(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2009-515997

(P2009-515997A)

(43)公表日　平成21年4月16日(2009.4.16)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 231/12	(2006.01)	C07D 231/12	CSPB	4C063
C07D 249/12	(2006.01)	C07D 249/12	511	4C065
A61K 31/4196	(2006.01)	A61K 31/4196		4C076
A61K 9/20	(2006.01)	A61K 9/20		4C086
A61K 9/08	(2006.01)	A61K 9/08		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 222 頁）　最終頁に続く

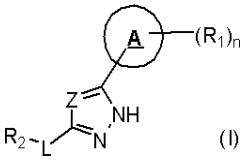
(21)出願番号　特願2008-541391 (P2008-541391)
(86)(22)出願日　平成18年11月17日 (2006.11.17)
(85)翻訳文提出日　平成20年5月26日 (2008.5.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/044822
(87)国際公開番号　WO2007/061923
(87)国際公開日　平成19年5月31日 (2007.5.31)
(31)優先権主張番号　60/738,350
(32)優先日　平成17年11月18日 (2005.11.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　504344266
タケダ　サン　ディエゴ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　９２１２１　サン　ディエゴ　サイエンス　センター　ドライヴ　１０４１０
(74)代理人　100080791
弁理士　高島　一
(72)発明者　カオ、シェルダン　エックス.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州　９２１３０、サン　ディエゴ、サンド　クラブ　プレイス　１０５２１

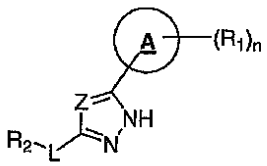
最終頁に続く

(54)【発明の名称】グルコキナーゼ活性剤

(57)【要約】
式［Ｉ］

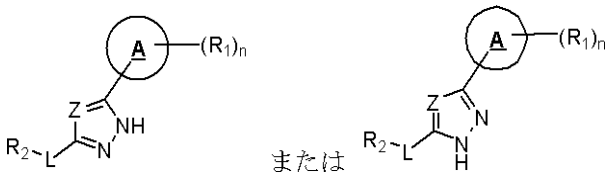


(I)



からなる群より選択される化合物（式中、変数は本明細書中で規定した通りである）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、キットおよび方法が提供される。
【選択図】なし

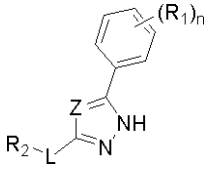
【特許請求の範囲】
【請求項１】
【化１】



（式中、
ｎは０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
ＺはＣＲ$_3$およびＮからなる群より選択され；
Ｌは存在しないかまたはＲ$_2$とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
Ｒ$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのＲ$_1$は一緒になって環を形成し；
Ｒ$_2$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択され；
Ｒ$_3$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アル

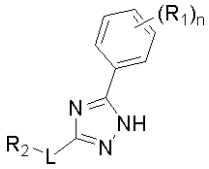
キル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）
を含む、化合物。

【請求項２】
【化２】



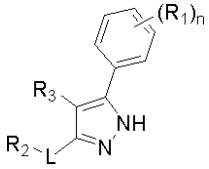
を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項３】
【化３】



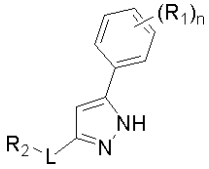
を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項４】
【化４】



を含む、請求項１記載の化合物。

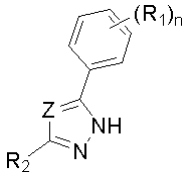
【請求項５】
【化５】



を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項６】

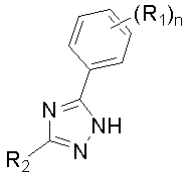
【化６】



を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項７】

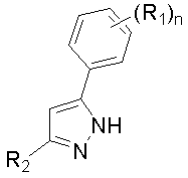
【化７】



を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項８】

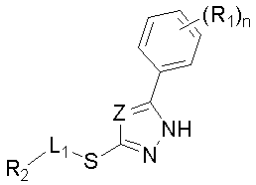
【化８】



を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項９】

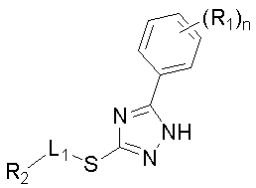
【化９】



（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１０】

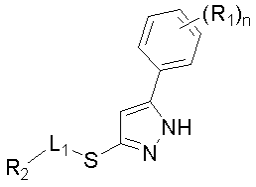
【化１０】



（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１１】

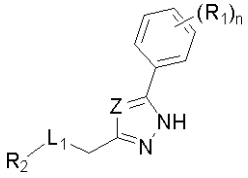
【化１１】



（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１２】

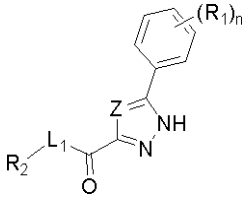
【化１２】



（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１３】

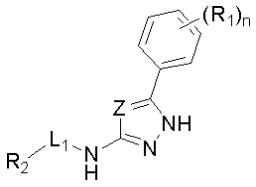
【化１３】



（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１４】

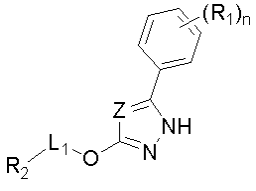
【化１４】



（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１５】

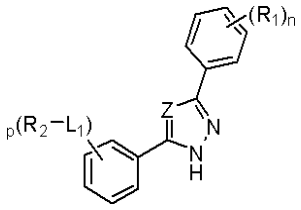
【化１５】



（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１６】

【化１６】



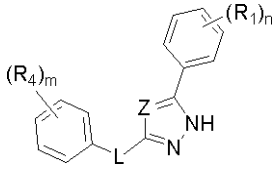
（式中、

ｐは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１７】

【化１７】



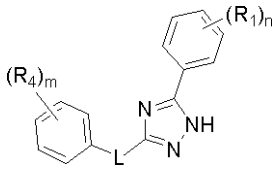
（式中、

ｍは０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ｒ$_4$は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、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、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのＲ$_4$は一緒になって環を形成する）を含む、請求項１記載の化合物。

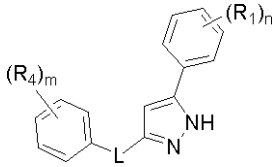
【請求項１８】

【化１８】



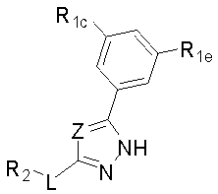
（式中、
mは０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
R_4は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_4は一緒になって環を形成する）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項１９】
【化１９】



（式中、
mは０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
R_4は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、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、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_4は一緒になって環を形成する）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２０】
【化２０】

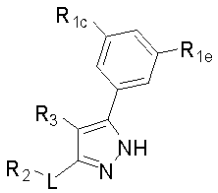


（式中、R_{1c}およびR_{1e}は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ

、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２１】

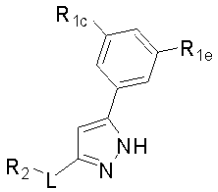
【化２１】



（式中、R_{1c}およびR_{1e}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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２２】

【化２２】

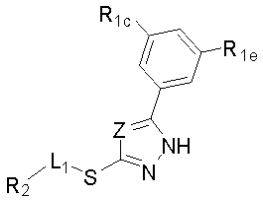


（式中、R_{1c}およびR_{1e}は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロア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

ル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２３】

【化２３】



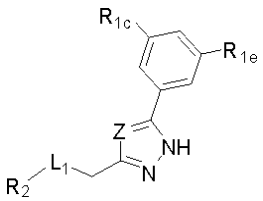
（式中、

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_{1c}およびR_{1e}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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２４】

【化２４】



（式中、

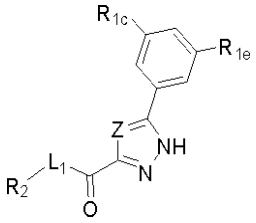
L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_{1c}およびR_{1e}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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（

C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２５】

【化２５】



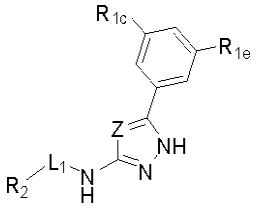
（式中、

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_{1c}およびR_{1e}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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２６】

【化２６】



（式中、

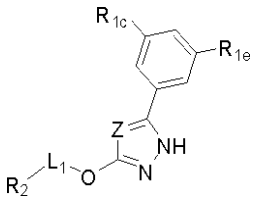
L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_{1c}およびR_{1e}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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カル

ボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２７】

【化２７】



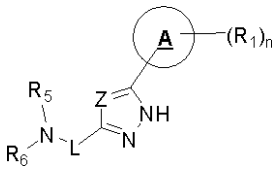
（式中、

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_{1c}およびR_{1e}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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む、請求項１記載の化合物。

【請求項２８】

【化２８】



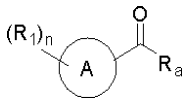
（式中、R_5およびR_6は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、（C_{1-10}）アルコキシ、（C_{4-12}）アリールオキシ、ヘテロ（C_{1-10}）アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}

）アルキル、ハロ（Ｃ１－１０）アルキル、ヒドロキシ（Ｃ１－１０）アルキル、カルボニル（Ｃ１－１０）アルキル、チオカルボニル（Ｃ１－１０）アルキル、スルホニル（Ｃ１－１０）アルキル、スルフィニル（Ｃ１－１０）アルキル、（Ｃ１－１０）アザアルキル、イミノ（Ｃ１－１０）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（Ｃ１－１０）アルキル、アリール（Ｃ１－１０）アルキル、ヘテロ（Ｃ１－１０）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、ヘテロ（Ｃ１－１０）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（Ｃ１－１０）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よりそれぞれ独立して選択されるか、あるいはＲ５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、請求項１記載の化合物。

【請求項２９】

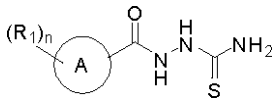
式

【化２９】



を含む化合物を、式

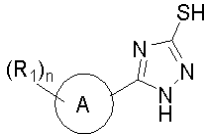
【化３０】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下でヒドラジンカルボチオアミドと反応させること；

第一の反応生成物を、式

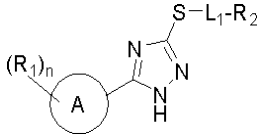
【化３１】



を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理すること；および

第二の反応生成物を、式

【化３２】



を含む生成物を形成する条件下で、式Ｒ２－Ｌ１－Ｘを含む化合物と反応させること、

を含む方法

（式中、

ＸおよびＲａはそれぞれ独立して脱離基であり；

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（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、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

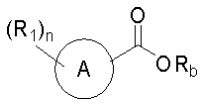
R_1は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）。

【請求項３０】

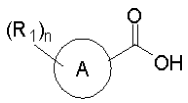
式

【化３３】



を含む化合物を、式

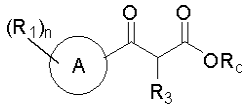
【化３４】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理すること；

第一の反応生成物を、式

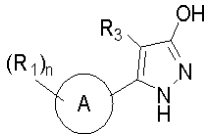
【化３５】



を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、式$R_cO_2C-C(R_3)H-CO_2K$を含む化合物と反応させること；

第二の反応生成物を、式

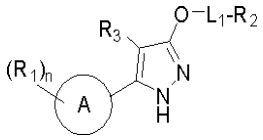
【化３６】



を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理すること；および

第三の反応生成物を、式

【化３７】



を含む生成物を形成する条件下で、式R_2-L_1-OHを含む化合物と反応させること、を含む方法

（式中、

R_bおよびR_cはそれぞれ独立して（C_{1-5}）アルキルであり；

nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ

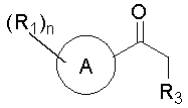
、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）。

【請求項３１】

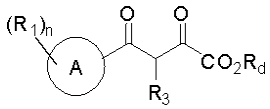
式

【化３８】



を含む化合物を、式

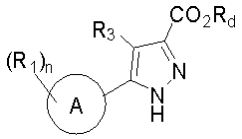
【化３９】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下で、式（CO_2R_d）$_2$を含む化合物と反応させること；

第一の反応生成物を、式

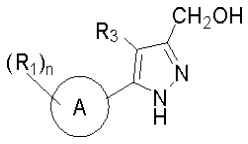
【化４０】



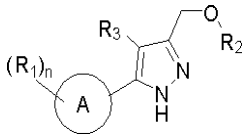
を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理すること；

第二の反応生成物を、式

【化４１】



を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理すること；および
第三の反応生成物を、式
【化４２】



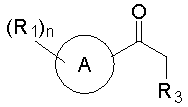
を含む生成物を形成する条件下で、式Ｒ$_2$－ＯＨを含む化合物と反応させること、
を含む方法
（式中、
Ｒ$_d$は脱離基であり；
ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
Ｒ$_1$は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのＲ$_1$は一緒になって環を形成し；
Ｒ$_2$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択され；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）。

【請求項３２】

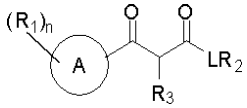
式

【化４３】



を含む化合物を、式

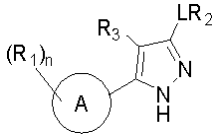
【化４４】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下で、式$R_2-L-CO_2R_e$を含む化合物と反応させること；および

第一の反応生成物を、式

【化４５】



を含む生成物を形成する条件下で処理すること、

を含む方法

（式中、

R_eは（C_{1-5}）アルキルであり；

nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Lは存在しないかまたはR_2とLが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル

、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

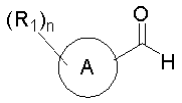
R_2は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）。

【請求項３３】

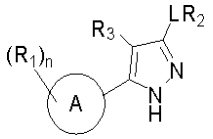
式

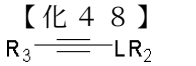
【化４６】



を含む化合物を、式

【化４７】



を含む生成物を形成する条件下で、式
【化４８】


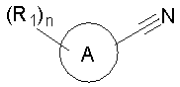
を含む化合物と反応させることを含む方法
（式中、
nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
Lは存在しないかまたはR_2とLが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；
R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；
R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（

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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択される）。

【請求項３４】

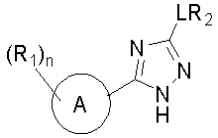
式

【化４９】



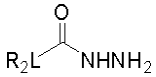
を含む化合物を、式

【化５０】



を含む生成物を形成する条件下で、式

【化５１】



を含む化合物と反応させることを含む方法

（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択される環であり；

Ｌは存在しないかまたはＲ２とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

Ｒ１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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（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、アミノ（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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択されるか、あるいは２つのＲ１は一緒になって環を形成し；

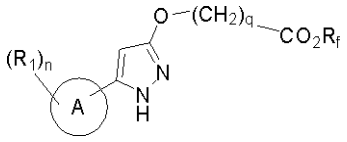
Ｒ２は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ１－１０）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル

、（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、アミノ（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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択される）。

【請求項３５】

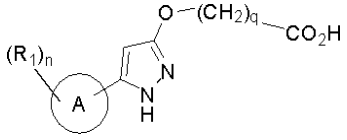
式

【化５２】



を含む化合物を、式

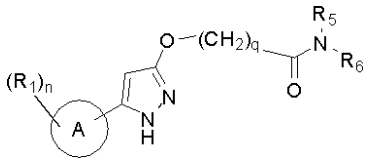
【化５３】



を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理すること；

第一の反応生成物を、式

【化５４】



を含む生成物を形成する条件下で、式ＨＮＲ５Ｒ６を含む化合物と反応させること、

を含む方法

（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

ｑは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ｒｆは（Ｃ１－５）アルキルであり；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択される環であり；

Ｒ１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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（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、アミノ（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

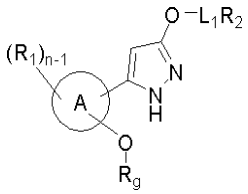
ロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_5およびR_6は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、（C_{1-10}）アルコキシ、（C_{4-12}）アリールオキシ、ヘテロ（C_{1-10}）アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、ヒドロキシ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-10}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-10}）アルキル、スルホニル（C_{1-10}）アルキル、スルフィニル（C_{1-10}）アルキル、（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、ヘテロ（C_{1-10}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、（C_{4-12}）アリール、ヘテロ（C_{1-10}）アリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択されるか、あるいはR_5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３６】

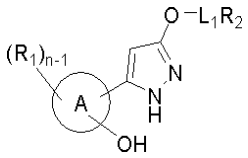
式

【化５５】



を含む化合物を、式

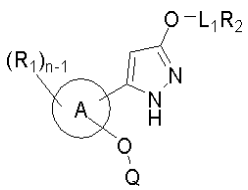
【化５６】



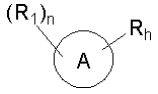
を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理すること；および

