16-11-2005
			HK 1057543 A1	15-12-2006
			HK 1057747 A1	01-12-2006
			HK 1057887 A1	15-12-2006
			HK 1057748 A1	15-06-2007
WO 2004062662	A	29-07-2004	AU 2003278250 A1	10-08-2004
			BR 0316606 A	11-10-2005
			CA 2507948 A1	29-07-2004
			EP 1572200 A1	14-09-2005
			HR 20050533 A2	30-11-2006
			JP 2006516266 T	29-06-2006
			KR 20050084271 A	26-08-2005
			MA 27561 A1	03-10-2005
			MX PA05005554 A	26-07-2005
WO 2004022544	A1	18-03-2004	AU 2003278249 A1	29-03-2004
			BR 0314098 A	19-07-2005
			CA 2497351 A1	18-03-2004
			CN 1678589 A	05-10-2005
			EP 1537087 A1	08-06-2005
			HR 20050217 A2	30-06-2006
			JP 2006503824 T	02-02-2006
			KR 20050057206 A	16-06-2005
			MA 27392 A1	01-06-2005
			MX PA05001807 A	19-04-2005
WO 02074388	A	26-09-2002	CA 2441565 A1	26-09-2002
			GB 2390091 A	31-12-2003
			US 2002193597 A1	19-12-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)		A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)		A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)		A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/127 (2006.01)		A 6 1 K 9/127	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)		A 6 1 K 9/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(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 ホスフィールド、デイヴィッド ジェイ.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 0 7 5、サロナ ビーチ、サウス リオス アヴェニュー 4 2 5

(72)発明者 佐々木 茂和
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 スキーン、ロバート ジェイ.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 0 7 8、サン マルコス、エルフィン フォレスト ロード イースト 1 2 9 1

(72)発明者 ウォレス、マイケル、ビー.
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、トマホーク レーン 3 7 6 6

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC62 DD22 EE01
4C076 AA11 AA19 AA36 BB01 BB02 BB05 BB13 BB16 BB24 BB25
BB31
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA10 MA16 MA24 MA35 MA52
MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14 NA15 ZA36
ZA70 ZC11 ZC33 ZC35