第一の反応生成物を、式

【化５７】

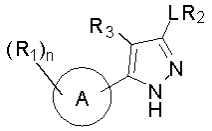


を含む生成物を形成する条件下で、式Ｑ－ＯＨを含む化合物と反応させること、

を含む方法
（式中、
R_gは脱離基であり；
Qは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、（C_{4-12}）アリール、ヘテロ（C_{1-10}）アリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；
nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；
R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）。
【請求項３７】
式
【化５８】


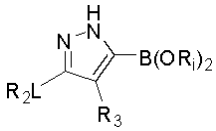
を含む化合物を、式

【化５９】



を含む生成物を形成する条件下で、式

【化６０】



を含む化合物と反応させることを含む方法

（式中、

R_hおよびR_iはそれぞれ独立して脱離基であり；

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

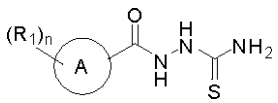
Ｌは存在しないかまたはR_2とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3}

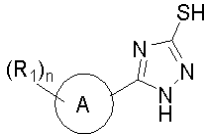
－１２）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ９－１２）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ４－１２）ビシクロアリールからなる群より選択され；
Ｒ３は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ１－１０）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ１－１０）アルキル、ハロ（Ｃ１－１０）アルキル、カルボニル（Ｃ１－３）アルキル、チオカルボニル（Ｃ１－３）アルキル、スルホニル（Ｃ１－３）アルキル、スルフィニル（Ｃ１－３）アルキル、アミノ（Ｃ１－１０）アルキル、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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択される）。

【請求項３８】
式
【化６１】

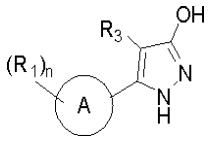


（式中、
ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ３－１２）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ３－１２）シクロアルキル、（Ｃ９－１２）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ３－１２）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ９－１２）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ４－１２）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
Ｒ１は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ１－１０）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（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、アミノ（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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択されるか、あるいは２つのＲ１は一緒になって環を形成する）を含む化合物。

【請求項３９】
式
【化６２】



（式中、
nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成する）を含む化合物。
【請求項４０】
式
【化６３】



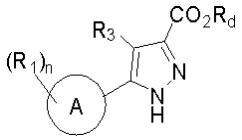
（式中、
nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
R_1は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；
R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ

、（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、アミノ（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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択される）を含む化合物。

【請求項４１】

式

【化６４】



（式中、

R_dは脱離基であり；

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択される環であり；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（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、アミノ（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、アリール、ヘテロアリール、（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より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

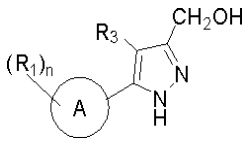
R_3は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ１－１０）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ１－１０）アルキル、ハロ（Ｃ１－１０）アルキル、カルボニル（Ｃ１－３）アルキル、チオカルボニル（Ｃ１－３）アルキル、スルホニル（Ｃ１－３）アルキル、スルフィニル（Ｃ１－３）アルキル、アミノ（Ｃ１－１０）アルキル、イミノ（Ｃ１－３）アルキル、（Ｃ３－１２）シクロアルキル（Ｃ１－５）アルキル、ヘテロ（Ｃ３－１２）シクロアルキル（Ｃ１－５）アルキル、アリール（Ｃ１－１０）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（

C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む化合物。

【請求項４２】

式

【化６５】



（式中、

nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

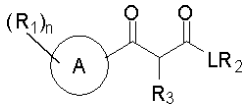
R_1は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1が一緒になって環を形成し；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む化合物。

【請求項４３】

式

【化６６】



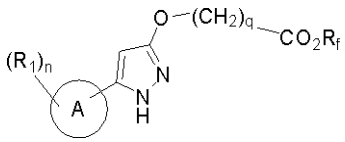
（式中、
ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
Ｌは存在しないかまたはＲ$_2$とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
Ｒ$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのＲ$_1$は一緒になって環を形成し；
Ｒ$_2$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択され；
Ｒ$_3$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（

C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む化合物。

【請求項４４】

式

【化６７】



（式中、

R_fは（C_{1-5}）アルキルであり；

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

ｑは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

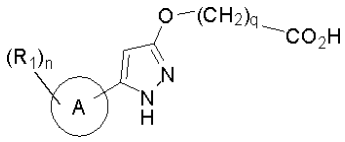
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成する）を含む化合物。

【請求項４５】

式

【化６８】



（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

ｑは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

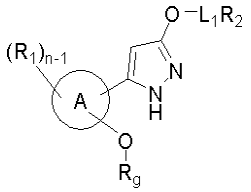
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成する）を含む化合物。

【請求項４６】

式

【化６９】



（式中、

R_gは脱離基であり；

nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

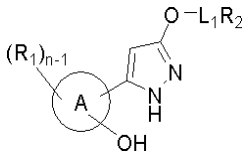
R_2は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル

、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む化合物。

【請求項４７】

式

【化７０】



（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

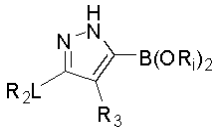
R_2は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（

C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む化合物。

【請求項４８】

式

【化７１】



（式中、

R_iは脱離基であり；

Lは存在しないかまたはR_2とLが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む化合物。

【請求項４９】

ZがCR_3である、請求項１、２、６、９、１２－１７、２０および２３－２８のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５０】

mが２である、請求項１７－１９および４９のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５１】

nが１、２、３、４および５からなる群より選択される、請求項１－１９、２８－４７、４９および５０のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５２】

nが２である、請求項１－１９、２８－４７、４９および５０のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５３】

pが１、２、３、４および５からなる群より選択される、請求項１６および４９－５２のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５４】

pが２である、請求項１６および４９－５２のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５５】

qが１、２、３、４および５からなる群より選択される、請求項３５、４４、４５および４９－５４のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５６】

qが１、２および３からなる群より選択される、請求項３５、４４、４５および４９－５４のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５７】

Lが存在しないか、またはLが、それぞれ置換または非置換の、－CH_2－、－CH_2－O－、－CH＝CH－、－CO－、－CO－O－、－CO－NH－、－NH－、－NH－CO－NH－、－O－、－O－CH_2－、－O－CH_2－CO－、－S－、－S－CH_2－、－S－CH_2－CO－、－S－CH_2－CO－NH－、－Ph－O－、－Ph－CO－および－Ph－CO－CH_2からなる群より選択される部分を含む、請求項１－５、１７－２２、２８、３２－３４、３７、４３および４８－５６のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５８】

Lが－O－である、請求項１－５、１７－２２、２８、３２－３４、３７、４３および４８－５６のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項５９】

Lが－O－（CH_2）$_m$－CO－であり、mが０、１、２、３、４および５からなる群より選択される、請求項１－５、１７－２２、２８、３２－３４、３７、４３および４８－５６のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項６０】

L_1が存在しないか、またはL_1が、それぞれ置換または非置換の、－CH_2－、－CH_2－O－、－CH＝CH－、－CO－、－CO－O－、－CO－NH－、－NH－、－NH－CO－NH－、－O－、－O－CH_2－、－O－CH_2－CO－、－S－、－S－CH_2－、－S－CH_2－CO－、－S－CH_2－CO－NH－、－Ph－O－、－Ph－CO－および－Ph－CO－CH_2からなる群より選択される部分を含む、請求項９－１６、２３－２７、２９、３０、３６、４６、４７および４９－５６のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項６１】

L_1が－O－である、請求項９－１６、２３－２７、２９、３０、３６、４６、４７および４９－５６のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項６２】

R_1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、（C_{1-10}）アルキルおよびアリール（C_{1-10}）アルキルからなる群より選択される、請求項１－１９、２８

－４７および４９－６１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項６３】
少なくとも１つのR_1がアルコキシである、請求項１－１９、２８－４７および４９－６１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項６４】
少なくとも１つのR_1がメトキシである、請求項１－１９、２８－４７および４９－６１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項６５】
R_1が２－メトキシである、請求項１－１９、２８－４７および４９－６１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項６６】
R_1がＱ－Ｍ－であり；
Ｑが、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、（C_{4-12}）アリール、ヘテロ（C_{1-10}）アリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；
Ｍが、存在しないかまたはＱとＭが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子が、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される、請求項１－１９、２８－４７および４９－６１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項６７】
R_{1c}およびR_{1e}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、（C_{1-10}）アルキルおよびアリール（C_{1-10}）アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択される、請求項２０－２７および４９－６１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項６８】
R_{1c}およびR_{1e}がそれぞれ独立して、置換または非置換の（C_{1-5}）アルコキシである、請求項２０－２７および４９－６１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項６９】
R_{1c}およびR_{1e}がそれぞれ独立してＱ－Ｍ－であり；
Ｑが、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、（C_{4-12}）アリール、ヘテロ（C_{1-10}）アリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；
Ｍが、存在しないかまたはＱとＭが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子が、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される、請求項２０－２７および４９－６１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７０】
Ｍが存在しないか、またはＭが、それぞれ置換または非置換の、－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯ－、－ＣＯ－Ｏ－、－ＣＯ－ＮＨ－、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－、－Ｏ－CH_2－ＣＯ－、－Ｓ－、－Ｓ－CH_2－、－Ｓ－CH_2－ＣＯ－、－Ｓ－CH_2－ＣＯ－ＮＨ－、－Ｐｈ－Ｏ－、－Ｐｈ－ＣＯ－および－Ｐｈ－ＣＯ－CH_2からなる群より選択される部分を含む、請求項６６および６９のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７１】
Ｍが－Ｏ－である、請求項６６および６９のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７２】
Ｍが、－CH_2－Ｏ－および－Ｏ－CH_2－からなる群より選択される、請求項６６お

よび６９のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７３】
Ｑが置換または非置換の（Ｃ$_{4-12}$）アリールである、請求項３６および４９－７２のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７４】
Ｑが置換または非置換のフェニルである、請求項３６および４９－７２のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７５】
Ｑが置換または非置換のヘテロ（Ｃ$_{1-10}$）アリールである、請求項３６および４９－７２のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７６】
Ｑが置換または非置換のピリジニルである、請求項３６および４９－７２のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７７】
各任意の置換基が、（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、スルホニルおよび（Ｃ$_{1-5}$）アルキルスルホニルからなる群より独立して選択される、請求項７３－７６のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７８】
Ｒ$_2$が、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、請求項１－１６、２０－２７、２９－３４、３６、３７、４３および４６－７７のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項７９】
Ｒ$_2$が置換または非置換の（Ｃ$_{1-5}$）アルキルである、請求項１－１６、２０－２７、２９－３４、３６、３７、４３および４６－７７のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８０】
Ｒ$_2$がメチルである、請求項１－１６、２０－２７、２９－３４、３６、３７、４３および４６－７７のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８１】
Ｒ$_2$がＮＲ$_5$Ｒ$_6$であり；
Ｒ$_5$およびＲ$_6$が、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、（Ｃ$_{1-10}$）アルコキシ、（Ｃ$_{4-12}$）アリールオキシ、ヘテロ（Ｃ$_{1-10}$）アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヒドロキシ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、（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、ヘテロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、（Ｃ$_{4-12}$）アリール、ヘテロ（Ｃ$_{1-10}$）アリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択されるか、あるいはＲ$_5$およびＲ$_6$が一緒になって置換または非置換の環を形成する、請求項１－１６、２０－２７、２９－３４、３６、３７、４３および４６－７７のいずれか一項に記載の方法または化合物。

【請求項８２】
R_3がＨである、請求項１、２、４、６、９、１２－１７、２０、２１、２３－２８、３０－３３、３７、４０－４３および４８－８１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８３】
R_4が、それぞれ置換または非置換の、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、（C_{1-10}）アルキルおよびハロ（C_{1-10}）アルキルからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_4が一緒になって環を形成する、請求項１７－１９および４９－８２のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８４】
R_5がＨである、請求項２８、３５および４９－８３のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８５】
R_6がＨである、請求項２８、３５および４９－８４のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８６】
Ｘがハロである、請求項２９および４９－８５のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８７】
R_aがハロである、請求項２９および４９－８６のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８８】
R_bが置換または非置換の（C_{1-3}）アルキルである、請求項３０および４９－８７のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項８９】
R_cが置換または非置換の（C_{1-3}）アルキルである、請求項３０および４９－８８のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項９０】
R_dが置換または非置換の（C_{1-3}）アルキルである、請求項３１、４１および４９－８９のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項９１】
R_eが置換または非置換の（C_{1-3}）アルキルである、請求項３２および４９－９０のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項９２】
R_fが置換または非置換の（C_{1-3}）アルキルである、請求項３５、４４および４９－９１のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項９３】
R_gがベンジルである、請求項３６、４６および４９－９２のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項９４】
R_hがハロである、請求項３７および４９－９３のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項９５】
R_iが置換または非置換の（C_{1-3}）アルキルである、請求項３７および４８－９４のいずれか一項に記載の方法または化合物。
【請求項９６】
以下からなる群より選択される化合物：
５－（２－メトキシフェニル）－３－（メチルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
５－（２－エトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４

－トリアゾール；
５－（２－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
５－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
５－（２，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）ピリジン；
３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）ピリジン；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－１－モルホリノエタノン；
２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（３，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－ｏ－トリル－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（（２－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
３－シクロプロピル－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（４－クロロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール；
４－ブロモ－２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール；
５－（２，３－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－（ベンジルオキシ）－２－イソプロポキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（（２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）メチル）ピリジン；
（Ｒ）－６－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピペラジン－２－オン；

２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－モルホリノエタノン；
（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）（モルホリノ）メタノン；
（５－（２，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）（モルホリノ）メタノン；
５－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）（モルホリノ）メタノン；
３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル；
４－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（４－フルオロフェニル）－５－（３－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－（３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリミジン；
５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン；
３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－エチニルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－（３－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン；
３－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（３－フルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（３－フルオロフェニル）－３－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（４－フルオロフェニル）－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－ベンジル－５－（２－メトキシフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
３－ベンジル－５－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
Ｎ－シクロペンチル－２－（５－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アニリン；
３－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－５－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
３－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－５－プロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
３－ベンジル－５－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
３－ベンジル－５－（２－イソプロポキシフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－ブロモ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｅ）－５－（２－イソブトキシ－５－スチリルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；

５－（２－イソブトキシ－５－フェネチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
（Ｓ）－５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
（Ｓ）－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（３－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（３－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（３－（２－メチルベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
５－（３－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
２－（（３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェノキシ）メチル）－３－メチルピリジン；
３－メトキシ－５－（３－（２－メチルベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－（５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール；
（Ｓ）－５－（２－（５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール；
（Ｓ）－メチル　２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）アセテート；
３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノール；
３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェノール；
（Ｓ）－３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノール；
５－（５－エトキシ－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
３－メトキシ－５－（２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－メトキシ－５－（２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）ベンジルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
４－（（３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノキシ）メチル）ピリジン；

（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）ベンジルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸；
（Ｓ）－１－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エタノン；
（Ｓ）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－モルホリノエタノン；
（Ｓ）－Ｎ－エチル－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）アセトアミド；
１－イソブチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１－（シクロヘキシルメチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
５－（１－イソブチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（１－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
１－イソブチル－６－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１－（シクロヘキシルメチル）－６－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
５－ベンジル－３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール；
（３－（２－エトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）メタノール；
１－（４－（メチルチオ）フェニル）－３－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ウレア；
１－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア；
１－（２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ウレア；
５－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン；
Ｎ－（５－ブロモピリジン－２－イル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
２，２’－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３，５－ジイル）ジフェノール；
１－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）エタノン；
２－（５－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ－シクロヘキシルアセトアミド；
（Ｅ）－２－（３－（４－ブロモスチリル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール；

（Ｅ）－２－（３－（２－クロロスチリル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール；
（Ｅ）－２－（３－（２－（３－メチルチオフェン－２－イル）ビニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール；
（Ｅ）－５－（２－（５－（２－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ビニル）－２－メトキシフェノール；
３－（２－フルオロベンジルチオ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
Ｎ－（３，４－ジメチルフェニル）－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセトアミド；
Ｎ－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－２－アミン；
２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）－Ｎ－ｐ－トリルアセトアミド；
３－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
Ｎ－フェニル－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
Ｎ－（２－ニトロフェニル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
Ｎ－（３，５－ジブロモピリジン－２－イル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
３－（２，４－ジニトロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
３－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
Ｎ－（２，４－ジメチルフェニル）－２－（３－（３－ニトロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
３－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
３－（３，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
５－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－３－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
Ｎ－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－２－アミン；
３－（３－ブロモベンジルチオ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－１－モルホリノエタノン；
４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）安息香酸；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ－（２－ニトロフェニル）アセトアミド；
３－ベンジル－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
５－ベンジル－３－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
Ｎ－シクロペンチル－２－（５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アニリン；
２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）酢酸；
２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセトアミド；
４－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール；
５－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；

４－クロロ－２－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
３，５－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール；
２，４－ジフルオロ－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール；
３－（４－クロロフェニル）－５－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール；
４－エチル－６－（４－（チアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール；
４－メチル－６－（４－（２－メチルチアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール；
５－メトキシ－３－メチル－２－（５－メチル－４－フェノキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノール；
４－（４－（４－メトキシフェニル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール；
３－（４－クロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－オール；
３，５－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－オール；
５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸；
２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン；
Ｎ－（３－アセトアミドフェニル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－フェニル－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－（３－ニトロフェニル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－（５－メチルチアゾール－２－イル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
５－（２，５－ビス（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（５－ブロモ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－オール；
２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－アミン；
７－ブロモ－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン；
２－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－７－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン；
７－（３－（エチルスルホニル）フェニル）－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン；
７－（１－（エチルスルホニル）－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン；
Ｎ－（４－（２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イルチオ）フェニル）アセトアミド；
（Ｅ）－３－（２－イソブトキシ－５－スチリルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸；
エチル　５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート；
３－（２－イソブトキシ－５－フェネチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
エチル　５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート；
（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタノール；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸；

５－（３－フルオロフェニル）－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン；
３，５－ジ（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール；
エチル　２－（５－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセチルカルバメート；
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）－５－オキソピペラジン－１－カルボキシレート；
３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，２－ジメチル２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゾ［ｃ］［１，２，５］チアジアゾール；
２－（５－（２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
３－（５－（２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
２－（５－（５－クロロ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
３－（５－（５－クロロ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
５－（２－メトキシ－５－ニトロフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン；
５－（４－（ベンジルオキシ）－２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
４－（５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン；
５－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（５－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（２－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）アセトアミド；
２－（（５－（ベンジルオキシ）－２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）メチル）ピリジン；
Ｎ－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）アセトアミド；
Ｎ－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ベンズアミド；
２－（２－（５－（４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（２－（５－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノキシ）－１－（ピロリジン－１－イル）エタノン；

５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン；
５－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２，４－ジメトキシピリミジン；
２，４－ジメトキシ－５－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリミジン；
３－（２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリジン；
２－（３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリジン；
５－（２－メトキシ－４－ニトロフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
４－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン；
３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
５－（２－メトキシ－４－（４－メトキシベンジルオキシ）フェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
Ｎ－（３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンズアミド；
Ｎ－（３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド；
２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－１－（ピロリジン－１－イル）エタノン；
４－（５－（２－（２－オキソ－２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル；
２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン；
Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン；
５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン；
３－（２－クロロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－ｏ－トリル－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
Ｎ－（２－メトキシエチル）－５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン；
３－（５－（２－（３－クロロフェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
２－（２－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ベンゾニトリル；
５－（６－メトキシベンゾフラン－５－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸；
５－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
１－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）キナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；
（５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタンアミン；
６－メトキシ－３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン；
６－（（５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－

３－イル）メチルアミノ）－３－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；
３－メトキシ－Ｎ－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アニリン；
４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
Ｎ－ベンジル－４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
Ｎ－ベンジル－３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
２－（（５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルアミノ）－６－フルオロキナゾリン－４（３Ｈ）－オン；
２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンズアミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）イソニコチンアミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）フラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）テトラヒドロフラン－３－カルボキサミド；
３－メトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－エトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－プロポキシ－１Ｈ－ピラゾール；
３－イソプロポキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－ｓｅｃ－ブトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－メトキシエトキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（３－メトキシプロポキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン；
３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン；
３－（ベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－フェネトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
３－（３－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（４－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ベンゾニトリル；
３－（２，４－ジフルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；

２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピリジン；
４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピリジン；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－５－（２－メトキシフェニル）－３－（１－フェニルエトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
Ｎ，Ｎ－ジエチル－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エタンアミン；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
１－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン；
１－（２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）イミダゾリジン－２－オン；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－フェニルエタノン；
５－（２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール；
２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）チアゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；および
５－（２－メトキシフェニル）－３－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール。

【請求項９７】
医薬上許容される塩の形態である、請求項１－２８および４９－９６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９８】
立体異性体の混合物で存在する、請求項１－２８および４９－９７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９９】
単一の立体異性体を含む、請求項１－２８および４９－９７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１００】
請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含む、医薬組成物。

【請求項１０１】
経口投与に適した固形製剤である、請求項１００に記載の医薬組成物。

【請求項１０２】
経口投与に適した液体製剤である、請求項１００に記載の医薬組成物。

【請求項１０３】
錠剤である、請求項１００に記載の医薬組成物。

【請求項１０４】
非経口投与に適した液体製剤である、請求項１００に記載の医薬組成物。

【請求項１０５】
経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経頬、鼻腔内、リポソーム、吸入経由、膣、眼内、局所送達経由、皮下、脂肪内、関節内およびくも膜下腔内からなる群より選ばれる投与経路に適した、請求項１－２８および４９－９９のい

ずれか一項に記載の化合物を含む、医薬組成物。
【請求項１０６】
請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物；および
該化合物が投与される疾患状態の表示、該化合物の保存情報、投薬情報および該化合物の投与方法に関しての指示からなる群より選ばれる１つ以上の形態の情報を含む説明書、を含むキット。
【請求項１０７】
複数回投与形態で化合物を含む、請求項１０６のキット。
【請求項１０８】
請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物；および
包装材料、
を含む製品。
【請求項１０９】
包装材料が化合物を収容するための容器を含む、請求項１０８の製品。
【請求項１１０】
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つ以上の要素を示すラベルを含む、請求項１０９の製品。
【請求項１１１】
複数回投与形態で化合物を含む、請求項１０８の製品。
【請求項１１２】
請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物を被検体に投与することを含む、治療方法。
【請求項１１３】
グルコキナーゼを請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に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。
【請求項１１４】
請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物を、インビボでグルコキナーゼを活性化するために、被検体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１１５】
インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与することを含み、第二の化合物がグルコキナーゼをインビボで活性化し、第二の化合物が、請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物である、グルコキナーゼを活性化する方法。
【請求項１１６】
請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物を疾患状態に対する治療有効量で被検体内に存在させることを含む、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法。
【請求項１１７】
請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物を被検体に投与することを含む、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法であって、化合物が該疾患状態に対する治療有効量で被検体内に存在する、方法。
【請求項１１８】
インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与することを含む、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法であって、第二の化合物がグルコキナーゼをインビボで活性化し、第二の化合物が請求項１－２８および４９－９９のいずれか一項に記載の化合物である、方法。

【請求項１１９】
疾患状態が、高血糖、糖尿病、異脂肪血症、肥満、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームＸ、耐糖能障害、多嚢胞性卵巣症候群および循環器疾患からなる群より選択される、請求項１１６－１１８のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【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およびキットに関する。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ＩＶ）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β細胞および肝臓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８ｍＭ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（＜１ｍＭ）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（５ｍＭ）から炭水化物含有食摂食後のレベル（約１０～１５ｍＭ）にまで上昇するのにつれて、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、β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、β細胞におけるインスリン分泌の増大および肝細胞におけるグリコーゲン沈着と関連し、おそらく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)。ヒトにおける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さらなる証拠が、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提供された。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、β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。

【０００６】

ヒト疾患を治療するための新規治療剤を見出すことが依然必要とされている。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に起因して、新規治療剤の発見のための特に魅力的な標的である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【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、広く多様な経路（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、吸入経由、膣、眼内、局所送達経由（例えば、カテーテルまたはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、またはくも膜下腔内を含む）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、さらなる成分（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、単回投与形態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、さらなる成分（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、単回投与形態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用いられる。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（pathology）および／または総体症状（symptomology）を緩和する。

【００１６】

別の実施形態において、化合物が被検体に投与され、被検体内でのグルコキナーゼ活性が変化し、１実施形態では増大する。

【００１７】

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

【００１８】

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。

【００１９】

別の実施形態において、インビボでグルコキナーゼを活性化するために、本発明化合物を被検体内に存在させることを含む、グルコキナーゼを活性化する方法が提供される。

【００２０】

別の実施形態において、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体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、この第二の化合物がインビボ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。

【００２１】

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。

【００２２】

別の実施形態において、グルコキナーゼが介在していると知られているか、またはグルコキナーゼ活性剤によって処置されることが知られている患者の状態を処置する方法が提供され、この方法は、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。

【００２３】

別の実施形態において、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法が提供され、この方法は、本発明化合物を疾患状態に対する治療有効量で被検体内に存在させることを含む。

【００２４】

別の実施形態において、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法が提供され、この方法は、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を、第二の化合物が疾患状態に対する治療有効量で被検体内に存在するように、被検体に投与することを含む。本発明化合物は第一の化合物であっても第二の化合物であってもよいことに留意する。

【００２５】

別の実施形態において、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法が提供され、この方法は、本発明化合物を、この化合物が疾患状態に対する治療有効量で被検体内に存在するように、被検体に投与することを含む。

【００２６】

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

【００２７】

全ての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。さらに、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連して、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、その化合物並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、並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】

さらに、インビボで変換されて本発明化合物になるプロドラッグも投与され得ることに留意する。プロドラッグの送達が特定されているか否かに関わらず、本発明化合物を用いる様々な方法は、インビボで本発明化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含することを意図する。本発明の特定の化合物は、グルコキナーゼを活性化する前にインビボで改変され得、従ってそれ自体別の化合物のプロドラッグとなり得ることにも留意する。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。

【００２９】

定義

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

【００３０】

「脂環式」は、非芳香族環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和であるかまたは、１つ、２つ若しくはそれ以上の二重若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、ヘテロ原子（例えば、窒素、酸素および硫黄）を含んでいてもよい。その窒素原子は、任意に４級化（quaternerized）または酸化されていてもよく、硫黄原子は任意に酸化されていてもよい。脂環式部分の例としては、C_{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。

【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つ若しくはそれ以上の二重若しくは三重結合で部分的に不飽和であってもよい。

【００３２】

「アルコキシ」は、さら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。

【００３３】

それ自体によって表される「アルキル」は、炭素原子の間に酸素（「オキサアルキル」参照）または窒素原子（「アミノアルキル」参照）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個と６個の間の炭素の鎖を有するアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ビニル、アリル、１－プロペニル、イソプロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－メチルアリル、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニルなど）が含まれる。他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）。

【００３４】

「アルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む、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。

【００３５】

「アルキニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む、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。

【００３６】

「アルキレン」は、違ったふうに示されない限り、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。

【００３７】

「アルケニレン」は、１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する、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。

【００３８】

「アルキニレン」は、１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する、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。

【００３９】

「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、飽和若しく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。

【００４０】

「アミノ」は、２つのさらなる置換基を有する窒素部分を意味し、例えば、水素原子または炭素原子がこの窒素に結合している。例えば、代表的なアミノ基としては、－NH_2、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－NHC_{1-10}アルキル、－$N(C_{1-10}$アルキル$)_2$、－ＮＨアリール、－ＮＨヘテロアリール、－Ｎ（アリール）$_2$、－Ｎ（ヘテロアリール）$_2$などが挙げられる。任意で、２つの置換基が窒素と一緒になって環を形成してもよい。違ったふうに示されない限り、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。

【００４１】

「アミノアルキル」は、１つ以上の置換または非置換の窒素原子（－Ｎ－）がアルキルの炭素原子の間に位置している以外は、上に定義した通りのアルキルを意味する。例えば、（C_{2-6}）アミノアルキルは、２個と６個との間の炭素およびこれらの炭素原子の間に位置した１つ以上の窒素原子を含む鎖を指す。

【００４２】
「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。
【００４３】
「芳香族」は、構成原子が不飽和環系を形成し、その環系の全ての原子がｓｐ^{2}混成であり、かつπ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）。
【００４４】
「アリール」は単環式若しくは多環式環集合（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。
【００４５】
「ビシクロアルキル」は、飽和若しくは部分的に不飽和の、縮合した二環式環集合若しくは架橋した多環式環集合を意味する。
【００４６】
「ビシクロアリール」は二環式環集合を意味し、その環は単結合によって結合しているかまたは縮合しており、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。
【００４７】
「架橋環（bridging ring）」は、本明細書で用いるとき、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。
【００４８】
「カルバモイル」は、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ$_x$Ｒ$_y$ラジカルを意味し、式中、Ｒ$_x$およびＲ$_y$は、それぞれ独立して２つのさらなる置換基であり、水素原子または炭素原子が窒素に結合している。
【００４９】
「炭素環」は、炭素原子からなる環を意味する。
【００５０】
「炭素環式ケトン誘導体」は、その環が－ＣＯ－部分を含む炭素環式誘導体を意味する。
【００５１】
「カルボニル」は、－ＣＯ－ラジカルを意味する。カルボニルラジカルは、種々の置換基でさらに置換されて、種々の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。
【００５２】
「カルボキシ」は、－ＣＯ$_2$－ラジカルを意味する。カルボキシ部分を含む本発明化合物は、その保護された誘導体（即ち、その酸素が保護基で置換されている）を含み得ることに留意する。カルボキシ部分の適切な保護基としては、ベンジル、ｔｅｒｔ－ブチルなどが挙げられる。
【００５３】
「シアノ」は－ＣＮラジカルを意味する。
【００５４】
「シクロアルキル」は、非芳香族の、飽和若しくは部分的に不飽和の、単環式、縮合二

環式若しくは架橋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、C_{3-10}シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、２，５－シクロヘキサジエニル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、アダマンタン－１－イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、２－オキソビシクロ［２．２．１］ヘプト－１－イルなどが挙げられる。

【００５５】

「シクロアルキレン」は、二価の飽和若しくは部分的に不飽和の、単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。

【００５６】

「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。

【００５７】

「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。

【００５８】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【００５９】

単独の基またはより大きな基の一部としての「ハロ置換アルキル」は、１つ以上の「ハロ」原子で置換された「アルキル」（用語は本出願で定義した通り）を意味する。ハロ置換アルキルとしては、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ペルハロアルキルなど（例えば、ハロ置換（C_{1-3}）アルキルとしては、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、ペルフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジクロロエチルなどが挙げられる）が挙げられる。

【００６０】

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

【００６１】

「ヘテロ原子部分」は、この部分を結合している原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、－Ｎ＝、－NR_c－、－$N^+(O^-)$＝、－Ｏ－、－Ｓ－または－$S(O)_2$－（式中、R_cはさらなる置換基である）が挙げられる。

【００６２】

「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。

【００６３】

「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。

【００６４】

「ヘテロアリール」は、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、５または６つの環原子を有する環式芳香族基を意味する。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［１，２ａ］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、フェノチアジン（phenothiazene）、フェノキサジン、１，２－ジヒドロピロロ［３，２，１－ｈｉ］インドール、インドリジン、ピリド［１，２－ａ］インドールおよび２（１Ｈ）－ピリジノンから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。二環式または三環式のヘテロアリール環は、ヘテロアリール基自体、或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。

【００６５】

「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。

【００６６】

「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－モルホリル、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。

【００６７】

「ヒドロキシ」は、－ＯＨラジカルを意味する。

【００６８】

「イミノケトン誘導体」は、－Ｃ（ＮＲ）－部分（式中、Ｒは、窒素に結合した水素原子または炭素原子を含む）を含む誘導体を意味する。

【００６９】

「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もしくは順序が異なるか、それらの原子の空間配置が異なる任意の化合物を意味する。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、或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）。

【００７０】

「ニトロ」は、$-NO_2$ラジカルを意味する。

【００７１】

「オキサアルキル」は、上記に定義した通りのアルキル（但し、１つ以上の酸素原子（－Ｏ－）がアルキルの炭素原子の間に位置する）を意味する。例えば、(C_{2-6})オキサアルキルは、２個と６個の間の炭素、およびこれらの炭素原子の間に位置した１つ以上の酸素原子を含む鎖をいう。

【００７２】

「オキソアルキル」は、カルボニル基でさらに置換されたアルキルを意味する。このカルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸または酸クロライドであり得る。

【００７３】

「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、かつ獣医学的用途並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。

【００７４】

「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、かつ所望の薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩を意味する。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；または例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ｏ－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４－メチルビシクロ［２．２．２］オクト－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、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。

【００７５】

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。許容され得る有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノール

アミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどが挙げられる。

【００７６】

「プロドラッグ」とは、インビボ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、グルコキナーゼ活性を有していても有していなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む活性剤は、インビボでの加水分解によってヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与され得る。インビボでヒドロキシ化合物に変換され得る適切なエステルとしては、アセテート、シトレート、ラクテート、タータレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、プロピオネート、サクシネート、フマレート、マレエート、メチレン－ビス－ｂ－ヒドロキシナフトエート、ゲンチセート、イセチオネート、ジ－ｐ－トルオイルタータレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、ｐ－トルエンスルホネート、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、アミン基を含む活性剤は、インビボでの加水分解によってアミン化合物に変換されるアミドとして投与され得る。

【００７７】

「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。

【００７８】

「環」は、炭素環系またはヘテロ環系を意味する。

【００７９】

「置換されているか若しくは置換されていない（置換または非置換の）」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みからなってもよいこと（置換されていない）、或いは、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）をさらに含んでいてもよいこと（置換されている）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、置換されると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以下が挙げられるがこれらに限定されない：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。さらに、置換基自体がさら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、さらなる置換基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：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。

【００８０】

「スルフィニル」は、－ＳＯ－ラジカルを意味する。スルフィニルラジカルは様々な置換基でさらに置換されて、スルフィン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステルおよびスルホキシドを含む種々のスルフィニル基を形成してもよいことに留意する。

【００８１】

「スルホニル」は、－SO_2－ラジカルを意味する。スルホニルラジカルはさら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種々のスルホニル基を形成してもよいことに留意する。

【００８２】

「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。

【００８３】

「チオカルボニル」は、－ＣＳ－ラジカルを意味する。チオカルボニルラジカルはさら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種々のチオカルボニル基を形成してもよいことに留意する。

【００８４】

「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／または総体症状のさらなる発生の停止）、或いは
（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／または総体症状の逆転）。

【００８５】

本明細書中に示す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さらなる置換基を含み得るという意味で、オープンエンドとして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が、その炭素原子上の置換基が何であるか示していないことを表す。従って、C_1アルキルは、メチル（即ち、－CH_3）、並びに、－$CR_xR_yR_z$（式中、R_x、R_yおよびR_z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任意の他の置換基、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。

【発明を実施するための最良の形態】

【００８６】

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、組成物、キットおよび製品に関する。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されたい。

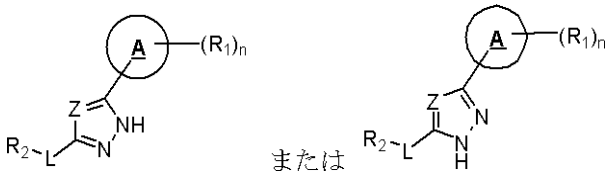
【００８７】

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に関する。１実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【００８８】

【化１】



【００８９】

（式中、

ｎは０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

ＺはＣR_3およびＮからなる群より選択され；

Ｌは存在しないかまたはR_2とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アル

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

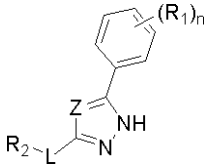
R_3は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む。

【００９０】

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、

【００９１】

【化２】



【００９２】

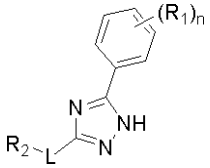
を含む。

【００９３】

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、

【００９４】

【化３】



【００９５】

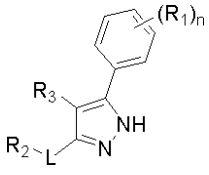
を含む。

【００９６】

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、

【００９７】

【化４】



【００９８】

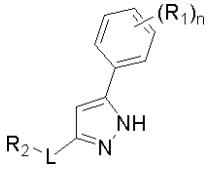
を含む。

【００９９】

さら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、

【０１００】

【化５】



【０１０１】

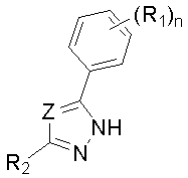
を含む。

【０１０２】

なおさら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、

【０１０３】

【化６】



【０１０４】

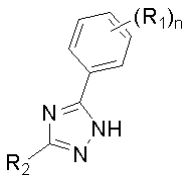
を含む。

【０１０５】

なおさら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、

【０１０６】

【化７】



【０１０７】

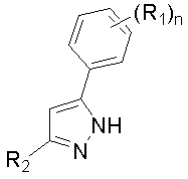
を含む。

【０１０８】

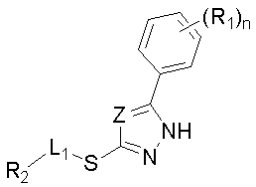
別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【０１０９】

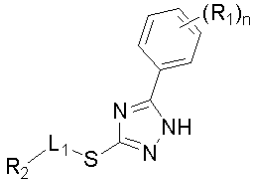
【化８】



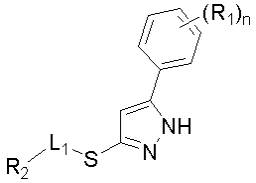
【０１１０】
を含む。
【０１１１】
なお別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、
【０１１２】
【化９】



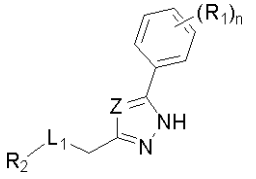
【０１１３】
（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む。
【０１１４】
なお別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、
【０１１５】
【化１０】



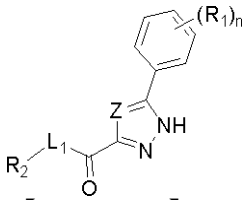
【０１１６】
（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む。
【０１１７】
さらなる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、
【０１１８】
【化１１】



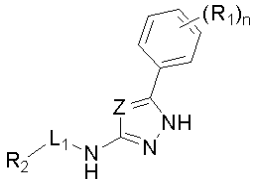
【０１１９】
（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む。
【０１２０】
なおさらなる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、
【０１２１】
【化１２】



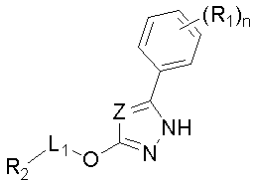
【０１２２】
（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む。
【０１２３】
なおさらなる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、
【０１２４】
【化１３】



【０１２５】
（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む。
【０１２６】
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、
【０１２７】
【化１４】

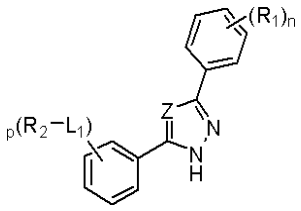


【０１２８】
（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む。
【０１２９】
なお別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、
【０１３０】
【化１５】



【０１３１】
（式中、Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む。
【０１３２】
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、
【０１３３】

【化１６】



【０１３４】

（式中、

ｐは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

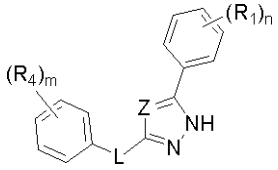
L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される）を含む。

【０１３５】

さら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、

【０１３６】

【化１７】



【０１３７】

（式中、

ｍは０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

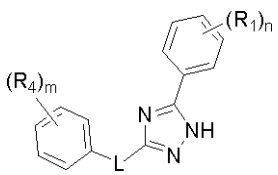
R_4は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_4は一緒になって環を形成する）を含む。

【０１３８】

なおさら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、

【０１３９】

【化１８】



【０１４０】

（式中、

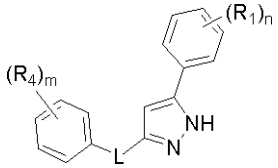
mは０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
R_4は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_4は一緒になって環を形成する）を含む。

【０１４１】

なおさら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、

【０１４２】

【化１９】



【０１４３】

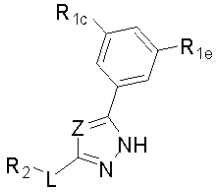
（式中、
mは０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
R_4は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_4は一緒になって環を形成する）を含む。

【０１４４】

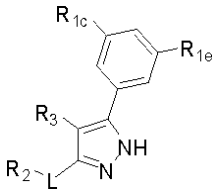
別の実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【０１４５】

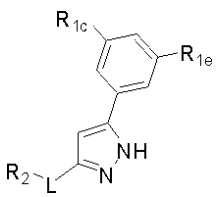
【化２０】



【０１４６】
（式中、R_{1c}およびR_{1e}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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む。
【０１４７】
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、
【０１４８】
【化２１】



【０１４９】
（式中、R_{1c}およびR_{1e}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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む。
【０１５０】
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、
【０１５１】
【化２２】



【０１５２】
（式中、R_{1c}およびR_{1e}は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シ

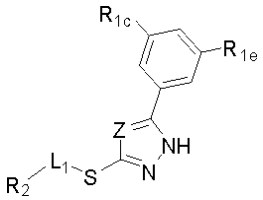
アノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む。

【０１５３】

さら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、

【０１５４】

【化２３】



【０１５５】

（式中、

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

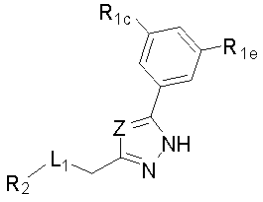
R_{1c}およびR_{1e}は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）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

【０１５６】

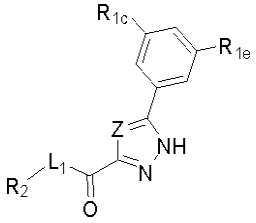
なおさらなる実施形態において、本発明のグルコキナーゼ活性剤は、

【０１５７】

【化２４】

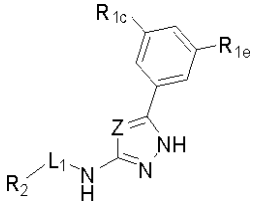


【０１５８】
（式中、
L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
R_{1c}およびR_{1e}は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む。
【０１５９】
なおさら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、
【０１６０】
【化２５】

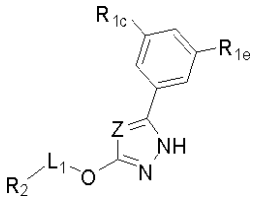


【０１６１】
（式中、
L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
R_{1c}およびR_{1e}は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む。
【０１６２】
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、

【０１６３】
【化２６】



【０１６４】
（式中、
Ｌ$_{1}$は存在しないかまたはＲ$_{2}$とＬ$_{1}$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
Ｒ$_{1c}$およびＲ$_{1e}$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む。
【０１６５】
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、
【０１６６】
【化２７】



【０１６７】
（式中、
Ｌ$_{1}$は存在しないかまたはＲ$_{2}$とＬ$_{1}$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
Ｒ$_{1c}$およびＲ$_{1e}$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アル

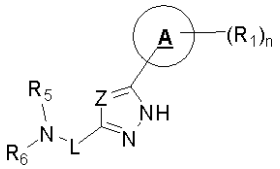
キル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択される）を含む。

【０１６８】

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、

【０１６９】

【化２８】



【０１７０】

（式中、R_5およびR_6は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、（C_{1-10}）アルコキシ、（C_{4-12}）アリールオキシ、ヘテロ（C_{1-10}）アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、ヒドロキシ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-10}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-10}）アルキル、スルホニル（C_{1-10}）アルキル、スルフィニル（C_{1-10}）アルキル、（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、ヘテロ（C_{1-10}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、（C_{4-12}）アリール、ヘテロ（C_{1-10}）アリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択されるか、あるいはR_5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。

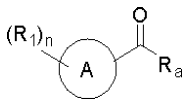
【０１７１】

その別の態様において、本発明は本発明の化合物を製造する方法に関する。１実施形態において、この方法は、

式

【０１７２】

【化２９】

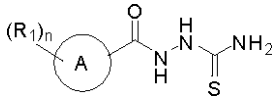


【０１７３】

を含む化合物を、式

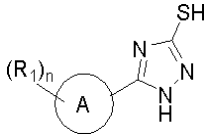
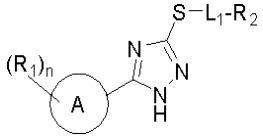
【０１７４】

【化３０】



【０１７５】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下でヒドラジンカルボチオアミドと反応させるこ

と；
第一の反応生成物を、式
【０１７６】
【化３１】

【０１７７】
を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理すること；および
第二の反応生成物を、式
【０１７８】
【化３２】

【０１７９】
を含む生成物を形成する条件下で、式R_2-L_1-Xを含む化合物と反応させること、を含み、式中、
XおよびR$_a$はそれぞれ独立して脱離基であり；
nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Aは、それぞれ置換または非置換の、（C$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（C$_{3-12}$）シクロアルキル、（C$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（C$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（C$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
L$_1$は存在しないかまたはR$_2$とL$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
R$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C$_{1-10}$）アルキル、ハロ（C$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（C$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（C$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（C$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（C$_{1-3}$）アルキル、アミノ（C$_{1-10}$）アルキル、イミノ（C$_{1-3}$）アルキル、（C$_{3-12}$）シクロアルキル（C$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（C$_{3-12}$）シクロアルキル（C$_{1-5}$）アルキル、アリール（C$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（C$_{1-5}$）アルキル、（C$_{9-12}$）ビシクロアリール（C$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（C$_{8-12}$）ビシクロアリール（C$_{1-5}$）アルキル、（C$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（C$_{3-12}$）シクロアルキル、（C$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（C$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（C$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR$_1$は一緒になって環を形成し；
R$_2$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C$_{1-10}$）アルキル、ハロ（C$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（C$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（C$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（C$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（C$_{1-3}$）アルキル、アミノ（C$_{1-10}$）アルキル、イミノ（C$_{1-3}$）アルキル、（C$_{3-12}$）シクロアルキル（C$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（C$_{3-12}$）シク

ロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される。

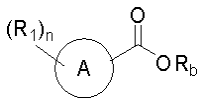
【０１８０】

別の実施形態において、この方法は、

式

【０１８１】

【化３３】

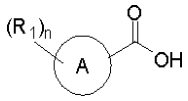


【０１８２】

を含む化合物を、式

【０１８３】

【化３４】



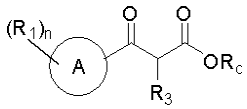
【０１８４】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理すること；

第一の反応生成物を、式

【０１８５】

【化３５】



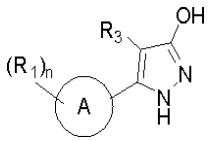
【０１８６】

を含む第二の反応生成物を形成する条件下で、式$R_cO_2C-C(R_3)H-CO_2K$を含む化合物と反応させること；

第二の反応生成物を、式

【０１８７】

【化３６】



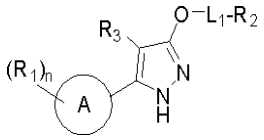
【０１８８】

を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理すること；および

第三の反応生成物を、式

【０１８９】

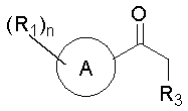
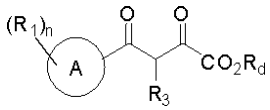
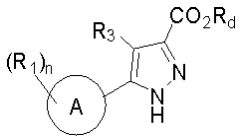
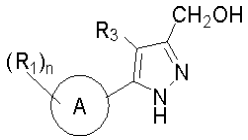
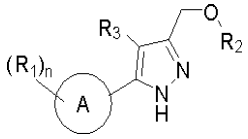
【化３７】



【０１９０】

を含む生成物を形成する条件下で、式R_2-L_1-OHを含む化合物と反応させること、

を含み、式中、
R_bおよびR_cはそれぞれ独立して（C_{1-5}）アルキルであり；
nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；
R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；
R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される。

【０１９１】
なお別の実施形態において、この方法は、
式
【０１９２】
【化３８】

【０１９３】
を含む化合物を、式
【０１９４】
【化３９】

【０１９５】
を含む第一の反応生成物を形成する条件下で、式（CO_2R_d）$_2$を含む化合物と反応させること；
第一の反応生成物を、式
【０１９６】
【化４０】

【０１９７】
を含む第二の反応生成物を形成する条件下で処理すること；
第二の反応生成物を、式
【０１９８】
【化４１】

【０１９９】
を含む第三の反応生成物を形成する条件下で処理すること；および
第三の反応生成物を、式
【０２００】
【化４２】

【０２０１】
を含む生成物を形成する条件下で、式R_2－ＯＨを含む化合物と反応させること、を含み、式中、
R_dは脱離基であり；
ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシク

ロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される。

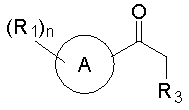
【０２０２】

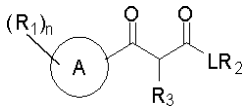
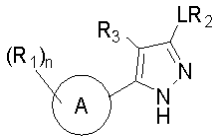
なお別の実施形態において、この方法は、

式

【０２０３】

【化４３】



【０２０４】
を含む化合物を、式
【０２０５】
【化４４】

【０２０６】
を含む第一の反応生成物を形成する条件下で、式Ｒ$_2$－Ｌ－ＣＯ$_2$Ｒ$_e$を含む化合物と反応させること；および
第一の反応生成物を、式
【０２０７】
【化４５】

【０２０８】
を含む生成物を形成する条件下で処理すること、を含み、式中、
Ｒ$_e$は（Ｃ$_{1-5}$）アルキルであり；
ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
Ｌは存在しないかまたはＲ$_2$とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；
Ｒ$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのＲ$_1$は一緒になって環を形成し；
Ｒ$_2$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（

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

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される。

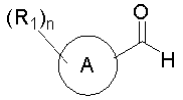
【０２０９】

さらなる実施形態において、この方法は、

式

【０２１０】

【化４６】

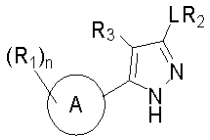


【０２１１】

を含む化合物を、式

【０２１２】

【化４７】

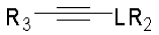


【０２１３】

を含む生成物を形成する条件下で、式

【０２１４】

【化４８】



【０２１５】

を含む化合物と反応させることを含み、式中、

nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Lは存在しないかまたはR_2とLが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される。

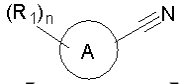
【０２１６】

なおさらなる実施形態において、この方法は、

式

【０２１７】

【化４９】

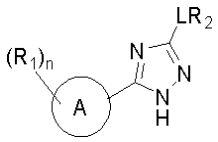


【０２１８】

を含む化合物を、式

【０２１９】

【化５０】

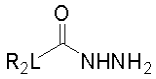


【０２２０】

を含む生成物を形成する条件下で、式

【０２２１】

【化５１】



【０２２２】

を含む化合物と反応させることを含み、式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Ｌは存在しないかまたはＲ$_2$とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

Ｒ$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのＲ$_1$は一緒になって環を形成し；

Ｒ$_2$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される。

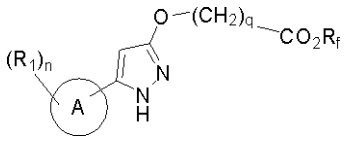
【０２２３】

なおさらなる実施形態において、この方法は、

式

【０２２４】

【化５２】

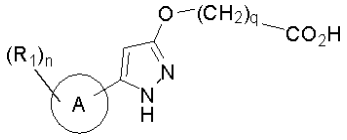


【０２２５】

を含む化合物を、式

【０２２６】

【化５３】



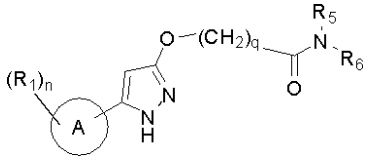
【０２２７】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理すること；

第一の反応生成物を、式

【０２２８】

【化５４】



【０２２９】

を含む生成物を形成する条件下で、式HNR_5R_6を含む化合物と反応させること、を含み、式中、

nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

qは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

R_fは（C_{1-5}）アルキルであり；

Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_5およびR_6は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、（C_{1-10}）アルコキシ、（C_{4-12}）アリールオキシ、ヘテロ（C_1

－１０）アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、（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、ヒドロキシ（Ｃ１－１０）アルキル、カルボニル（Ｃ１－１０）アルキル、チオカルボニル（Ｃ１－１０）アルキル、スルホニル（Ｃ１－１０）アルキル、スルフィニル（Ｃ１－１０）アルキル、（Ｃ１－１０）アザアルキル、イミノ（Ｃ１－１０）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（Ｃ１－１０）アルキル、アリール（Ｃ１－１０）アルキル、ヘテロ（Ｃ１－１０）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、ヘテロ（Ｃ１－１０）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（Ｃ１－１０）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よりそれぞれ独立して選択されるか、あるいはＲ５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。

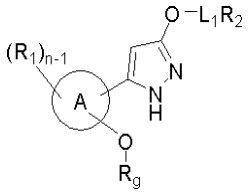
【０２３０】

別の実施形態において、この方法は、

式

【０２３１】

【化５５】

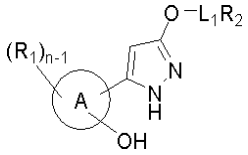


【０２３２】

を含む化合物を、式

【０２３３】

【化５６】



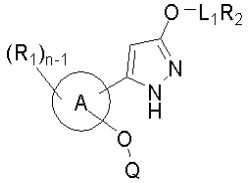
【０２３４】

を含む第一の反応生成物を形成する条件下で処理すること；および

第一の反応生成物を、式

【０２３５】

【化５７】



【０２３６】

を含む生成物を形成する条件下で、式Ｑ－ＯＨを含む化合物と反応させること、を含み、式中、

Ｒｇは脱離基であり；

Ｑは、それぞれ置換または非置換の、（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（Ｃ１－１０）アリール、（Ｃ９－１２）

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より選択され；

nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される。

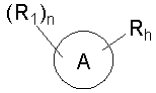
【０２３７】

なお別の実施形態において、この方法は、

式

【０２３８】

【化５８】

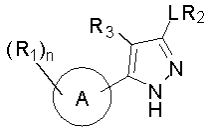


【０２３９】

を含む化合物を、式

【０２４０】

【化５９】

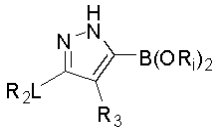


【０２４１】

を含む生成物を形成する条件下で、式

【０２４２】

【化６０】



【０２４３】

を含む化合物と反応させることを含み、式中、

R_hおよびR_iはそれぞれ独立して脱離基であり；

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

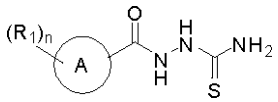
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Ｌは存在しないかまたはR_2とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

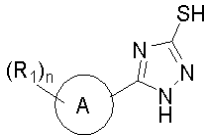
R_2は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリー

ルおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；
R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される。
【０２４４】
そのなお別の態様において、本発明は、本発明の化合物の製造に有用な中間体に関する。１実施形態において、この中間体は、
式
【０２４５】
【化６１】



【０２４６】
（式中、
nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成する）を含む。
【０２４７】
別の実施形態において、この中間体は、
式
【０２４８】

【化６２】



【０２４９】

（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Ｒ$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのＲ$_1$は一緒になって環を形成する）を含む。

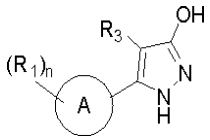
【０２５０】

なお別の実施形態において、この中間体は、

式

【０２５１】

【化６３】



【０２５２】

（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Ｒ$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（

C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む。

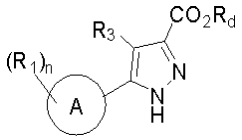
【０２５３】

なお別の実施形態において、この中間体は、

式

【０２５４】

【化６４】



【０２５５】

（式中、

R_dは脱離基であり；

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む。

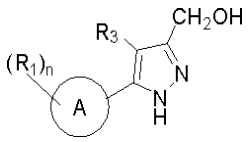
【０２５６】

さらなる実施形態において、この中間体は、

式

【０２５７】

【化６５】



【０２５８】

（式中、

nは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Aは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1が一緒になって環を形成し；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シク

ロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む。

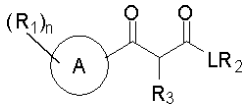
【０２５９】

なおさらなる実施形態において、この中間体は、

式

【０２６０】

【化６６】



【０２６１】

（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Ｌは存在しないかまたはR_2とＬが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリー

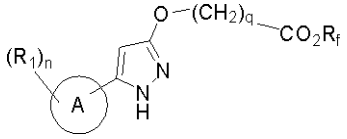
ルおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；
R_3は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む。

【０２６２】

なおさらなる実施形態において、この中間体は、
式

【０２６３】

【化６７】



【０２６４】

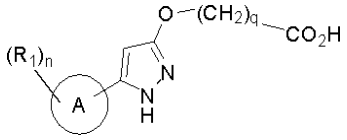
（式中、
R_fは（C_{1-5}）アルキルであり；
ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
ｑは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；
Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；
R_1は、それぞれ置換または非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成する）を含む。

【０２６５】

別の実施形態において、この中間体は、
式

【０２６６】

【化６８】



【０２６７】

（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

ｑは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Ｒ$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（Ｃ$_{1-10}$）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ハロ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、カルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、チオカルボニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルホニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、スルフィニル（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、アミノ（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、イミノ（Ｃ$_{1-3}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、アリール（Ｃ$_{1-10}$）アルキル、ヘテロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、ヘテロ（Ｃ$_{8-12}$）ビシクロアリール（Ｃ$_{1-5}$）アルキル、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのＲ$_1$は一緒になって環を形成する）を含む。

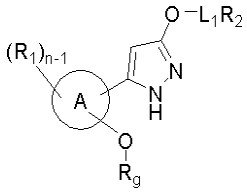
【０２６８】

なお別の実施形態において、この中間体は、

式

【０２６９】

【化６９】



【０２７０】

（式中、

Ｒ$_g$は脱離基であり；

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）シクロアルキル、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアルキル、ヘテロ（Ｃ$_{3-12}$）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{9-12}$）ビシクロアリールおよびヘテロ（Ｃ$_{4-12}$）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

Ｌ$_1$は存在しないかまたはＲ$_2$とＬ$_1$が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

Ｒ$_1$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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ

、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む。

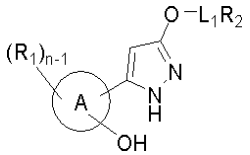
【０２７１】

なお別の実施形態において、この中間体は、

式

【０２７２】

【化７０】



【０２７３】

（式中、

ｎは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択され；

Ａは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される環であり；

L_1は存在しないかまたはR_2とL_1が結合する原子との間に１、２、３、４もしくは５原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_1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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アル

キル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_1は一緒になって環を形成し；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む。

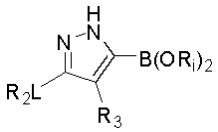
【０２７４】

さらなる実施形態において、この中間体は、

式

【０２７５】

【化７１】



【０２７６】

（式中、

R_iは脱離基であり；

Lは存在しないかまたはR_2とLが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択され；

R_2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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；

R_3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、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-3}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-3}）アルキル、スルホニル（C_{1-3}）アルキル、スルフィニル（C_{1-3}）アルキル、アミノ（C_{1-10}）アルキル、イミノ（C_{1-3}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル（C_{1-5}）アルキル、アリール（C_{1-10}）アルキル、ヘテロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{9-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、ヘテロ（C_{8-12}）ビシクロアリール（C_{1-5}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択される）を含む。

【０２７７】

上記実施形態の各々の１変形では、ＺはＣＲ$_3$である。

【０２７８】

上記実施形態および変形の各々の別の変形では、ｍは２である。

【０２７９】

上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、ｎは、１、２、３、４および５からなる群より選択される。上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、ｎは２である。

【０２８０】

上記実施形態および変形の各々のさらなる変形では、ｐは、１、２、３、４および５からなる群より選択される。上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、ｐは２である。

【０２８１】

上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、ｑは、１、２、３、４および５からなる群より選択される。上記実施形態および変形の各々の別の変形では、ｑは、１、２および３からなる群より選択される。

【０２８２】

上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、Ｌは存在しないか、またはＬは、それぞれ置換または非置換の、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯ－、－ＣＯ－Ｏ－、－ＣＯ－ＮＨ－、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＯ－、－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＯ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＯ－ＮＨ－、－Ｐｈ－Ｏ－、－Ｐｈ－ＣＯ－および－Ｐｈ－ＣＯ－ＣＨ$_2$からなる群より選択される部分を含む。上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、Ｌは－Ｏ－である。上記実施形態および変形の各々のさらなる変形では、Ｌは－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_m$－ＣＯ－であり、ｍは、０、１、２、３、４および５からなる群より選択される。

【０２８３】

上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、Ｌ$_1$は存在しないか、またはＬ$_1$は、それぞれ置換または非置換の、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－Ｏ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯ－、－ＣＯ－Ｏ－、－ＣＯ－ＮＨ－、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－、－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＯ－、－Ｓ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＯ－、－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＯ－ＮＨ－、－Ｐｈ－Ｏ－、－Ｐｈ－ＣＯ－および－Ｐｈ－ＣＯ－ＣＨ$_2$からなる群より選択される部分を含む。上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、Ｌ$_1$は－Ｏ－である。

【０２８４】

上記実施形態および変形の各々の別の変形では、Ｒ$_1$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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ、（C_{1-10}）アルキルおよびアリール（C_{1-10}）アルキルか

らなる群より選択される。上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、少なくとも１つのR_1がアルコキシである。上記実施形態および変形の各々のなお別の実施形態では、少なくとも１つのR_1がメトキシである。上記実施形態および変形の各々のさらなる変形では、R_1は２－メトキシである。

【０２８５】

上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、R_1はＱ－Ｍ－であり；Ｑは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、（C_{4-12}）アリール、ヘテロ（C_{1-10}）アリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；Ｍは、存在しないかまたはＱとＭが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子が、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される。

【０２８６】

上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、R_{1c}およびR_{1e}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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノ、（C_{1-10}）アルキルおよびアリール（C_{1-10}）アルキルからなる群よりそれぞれ独立して選択される。上記実施形態および変形の各々の別の変形では、R_{1c}およびR_{1e}はそれぞれ独立して、置換または非置換の（C_{1-5}）アルコキシである。

【０２８７】

上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、R_{1c}およびR_{1e}はそれぞれ独立してＱ－Ｍ－であり；Ｑは、それぞれ置換または非置換の、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、（C_{4-12}）アリール、ヘテロ（C_{1-10}）アリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群より選択され；Ｍは、存在しないかまたはＱとＭが結合する環との間に１、２、３、４、５もしくは６原子の分離を提供するリンカーであり、分離を提供するリンカーの原子が、炭素、酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される。

【０２８８】

上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、Ｍは存在しないか、またはＭは、それぞれ置換または非置換の、－CH_2－、－CH_2－Ｏ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯ－、－ＣＯ－Ｏ－、－ＣＯ－ＮＨ－、－ＮＨ－、－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｏ－CH_2－、－Ｏ－CH_2－ＣＯ－、－Ｓ－、－Ｓ－CH_2－、－Ｓ－CH_2－ＣＯ－、－Ｓ－CH_2－ＣＯ－ＮＨ－、－Ｐｈ－Ｏ－、－Ｐｈ－ＣＯ－および－Ｐｈ－ＣＯ－CH_2からなる群より選択される部分を含む。上記実施形態および変形の各々のさらなる変形では、Ｍは－Ｏ－である。上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、Ｍは、－CH_2－Ｏ－および－Ｏ－CH_2－からなる群より選択される。

【０２８９】

上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、Ｑは、置換または非置換の（C_{4-12}）アリールである。上記実施形態および変形の各々の別の変形では、Ｑは、置換または非置換のフェニルである。上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、Ｑは、置換または非置換のヘテロ（C_{1-10}）アリールである。上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、Ｑは、置換または非置換のピリジニルである。上記変形の各々の１つの特定の変形では、各任意の置換基が、（C_{1-5}）アルキル、スルホニルおよび（C_{1-5}）アルキルスルホニルからなる群より独立して選択される。

【０２９０】

上記実施形態および変形の各々のさらなる変形では、R_2は、それぞれ置換または非置換の、水素、ヒドロキシ、カルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ(heteron)（C_{3-12}）アルキル、アリールおよびヘテロア

リールからなる群より選択される。上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、R_2は、置換または非置換の（C_{1-5}）アルキルである。上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、R_2はメチルである。

【０２９１】

上記実施形態および変形の各々の別の変形では、R_2はNR_5R_6であり；R_5およびR_6は、それぞれ置換または非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、（C_{1-10}）アルコキシ、（C_{4-12}）アリールオキシ、ヘテロ（C_{1-10}）アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、（C_{1-10}）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C_{1-10}）アルキル、ハロ（C_{1-10}）アルキル、ヒドロキシ（C_{1-10}）アルキル、カルボニル（C_{1-10}）アルキル、チオカルボニル（C_{1-10}）アルキル、スルホニル（C_{1-10}）アルキル、スルフィニル（C_{1-10}）アルキル、（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、ヘテロ（C_{1-10}）アルキル、（C_{3-12}）シクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）シクロアルキル、（C_{9-12}）ビシクロアルキル、ヘテロ（C_{3-12}）ビシクロアルキル、（C_{4-12}）アリール、ヘテロ（C_{1-10}）アリール、（C_{9-12}）ビシクロアリールおよびヘテロ（C_{4-12}）ビシクロアリールからなる群よりそれぞれ独立して選択されるか、あるいはR_5およびR_6が一緒になって、置換または非置換の環を形成する。

【０２９２】

上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、R_3はＨである。

【０２９３】

上記実施形態および変形の各々のなお別の変形では、R_4は、それぞれ置換または非置換の、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、（C_{1-10}）アルキルおよびハロ（C_{1-10}）アルキルからなる群より選択されるか、あるいは２つのR_4が一緒になって環を形成する。

【０２９４】

上記実施形態および変形の各々のさらなる変形では、R_5はＨである。

【０２９５】

上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、R_6はＨである。

【０２９６】

上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、Ｘ、R_aおよびR_hはそれぞれ独立してハロである。

【０２９７】

上記実施形態および変形の各々のなおさらなる変形では、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fおよびR_iはそれぞれ独立して、置換または非置換の（C_{1-3}）アルキルである。

【０２９８】

上記実施形態および変形の各々の別の変形では、R_gはベンジルである。

【０２９９】

本発明化合物の特定の例には以下が挙げられるがこれらに限定されない：

５－（２－メトキシフェニル）－３－（メチルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；

５－（２－エトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；

５－（２－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；

５－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，

２，４－トリアゾール；
５－（２，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）ピリジン；
３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）ピリジン；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－１－モルホリノエタノン；
２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（３，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－ｏ－トリル－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（（２－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
３－シクロプロピル－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（４－クロロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール；
４－ブロモ－２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール；
５－（２，３－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－（ベンジルオキシ）－２－イソプロポキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（（２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）メチル）ピリジン；
（Ｒ）－６－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピペラジン－２－オン；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－モルホリノエタノン；
（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）（モルホリノ）メタノ

ン；
（５－（２，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）（モルホリノ）メタノン；
５－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）（モルホリノ）メタノン；
３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル；
４－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル；
３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（４－フルオロフェニル）－５－（３－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－（３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリミジン；
５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン；
３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－エチニルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（３－（３－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン；
３－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（３－フルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（３－フルオロフェニル）－３－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（４－フルオロフェニル）－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－ベンジル－５－（２－メトキシフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
３－ベンジル－５－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
Ｎ－シクロペンチル－２－（５－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アニリン；
３－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－５－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
３－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－５－プロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
３－ベンジル－５－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
３－ベンジル－５－（２－イソプロポキシフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－ブロモ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｅ）－５－（２－イソブトキシ－５－スチリルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－イソブトキシ－５－フェネチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキ

シ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
（Ｓ）－５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
（Ｓ）－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（３－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（３－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（３－（２－メチルベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
５－（３－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
２－（（３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェノキシ）メチル）－３－メチルピリジン；
３－メトキシ－５－（３－（２－メチルベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－（５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール；
（Ｓ）－５－（２－（５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール；
（Ｓ）－メチル　２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）アセテート；
３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノール；
３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェノール；
（Ｓ）－３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノール；
５－（５－エトキシ－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
３－メトキシ－５－（２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－メトキシ－５－（２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）ベンジルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
４－（（３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノキシ）メチル）ピリジン；
（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）ベンジルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；

（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸；
（Ｓ）－１－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エタノン；
（Ｓ）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－モルホリノエタノン；
（Ｓ）－Ｎ－エチル－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）アセトアミド；
１－イソブチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１－（シクロヘキシルメチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
５－（１－イソブチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
５－（１－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール；
１－イソブチル－６－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
１－（シクロヘキシルメチル）－６－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
５－ベンジル－３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール；
（３－（２－エトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）メタノール；
１－（４－（メチルチオ）フェニル）－３－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ウレア；
１－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア；
１－（２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ウレア；
５－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン；
Ｎ－（５－ブロモピリジン－２－イル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
２，２’－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３，５－ジイル）ジフェノール；
１－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）エタノン；
２－（５－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ－シクロヘキシルアセトアミド；
（Ｅ）－２－（３－（４－ブロモスチリル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール；
（Ｅ）－２－（３－（２－クロロスチリル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール；
（Ｅ）－２－（３－（２－（３－メチルチオフェン－２－イル）ビニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール；

（Ｅ）－５－（２－（５－（２－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ビニル）－２－メトキシフェノール；
３－（２－フルオロベンジルチオ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
Ｎ－（３，４－ジメチルフェニル）－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセトアミド；
Ｎ－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－２－アミン；
２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）－Ｎ－ｐ－トリルアセトアミド；
３－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
Ｎ－フェニル－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
Ｎ－（２－ニトロフェニル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
Ｎ－（３，５－ジブロモピリジン－２－イル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
３－（２，４－ジニトロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
３－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
Ｎ－（２，４－ジメチルフェニル）－２－（３－（３－ニトロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド；
３－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
３－（３，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン；
５－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－３－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
Ｎ－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－２－アミン；
３－（３－ブロモベンジルチオ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－１－モルホリノエタノン；
４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）安息香酸；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ－（２－ニトロフェニル）アセトアミド；
３－ベンジル－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
５－ベンジル－３－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール；
Ｎ－シクロペンチル－２－（５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アニリン；
２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）酢酸；
２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセトアミド；
４－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール；
５－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド；
４－クロロ－２－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
３，５－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール；
２，４－ジフルオロ－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール；
３－（４－クロロフェニル）－５－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１

，２，４－オキサジアゾール；
４－エチル－６－（４－（チアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール；
４－メチル－６－（４－（２－メチルチアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール；
５－メトキシ－３－メチル－２－（５－メチル－４－フェノキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノール；
４－（４－（４－メトキシフェニル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール；
３－（４－クロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－オール；
３，５－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－オール；
５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸；
２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン；
Ｎ－（３－アセトアミドフェニル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－フェニル－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－（３－ニトロフェニル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
Ｎ－（５－メチルチアゾール－２－イル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
５－（２，５－ビス（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（５－ブロモ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－オール；
２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－アミン；
７－ブロモ－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン；
２－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－７－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン；
７－（３－（エチルスルホニル）フェニル）－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン；
７－（１－（エチルスルホニル）－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン；
Ｎ－（４－（２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イルチオ）フェニル）アセトアミド；
（Ｅ）－３－（２－イソブトキシ－５－スチリルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸；
エチル　５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート；
３－（２－イソブトキシ－５－フェネチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
エチル　５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート；
（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタノール；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸；
５－（３－フルオロフェニル）－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；

２－（３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン；
３，５－ジ（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール；
エチル　２－（５－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセチルカルバメート；
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）－５－オキソピペラジン－１－カルボキシレート；
３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２，２－ジメチル２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
５－（５－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゾ［ｃ］［１，２，５］チアジアゾール；
２－（５－（２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
３－（５－（２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
２－（５－（５－クロロ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
３－（５－（５－クロロ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
５－（２－メトキシ－５－ニトロフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン；
５－（４－（ベンジルオキシ）－２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
４－（５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン；
５－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（５－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（２－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）アセトアミド；
２－（（５－（ベンジルオキシ）－２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）メチル）ピリジン；
Ｎ－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）アセトアミド；
Ｎ－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ベンズアミド；
２－（２－（５－（４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
２－（２－（５－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノキシ）－１－（ピロリジン－１－イル）エタノン；
５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン；
５－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２，４－ジメトキシピリミジン；

２，４－ジメトキシ－５－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリミジン；
３－（２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリジン；
２－（３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリジン；
５－（２－メトキシ－４－ニトロフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
４－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン；
３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
５－（２－メトキシ－４－（４－メトキシベンジルオキシ）フェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
Ｎ－（３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンズアミド；
Ｎ－（３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド；
２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－１－（ピロリジン－１－イル）エタノン；
４－（５－（２－（２－オキソ－２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル；
２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン；
Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン；
５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン；
３－（２－クロロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－ｏ－トリル－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
Ｎ－（２－メトキシエチル）－５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン；
３－（５－（２－（３－クロロフェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン；
２－（２－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ベンゾニトリル；
５－（６－メトキシベンゾフラン－５－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸；
５－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド；
１－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール；
３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）キナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；
（５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタンアミン；
６－メトキシ－３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン；
６－（（５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルアミノ）－３－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン；
３－メトキシ－Ｎ－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アニリン；
４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；

Ｎ－ベンジル－４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
Ｎ－ベンジル－３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン；
２－（（５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルアミノ）－６－フルオロキナゾリン－４（３Ｈ）－オン；
２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンズアミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）イソニコチンアミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）チアゾール－５－カルボキサミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）フラン－３－カルボキサミド；
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）テトラヒドロフラン－３－カルボキサミド；
３－メトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－エトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－プロポキシ－１Ｈ－ピラゾール；
３－イソプロポキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－ｓｅｃ－ブトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（シクロペンチルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（２－メトキシエトキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（３－メトキシプロポキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン；
３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン；
３－（ベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－フェネトキシ－１Ｈ－ピラゾール；
３－（３－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
３－（４－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ベンゾニトリル；
３－（２，４－ジフルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール；
２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピリジン；
４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピリジン；

５－（２－メトキシフェニル）－３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
（Ｓ）－５－（２－メトキシフェニル）－３－（１－フェニルエトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
Ｎ，Ｎ－ジエチル－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エタンアミン；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；
１－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン；
１－（２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）イミダゾリジン－２－オン；
２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－フェニルエタノン；
５－（２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール；
２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）チアゾール；
５－（２－メトキシフェニル）－３－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール；および
５－（２－メトキシフェニル）－３－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール。

【０３００】

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。

【０３０１】

この化合物は立体異性体の混合物で存在してもよく、或いは、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。さらに、この化合物は互変異性体として存在し得る。

【０３０２】

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つの特定の変形において、この組成物は経口投与に適した固体製剤である。別の特定の変形において、この組成物は経口投与に適した液体製剤である。なお別の特定の変形において、この組成物は錠剤である。いっそう別の特定の変形において、この組成物は非経口投与に適した液体製剤である。

【０３０３】

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、リポソーム、吸入経由、膣、眼内、局所送達経由（例えば、カテーテルまたはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内およびくも膜下腔内からなる群より選択される経路による投与に適している。

【０３０４】

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ついての指示からなる群より選択される１つ以上の形態の情報を含む。１つの特定の変形において、このキットは複数回投与形態で化合物を含む。

【０３０５】

その更なる別の態様において、上記実施形態および変形のいずれか１つの化合物；並びにパッケージング材料を含む製品が提供される。１つの変形として、パッケージング材料

は、化合物を収容する容器を含む。特定の１つの変形として、本容器は、化合物が投与される疾患状態、保存についての情報、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内、１以上の要素を示すラベルを含む。別の変形として、製品は、複数回投与形態で化合物を含む。

【０３０６】

その更なる態様において、被検体に対して、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。

【０３０７】

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つの化合物とグルコキナーゼを接触させることを含むグルコキナーゼを活性化させる方法が提供される。

【０３０８】

その更なる別の態様において、インビボでグルコキナーゼを活性化させるために、上記実施形態および変形のいずれか１つの化合物を被検体内に存在させることを含むグルコキナーゼを活性化させる方法が提供される。

【０３０９】

その更なる態様において、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与することを含み、第二の化合物がインビボでグルコキナーゼを活性化し、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、グルコキナーゼを活性化させる方法が提供される。

【０３１０】

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つの化合物を治療有効量で被検体内に存在させることを含む、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法が提供される。

【０３１１】

その更なる別の態様において、上記実施形態および変形のいずれか１つの化合物を被検体に投与することを含む、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法であって、化合物が該疾患状態に対する治療有効量で被検体内に存在する、方法が提供される。

【０３１２】

その更なる態様において、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を被検体に投与することを含む、グルコキナーゼ活性の増大がその疾患状態の病理および／または総体症状を緩和する疾患状態を処置する方法であって、第二の化合物がグルコキナーゼをインビボで活性化し、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、方法が提供される。

【０３１３】

各上記の方法の１つの変形として、疾患状態は、高血糖、糖尿病、異脂肪血症、肥満、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームＸ、耐糖能障害、多嚢胞性卵巣症候群および循環器疾患から成る群から選択される。

【０３１４】

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、およびインビボにおいて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するか或いは任意に投与され得ると認識されるべきである。例えば、本発明の化合物を当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並びに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も本発明の範囲内である。

【０３１５】

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；並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ールスルホネート；並びに例えば酢酸塩、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、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、ガラクタル酸塩(galactarate)（粘液酸由来）、ガラクツロン酸塩(galacturonate)、グルコヘプトエート(glucoheptaoate)、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、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチネート、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩およびフタル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。遊離塩基の形態は、典型的には、それらの各塩の形態とは極性溶媒中における溶解度などの物理学的性質において幾分異なるが、他の点においては、これらの塩は、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。

【０３１６】

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、該化合物を医薬上許容される塩基付加塩として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エタノレート；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。有機塩基塩としては、一級、二級および三級アミン、天然由来の置換アミンを含む置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、２－ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－エチルモルホリン、Ｎ－エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン(hydrabamine)、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、およびトリス－（ヒドロキシメチル）－メチルアミン（トロメタミン）を含むが、これらに限定されない。遊離酸の形態は、典型的には、それらの各塩の形態とは極性溶媒中における溶解度などの物理学的性質において幾分異なる、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。

【０３１７】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、（C_{1-4}）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－ブチルクロライド、臭化物およびヨウ化物；ジ（C_{1-4}）アルキル硫酸塩、例えばジメチル、ジエチルおよびジアミル硫酸塩；（C_{10-18}）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ライド、臭化物およびヨウ化物；およびアリール（C_{1-4}）アル

キルハライド、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの薬剤を用いて四級化され得る。このような塩により、水溶性および油溶性双方の本発明の化合物が調製される。

【０３１８】

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、酸化されていない該化合物を、適当な不活性有機溶媒（例、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素）中で、約０℃にて、酸化剤（例、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ－クロロパーオキシ安息香酸など）を用いて処理することにより調製され得る。あるいは、該化合物のＮ－オキシドは、適当な出発原料のＮ－オキシドから調製され得る。

【０３１９】

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、これらは後にインビボ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又、留意される。例えば、プロドラッグは、化合物と、カルバミル化剤（例、１，１－アシルオキシアルキルカルボノクロリダート、パラ－ニトロフェニルカーボネートなど）またはアシル化剤とを反応させてることによって調製できる。プロドラッグを製造するさらなる例は、Saulnier ら(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985に記載されている。

【０３２０】

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。

【０３２１】

本発明の化合物は又、本発明の工程の間に、溶媒和物（例、水和物）として有利に調製または形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフラン、またはメタノールなどの有機溶媒を用いて水／有機溶媒混合物から再結晶化により有利に調製できる。

【０３２２】

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、改良された薬物動態学的特性、該化合物に付与する。その医薬上許容される塩の形態は又、以前は有していなかった、且つおよび該化合物の体内における治療活性に関連して、該化合物の薬力学に更に正の影響を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横切って輸送される様式であり、これは結果的に該化合物の吸収、分布、生体内変化および排出に、直接および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イー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、処置される被検体の体内で、該化合物の最も速い吸収をもたらし、一方で脂質溶液および懸濁液並びに固体投与剤形が、該化合物のあまり速くない吸着をもたらすことを理解するであろう。

【０３２３】

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、様々な方法を開発できる。これらの化合物を合成するための典型的な方法は、実施例で提供されている。しかしながら、本発明の化合物は、他者が工夫し得る、他の合成経路によっても又、合成され得ることに留意する。

【０３２４】

本発明の幾つかの化合物はが、特定の立体構造を該化合物に与える、他の原子と結合した原子（例、キラル中心）を有することは容易に認識できるであろう。本発明の化合物の

合成は、特定の、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）の混合物をもたらす可能性がありことが認識される。具体的な立体構造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。

【０３２５】

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製造することができる。次いで、このジアステレオマーを分離して、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、従って、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。これらラセミ混合物から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。

【０３２６】

グルコキナーゼ活性剤を含む組成物

広範囲な種類の組成物および投与方法が、本発明の化合物との組み合わせで利用できる。このような組成物には、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る。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。

【０３２７】

この組成物は、気体、液体、半液体、または固体の形態であり得、用いられる投与経路に適した方法において処方され得る。経口投与のためには、カプセルおよび錠剤が典型的に用いられる。非経口投与のためには、ここで記載されるようにして調製された、凍結乾燥粉末の再構成が典型的に用いられる。

【０３２８】

本発明の化合物を含む組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、経直腸、経頬、鼻腔内、リポソーム、吸入経由、膣、眼内、局所送達経由（例えば、カテーテルまたはステント）、皮下、脂肪内、関節内、またはくも膜下腔内などの経路を介して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てきる。

【０３２９】

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種以上の治療薬を投与することを意味し、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有していてもよい、即ち、重複する期間中に行なわれていてもよい。

【０３３０】

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、任意に一以上の以下の成分を含み得る：注射用水、塩溶液、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、並びに酢酸およびクエン酸などの有機酸などの、アルカリまたは酸性化剤または緩衝剤などの、該組成物の酸性度

またはアルカリ度を調整する薬剤。非経口製剤は、任意にアンプル、使い捨ての注射器、またはガラス、プラスチックまたは他の適当な材料製の単回または複数回投与用バイアルに収容することができる。

【０３３１】

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での溶解などが挙げられるがこれらに限定されない。該化合物のプロドラッグなどの、これらの化合物の誘導体もまた、有効な医薬組成物を処方するのに用いることができる。

【０３３２】

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。

【０３３３】

本発明の組成物は、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塩、好ましくはそのナトリウム塩を含有する、錠剤、カプセル剤、ピル、粉剤、吸入器用の乾燥粉剤、顆粒剤、無菌非経口投与用溶液または懸濁液、および経口投与用溶液または懸濁液、油－水エマルジョンとして、ヒトおよび動物への投与のために、任意に与えられる。薬学的に、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、ヒトおよび動物の被検体に適した、かつ当分野で公知の如く別々に包装された、物理的に別々の単位を意味する。各単位投与量は、要求される製薬担体、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、別々に包装された錠剤またはカプセルを含む。単位投与形態は、その一部を、またはその複数個を投与することができる。複数回投与形態は、分離された単位投与形態として投与されるべく単一の容器に収容された、複数の同一の単位投与形態を言う。複数回投与形態の例としては、バイアル、錠剤またはカプセルのビン、またはパイントまたはガロンビンが挙げられる。従って、複数回投与形態は、包装によって分離されていない複数の単位投与である。

【０３３４】

本発明の一以上の化合物に加えて、本組成物は、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム、またはカルボキシメチルセルロースなどの希釈剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルクなどの潤滑油；並びにスターチなどの結合剤、アカシアゼラチンゴムなどの天然ゴム、グルコース、糖液、ポリビニルピロリジン、セルロースおよびその誘導体、ポビドン、クロスポビドン、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随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することによって、調製することができる。もし所望であるなら、投与されるべき医薬組成物は、少量の補助的な物質、例えば湿潤剤、乳化剤、または可溶化剤、ｐＨ緩衝剤など、例えば、酢酸塩、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレエート、および他のこのような薬剤を含み得る。このような投与形態を調製する実際の方法は、当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、インビボでグルコキナーゼ活性を上昇させ、それにより被検体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。

【０３３５】

投与形態または組成物は、０．００５％－１００％（重量／重量）の範囲で１以上の本発明の化合物を任意に含み、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、通常採用される一以上の任意の賦形剤を任意に含み得る。このような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉剤、吸入用の乾燥粉剤、および徐放性製剤、例えばインプラントおよびマイクロカプセル化されたデリバリーシステム（これらに限定されない）を含み、また生分解性、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、ポリアンハライド、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などを含む。これらの製剤を調製する方法は、当業者に公知である。本組成物は、任意に０．０１％－１００％（重量／重量）、任意に０．１－９５％、任意に１－９５％の一以上のグルコキナーゼ活性剤を含み得る。

【０３３６】

活性剤の塩、好ましくはナトリウム塩は、時間放出型製剤またはコーティングのように、身体からの迅速な排出に対して該化合物を保護する担体を用いて調製され得る。該製剤は更に、特性の所望の組み合わせを得るために、他の活性化合物を含み得る。

【０３３７】

経口投与用製剤

経口投与用の医薬上の投与剤形は、固体、ゲルまたは液体であり得る。固体の投与剤形の例としては、錠剤、カプセル、顆粒、およびバルク粉末が挙げられるが、これに限定されない。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。

【０３３８】

幾つかの実施形態において、本発明の化合物は、固体の投与剤形、好ましくはカプセルまたは錠剤として与えられる。錠剤、ピル、カプセル、トローチなどは、任意に一以上の以下の成分または似た性質の化合物を任意に含み得る：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。

【０３３９】

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。

【０３４０】

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、ヒカゲノカズラ、およびステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３４１】

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。

【０３４２】

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。

【０３４３】

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。

【０３４４】
用いられ得る着色剤の例としては、承認され保証された水溶性ＦＤおよびＣ染料、その混合物；およびアルミナ白に懸濁させた水不溶性ＦＤおよびＣ染料のいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。
【０３４５】
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。
【０３４６】
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、およびペパーミントとサリチル酸メチルとのブレンド（これに限定されない）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。
【０３４７】
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。
【０３４８】
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。
【０３４９】
用いられ得るフィルムコーテイングの例としては、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。
【０３５０】
経口投与が所望される場合、該化合物の塩は、任意に、胃の酸性環境から該化合物を保護する、組成物として提供され得る。例えば、該組成物は、胃におけるその保全性を維持する腸溶性コーティングとして製剤化され、腸内で活性化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。
【０３５１】
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。
【０３５２】
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としても又、投与され得る。シロップは該活性合物に加えてスクロースを甘味料として、および幾つかの保存剤、染料、および着色剤並びに香料を任意に含み得る。
【０３５３】
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、H_2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又、混合され得る。例えば、ある化合物が、喘息または高血圧を処置するために用いられる場合、該化合物は、夫々他の気管支拡張剤および降圧剤と共に用いられ得る。
【０３５４】
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。

【０３５５】

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

【０３５６】

用いられ得る水性溶液の例としては、エリキシル剤およびシロップが挙げられるが、これらに限定されない。ここで用いられるように、エリキシル剤とは、透明で、甘味をつけた水性アルコール製剤を意味する。エリキシル剤に用いられ得る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。ここで用いられるように、シロップとは、砂糖（例、スクロース）の濃縮された水性溶液を意味する。シロップは、任意に更に保存剤を含み得る。

【０３５７】

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となり得る。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。

【０３５８】

非発泡性の顆粒剤において用いられ得、液状の経口投与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。

【０３５９】

発泡性の顆粒剤において用いられ得、液状の経口投与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。

【０３６０】

着色剤および香料は、上記の全ての投与剤形において任意に用いられ得る。

【０３６１】

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。

【０３６２】

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

【０３６３】

用いられ得る特定の乳化剤の例としては、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。

【０３６４】

用いられ得る特定の懸濁剤には、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。希釈剤には、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。

【０３６５】

用いられ得る特定の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。

【０３６６】

用いられ得る特定の有機酸の例としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。

【０３６７】
発泡性組成物において用いられ得る二酸化炭素源には、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、任意の承認され保証された水溶性ＦＤおよびＣ染料、並びにその混合物が挙げられる。
【０３６８】
用いられ得る特定の香料の例としては、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。
【０３６９】
固体の投与剤形において、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カプセル化される。このような溶液、並びにその調製およびそのカプセル化は、米国特許第４，３２８，２４５号；同第４，４０９，２３９号；および同第４，４１０，５４５号に記述がされている。液体の投与剤形において、溶液、例えば、ポリエチレングリコール溶液を、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。
【０３７０】
あるいは、液体または半固体の経口投与用の製剤は、該活性化合物または塩を、植物油、グリセロール、トリグリセライド、プロピレングリコールエステル（例、プロピレンカーボネート）、および他のこのような担体中に、溶解または分散させることにより、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、米国特許第Ｒｅ２８，８１９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。
【０３７１】
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。
【０３７２】
本発明の注射剤と併せて用いられ得る賦形剤の例としては、水、食塩水、デキストロース、グリセロール、またはエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。注射可能な組成物は又、任意に、少量の非毒性の補助的な物質、例えば湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝剤、安定化剤、溶解性促進剤、および他の薬物、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、およびシクロデキストリンを含み得る。一定レベルの用量が維持されるような徐放性または持続放出性システムの導入（例、米国特許第３，７１０，７９５号参照）も又、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、被検体による必要性に大きく依存している。
【０３７３】
これらの製剤の非経口投与には、静脈内、皮下および筋肉内投与が挙げられる。非経口投与のための調製物には、そのまま注射できる無菌溶液、滅菌し乾燥した可溶性製品、例えばここで述べたような凍結乾燥粉末、使用直前に溶媒と組み合わされるよう準備されたもの、例えば皮下錠剤、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される、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が含まれる。該溶液は、水性または非水性のいずれであってもよい。
【０３７４】
静脈内投与する場合、適した担体の例としては、生理的食塩水またはリン酸塩緩衝食塩水（ＰＢＳ）、およびグルコース、ポリエチレングリコール、およびポリプロピレングリコールおよびこれらの混合物などの増粘剤および可溶化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３７５】
非経口用の製剤に任意に用いられ得る医薬上許容される担体には、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が、
【０３７６】
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。
【０３７７】
任意に用いられ得る非水性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。
【０３７８】
特に、該調製物が複数回投与用の容器に収容され、結果的に保存され、多数回のアリコートが取り出されるように設計されている場合、静菌性または静真菌性の濃度の抗菌剤を、非経口用調製物に加えることができる。用いられ得る抗菌剤の例としては、フェノールまたはクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピルｐ－ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサール、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。
【０３７９】
用いられ得る等張化剤の例としては、塩化ナトリウムおよびデキストロースが挙げられる。用いられ得る緩衝液の例としては、リン酸塩およびクエン酸塩が挙げられる。用いられ得る酸化防止剤の例としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。用いられ得る局所麻酔剤の例としては、塩酸プロカインが挙げられる。用いられ得る懸濁剤および分散剤の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。用いられ得る乳化剤の例としては、ポリソルベート８０（トゥイーン８０）が挙げられる。金属イオンの金属イオン封鎖剤またはキレート剤には、ＥＤＴＡが挙げられる。
【０３８０】
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、または酪酸も又含むことができる。
【０３８１】
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。
【０３８２】
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日常的に行われているように、無菌であるべきである。
【０３８３】
注射剤は、局所および全身投与用に設計され得る。典型的には、治療上の有効量が、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ールを用いて経験的に決定できる、あるいはインビボ若しくはインビトロにおける試験データを外挿うることにより決定される、他の変数の関数であろうことが理解される。濃度および投薬量は、処置した個体の年

齢によっても又変化し得ることに留意する。さらに、任意の特定の被検体にとって、具体的な投薬計画は、個々の必要性および該製剤を投与し、またはその投与を管理する人の専門的判断に従って、時間の経過に伴って、調節する必要があり得ることも理解されるべきである。従って、ここ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行を制限することは意図するものではない。

【０３８４】

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

【０３８５】

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の投与の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又、製剤化され得る。

【０３８６】

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で化合物を溶解することで調製され得る。その後の滅菌濾過、およびこれに続く、当業者には公知の標準的な条件下での凍結乾燥は、所望の製剤をもたらす。簡単に言えば、この凍結乾燥粉末は、任意に、約１－２０％、好ましくは約５－１５％で、典型的にはおおよそ中性ｐＨ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、あるいは当業者には公知の、他のこの種の緩衝剤）中に、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース、または他の適当な薬剤を溶解させること調製され得る。次いで、グルコキナーゼ活性剤を、得られた混合物に添加し、好ましくは室温以上で、より好ましくは約３０－３５℃にてし、それが溶解されるまで撹拌する。得られた混合物を、所望の濃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、滅菌濾過処理して、微粒子を除去し、且つ無菌性を保証し、凍結乾燥用のバイアルに配分される。各バイアルは、活性剤を単一投与量または複数回投与量で含み得る。

【０３８７】

局所投与

本発明の化合物は、又、局所用混合物として投与され得る。局所用混合物は、局所的および全身的投与に用いられ得る。得られた混合物は、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、チンキ剤、ペースト、泡、エアロゾル、灌注剤、スプレー、坐剤、包帯、皮膚パッチ、またはあらゆる局所投与に適した製剤として製剤化される。

【０３８８】

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、エアロゾルまたはネブライザー用の溶液、あるいは通気法用の微細な粉末単独、またはラクトースなどの不活性担体との組み合わせであり得る。このような場合において、該製剤の粒子は、典型的には、５０ミクロン未満の、好ましくは１０ミクロン未満の直径を有するであろう。

【０３８９】

該活性剤は又、局部的(local)または局所的(topical)投与、例えば皮膚並びに粘膜への局所投与、例えば眼に投与するために、ゲル、クリーム、およびローションなどの形状で、並びに眼に適用するために、あるいは槽内または脊髄内投与のために、製剤化すること

も可能である。局所投与は、経皮送達および目または粘膜への投与、または吸入療法もまた、意図している。グルコキナーゼ活性剤単独または他の医薬上許容される賦形剤との組み合わせを含む、経鼻用の溶液もまた投与することができる。

【０３９０】

他の投与経路のための製剤

処置される疾患の状態に依存して、局所適用、経皮パッチ、および直腸投与などの他の投与経路も又、用いられ得る。例えば、直腸投与のための医薬上の投与形態は、全身的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。ここで用いられる直腸坐剤は、体温で溶けるまたは軟らかくなり、一以上の薬理学的または治療上活性な成分を放出する、直腸に挿入するための固型体を意味する。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、圧縮法または成型法のいずれかによって調製され得る。直腸坐剤の典型的な重量は、約２－３ｇｍである。直腸投与用錠剤およびカプセル剤、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。

【０３９１】

製剤例

本発明の化合物について、任意に用いられ得る特定の経口、静脈内、錠剤の製剤の例を以下に示す。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	１０－１００ｍｇ
クエン酸一水和物	１０５ｍｇ
水酸化ナトリウム	１８ｍｇ
香料	
水	全体を１００ｍＬとするのに適当な量

静脈内用製剤

本発明の化合物	０．１－１０ｍｇ
デキストロース一水和物	等張とするために適当な量
クエン酸一水和物	１．０５ｍｇ
水酸化ナトリウム	０．１８ｍｇ
注射用水	全体を１．０ｍＬとするのに適当な量

錠剤製剤

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

【０３９２】

グルコキナーゼ活性剤を含むキット

本発明は又、グルコキナーゼに関連する疾患を処置するためのキットおよび他の製品をも目的とする。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、該状態の、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。

【０３９３】

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有する組成物を、説明書と共に含む。説明書は、組成物が投与されるべき疾患状態の表示、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、包装材料も又含み得る。包装材料は、組成物を収容する容器も又含み得る。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又、任意に含み得る。キットは、単回投与または複数回投与の形態で組成物を含み得る。

【０３９４】

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

【０３９５】

本発明によるキットおよび製品において用いられる包装材料は、複数の分割された容器、例えば複数の分割されたボトルまたは分割されたホイルパケット(foil packet)を形成し得ることに留意する。該容器は、当分野において知られているように、あらゆる通常の型または形状であり得、また医薬上許容されう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、再封止可能なバッグ（例えば、別の容器に移すための、錠剤の「詰め替え」を行なうための）、または治療計画に従ってブリスターパックから押すための、個々の用量を含む該パックであり得る。採用される容器は、そこに含まれる正確な投与形態に依存し、例えば、従来のボール箱は一般的には、液状懸濁液を保持するのには用いられない。２以上の容器を単一の包装内で一緒に使用して、単一投与形態を販売することも可能である。例えば、錠剤をボトルに収容し、このボトルを次いで箱の中に収納することができる。典型的には、該キットは、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、好ましくは異なった投与形態（例えば、経口、局所、経皮、および非経口）で投与され、また異なった投与間隔で投与される場合、または該組み合わせにおける個々の構成要素の力価（titration）が処方した医師に望まれた場合、特に有利である。

【０３９６】

本発明のキットの１つの具体例は、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、包装産業ではよく知られており、且つ医薬上の単位投与形態（錠剤、カプセルなど）の包装に広く用いられている。ブリスターパックは一般的に、好ましくは透明なプラスチックの材料のホイルで包まれた比較的硬い材料のシートから成る。この包装工程中、プラスチックホイル内にくぼみが形成される。これらのくぼみは、包装すべき個々の錠剤またはカプセルの大きさおよび形状を有するか、または複数の包装すべき個々の錠剤および／またはカプセルに適用するような大きさおよび形状を有し得る。次に、錠剤またはカプセル剤、各々のくぼみに配置され、且つ比較的硬い材料のシートがを、該プラスチックホイルの、該くぼみが形成された方向と反対の面に対して封止される。結果として、錠剤またはカプセルは、所望により、プラスチックホイルとシートの間のくぼみの中に個々に封止されるか、または集合的に封止される。好ましくは、シートの強度は、手動でくぼみに圧力を加えることによって（そのくぼみ部分における該シートに開口が形成される）、錠剤またはカプセルが、ブリスターパックから取り出せるようなものである。次いで、錠剤またはカプセルは、上記開口を介して取り出すことができる。

【０３９７】

キットの別の具体的な実施形態には、意図される用途の順序に従って、一度に一つ、毎日の用量を分配するように設計されたディスペンサーが挙げられる。好ましくは、該ディスペンサーは、投与計画に従うことをさらに容易にするために、メモリー補助具を備えている。このようなメモリー補助具の例としては、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、液晶読み取り装置と

組み合わせた、電池駆動式のマイクロチップメモリー、または例えば毎日の用量を取り出した最新の日付を読み取り、および／または次の用量を取り出す時期を思い起こさせる可聴式の注意喚起信号が挙げられる。

【０３９８】

併用療法

広範囲の種類の治療薬は、本発明のＧＫ活性剤とともに治療における相加、相乗効果を有し得る。特に、本発明は、一以上の他の抗糖尿病性化合物との組み合わせにおける本発明のＧＫ活性剤の使用にも又、関連する。このような他の抗糖尿病性化合物の例としては、ジペプチジルペプチダーゼＩＶ（ＤＰＰ－ＩＶ）の様なＳ９プロテアーゼの阻害剤；プロテインチロシンホスファターゼ（ＰＴＰａｓｅ）阻害剤、およびグルタミン－フルクトース－６－ホスフェートアミドトランスフェラーゼ（ＧＦＡＴ）阻害剤の様なインスリンシグナル伝達経路モジュレーター；グルコース－６－ホスファターゼ（ＧβＰａｓｅ）阻害剤、フルクトース－１，６－ビスホスファターゼ（Ｆ－１，６－ＢＰａｓｅ）阻害剤、グリコーゲンホスホリラーゼ（ＧＰ）阻害剤、グルカゴン受容体拮抗薬、およびホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ（ＰＥＰＣＫ）阻害剤の様な無調節な肝のグルコース産生に影響を与える化合物；ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ（ＰＤＨＫ）阻害剤；インスリン感受性エンハンサー（インスリン抵抗性改善薬）；インスリン分泌エンハンサー（インスリン分泌促進剤）；α－グルコシダーゼ阻害剤；胃内容排出阻害剤；他のグルコキナーゼ（ＧＫ）活性剤；ＧＬＰ－１受容体作動薬；ＵＣＰモジュレーター；ＲＸＲモジュレーター；ＧＳＫ－３阻害剤；ＰＰＡＲモジュレーター；メトホルミン；インスリン；およびα$_2$－アドレナリン作動性拮抗薬が挙げられる。本発明の化合物は、このようなすくなくとも１つの他の抗糖尿病性化合物と共に、同時に単一服用として、別々の服用で同時に、または連続して（即ち、一方が投与される前後でもう一方が投与される）投与され得る。

【０３９９】

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、経路および投与形態）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、連続して（即ち、別々の時間に）、または同時に投与され得る。二つの別々の投与形態において、一方をもう一方の投与の後に投与してもよいし、一つにあわせて単一の投与形態で投与してもよい。特定の１つの実施形態において、もう一方の糖尿病性化合物は、本発明の化合物と伴に単一の組み合わせた投与形態で投与される。糖尿病性化合物の用量は、このような化合物に対して臨床上用いられている既知の範囲から選択され得る。任意の糖尿病合併症の治療用化合物、抗脂質異常症化合物または抗肥満症化合物が、上記抗糖尿病性化合物と同様の方法で、本発明の化合物との組み合わせにより用いられ得る。

【実施例】

【０４００】

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典型的な方法は、実施例中で提供される。しかしながら、本発明の化合物は、他者が工夫できるであろう他の合成経路によっても又、合成され得ることに留意する。

【０４０１】

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し得ることが認識される。具体的な立体化学が特定されていなくとも、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。

【０４０２】

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製造することができる。次いで、このジアステレオマーを分離して、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、従って、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。これらラセミ混合物から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。

【０４０３】

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又、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並びに塩基は、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、出発材料あるいは中間体の塩を用いることによって、調製され得る。

【０４０４】

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。

【０４０５】

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。

【０４０６】

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、調製され得る。

【０４０７】

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 α l.(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－ニトロフェニルカルボネート）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。

【０４０８】

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。

【０４０９】

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）として有利に調製または形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフラン、またはメタノールなどの有機溶媒を用いることによって、水／有機溶媒混合物から再結晶化によって、有利に調製できる。

【０４１０】

本発明の化合物は、該化合物のあるラセミ混合物を、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製造し、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調製することができる。エナンチオマーの分割は、化合物の共有結合したジアステレオマー誘導体を用いることによってなされ得るが、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、明確に異なるな物理的性質（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。これら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る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。

【０４１１】

本明細書で使用する、各工程、スキームおよび実施例で使用する記号および約束は、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略語は、一般的に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。特に、以下の略語は、実施例および本明細書全体を通じて用いられ得る。

【０４１２】

【化７２】

μL (ﾏｲｸﾛﾘｯﾀｰ)	Ac (ｱｾﾁﾙ)
atm (気圧)	ATP (ｱﾃﾞﾉｼﾝ三ﾘﾝ酸(Triphophatase))
BOC (tert-ﾌﾞﾁﾙｵｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ)	BOP (ﾋﾞｽ(2-ｵｷｿｰ3-ｵｷｻｿﾞﾘｼﾞﾆﾙ)ﾎｽﾌｨﾝ酸ｸﾛﾗｲﾄﾞ)
BSA (牛血清ｱﾙﾌﾞﾐﾝ)	CBZ (ﾍﾞﾝｼﾞﾙｵｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ)
CDI (1, 1-ｶﾙﾎﾞﾆﾙｼﾞｲﾐﾀﾞｿﾞｰﾙ)	DCC (ｼﾞｼｸﾛﾍｷｼﾙｶﾙﾎﾞｼﾞｲﾐﾄﾞ)
DCE (ｼﾞｸﾛﾛｴﾀﾝ)	DCM (ｼﾞｸﾛﾛﾒﾀﾝ)
DMAP (4-ｼﾞﾒﾁﾙｱﾐﾉﾋﾟﾘｼﾞﾝ)	DME (1, 2-ｼﾞﾒﾄｷｼｴﾀﾝ)
DMF (N, N-ｼﾞﾒﾁﾙﾎﾙﾑｱﾐﾄﾞ)	DMPU (N, N’ -ｼﾞﾒﾁﾙﾌﾟﾛﾋﾟﾚﾝｳﾚｱ)
DMSO (ｼﾞﾒﾁﾙｽﾙﾎｷｼﾄﾞ)	EDCI (ｴﾁﾙｶﾙﾎﾞｼﾞｲﾐﾄﾞﾊｲﾄﾞﾛｸﾛﾗｲﾄﾞ)
EDTA (ｴﾁﾚﾝｼﾞｱﾐﾝ四酢酸)	Et (ｴﾁﾙ)
Et_2O (ｼﾞｴﾁﾙｴｰﾃﾙ)	EtOAc (酢酸ｴﾁﾙ)
FMOC (9-ﾌﾙｵﾚﾆﾙﾒﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ)	g (ｸﾞﾗﾑ)
h (時間)	HOAc or AcOH (酢酸)
HOBT (1-ﾋﾄﾞﾛｷｼﾍﾞﾝｿﾞﾄﾘｱｿﾞｰﾙ)	HOSu (N-ﾋﾄﾞﾛｷｼｽｸｼﾝｲﾐﾄﾞ)
HPLC (高速(high pressure)液体ｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾌｨｰ)	Hz (ﾍﾙﾂ)
i.v. (静脈内注射)	IBCF (ｲｿﾌﾞﾁﾙｸﾛﾛﾎﾙﾒｰﾄ)
i-PrOH (ｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙ)	L (ﾘｯﾀｰ)
M (ﾓｰﾗｰ)	mCPBA (ﾒﾀｰｸﾛﾛ過安息香酸)
Me (ﾒﾁﾙ)	MeOH (ﾒﾀﾉｰﾙ)
mg (ﾐﾘｸﾞﾗﾑ)	MHz (ﾒｶﾞﾍﾙﾂ)
min (分)	mL (ﾐﾘﾘｯﾀｰ)
mM (ﾐﾘﾓｰﾗｰ)	mmol (ﾐﾘﾓﾙ)
mol (ﾓﾙ)	MOPS (ﾓﾙﾎﾘﾝﾌﾟﾛﾊﾟﾝｽﾙﾎﾝ酸)
mp (融点)	NaOAc (酢酸ﾅﾄﾘｳﾑ)
OMe (ﾒﾄｷｼ)	psi (平方ｲﾝﾁ当たりのﾎﾟﾝﾄﾞ)
RP (逆相)	RT (周囲温度)
SPA (ｼﾝﾁﾚｰｼｮﾝ近接ｱｯｾｲ)	TBAF (ﾃﾄﾗｰn-ﾌﾞﾁﾙｱﾝﾓﾆｳﾑﾌﾙｵﾗｲﾄﾞ)
TBS (t-ﾌﾞﾁﾙｼﾞﾒﾁﾙｼﾘﾙ)	tBu (tert-ﾌﾞﾁﾙ)
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 (ﾃﾄﾗﾋﾄﾞﾛﾌﾗﾝ)
TIPS (ﾄﾘｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙｼﾘﾙ)	TLC (薄層ｸﾛﾏﾄｸﾞﾗﾌｨｰ)
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)	

【０４１３】

エーテルまたはEt_2Oに対する言及は、ジエチルエーテルを意味し、食塩水は、Ｎａ

Ｃｌの飽和水溶液を意味する。特に断りのない限り、全ての温度は、℃（摂氏温度）で表されている。特に断りのない限り、全ての反応は、ＲＴにて、不活性雰囲気下実施される。

【０４１４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　４００で記録した。化学シフトは、１００万分の１（ｐｐｍ）で表す。結合定数は、ヘルツ（Ｈｚ）単位である。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（ダブレット）、ｔ（トリプレット）、ｑ（カルテット）、ｍ（マルチプレット）、ｂｒ（ブロード）として表す。

【０４１５】

低解像度マススペクトル（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）、および蒸発式光散乱検出器（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)に基づき得られた。薄層クロマトグラフィーは、０．２５ｍｍＥ．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。

【０４１６】

これらの化合物を調製するのに用いられた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述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。

【０４１７】

本出願を通じて記載された全ての文献の開示の全体は、引用することによりここに組み入れられる。

【０４１８】

本発明の化合物の合成スキーム

本発明の化合物は、以下に示された反応スキームに準じ合成され得る。他の反応スキームは、容易に当業者によって工夫することができる。異なった溶媒、温度、および他の反応条件が、反応の収率を最適化するために変えることができることも又、理解されるべきである。

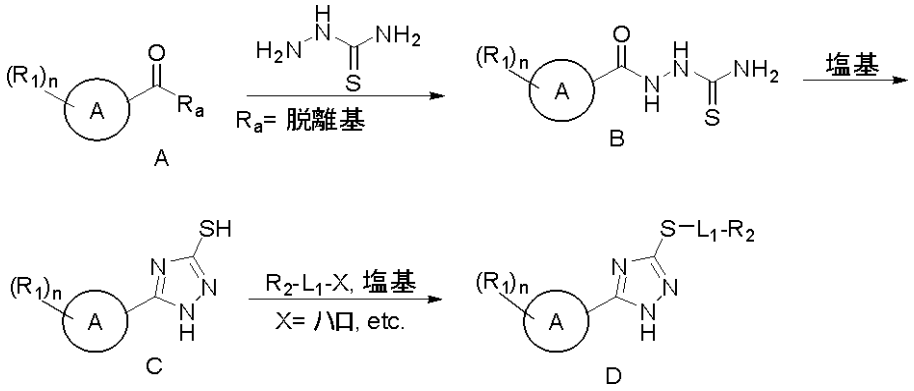
【０４１９】

以降に説明する反応においては、最終生成物中において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。慣用的な保護基が、標準的なプラクティス（例、T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991を参照）に準じて用いられ得る。

スキーム１：

【０４２０】

【化７３】



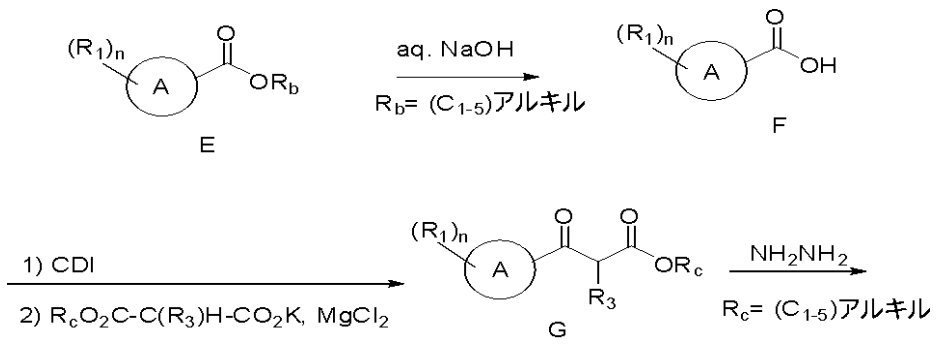
【０４２１】

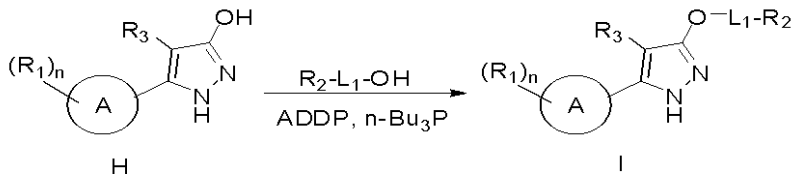
スキーム１を参照すると、化合物Ａ（即ち、Ｒ’がＯＨまたはハロゲン）を、チオセミカルバジドと縮合させることで、化合物Ｂが得られる。化合物Ｂを、塩基（即ち、１ＮＮａＯＨ）で処理して化合物Ｃが得られる。化合物Ｃの$Ｒ_{2}－Ｌ_{1}－Ｘ$（即ち、Ｘがハロゲン）とのＳ－アルキル化により、化合物Ｄが得られる。

スキーム２：

【０４２２】

【化７４】





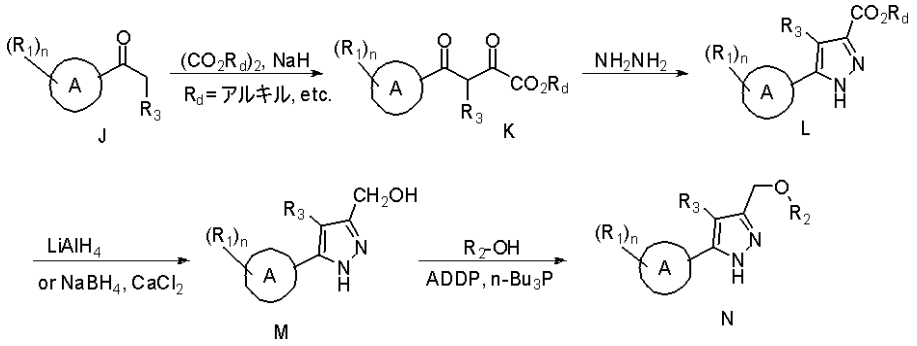
【０４２３】

スキーム２を参照すると、化合物Ｅをアルカリ水溶液により加水分解することで、化合物Ｆが得られる。化合物Ｆを、ＣＤＩで処理し、次いでマロン酸アルキルカリウム塩および塩化マグネシウムで処理し、化合物Ｇが得られる。化合物Ｇを、ヒドラジンで処理し、化合物Ｈが得られる。化合物Ｈおよびアルコール$Ｒ_{2}－Ｌ_{1}－ＯＨ$間のミツノブ反応（即ち、アゾジカルボニルジピペリジン［ＡＤＤＰ］および$ｎ－Ｂｕ_{3}Ｐ$）により、化合物Ｉが得られる。

スキーム３：

【０４２４】

【化７５】



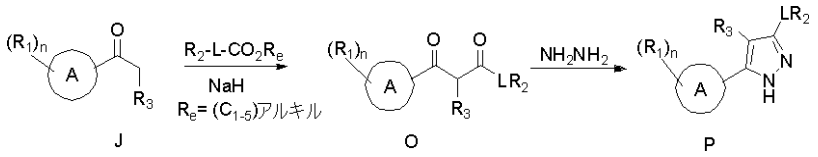
【０４２５】

スキーム３を参照すると、化合物Ｊは、シュウ酸ジアルキルおよびＮａＨを用いて、化合物Ｋに変換される。化合物Ｋを、ヒドラジンで処理することで、化合物Ｌが得られる。化合物Ｌのエステル基の還元により、化合物Ｍが得られる。化合物ＭおよびアルコールR_2－ＯＨ間のミツノブ反応（即ち、ＡＤＤＰおよびｎ－Bu_3Ｐ）により、化合物Ｎが得られる。

スキーム４：

【０４２６】

【化７６】



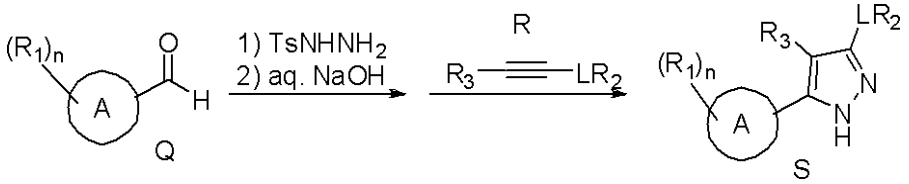
【０４２７】

スキーム４を参照すると、化合物Ｊは、様々なエステル（即ち、安息香酸メチル）およびＮａＨを用い、化合物Ｏに変換される。化合物Ｏを、ヒドラジンで処理することで、化合物Ｐが得られる。

スキーム５：

【０４２８】

【化７７】



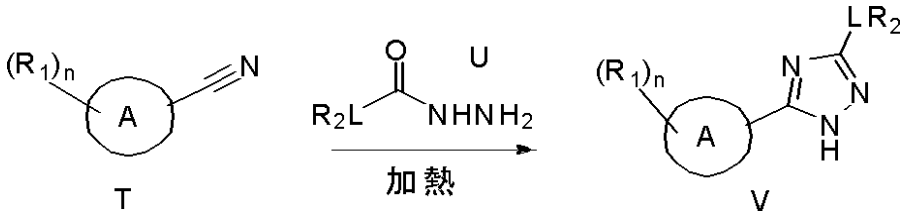
【０４２９】

スキーム５を参照すると、化合物Ｑを、トシルヒドラジンと縮合させ、ＮａＯＨ水で処理し、次いで、アルキンＲと縮合させることで化合物Ｓが得られる。

スキーム６：

【０４３０】

【化７８】

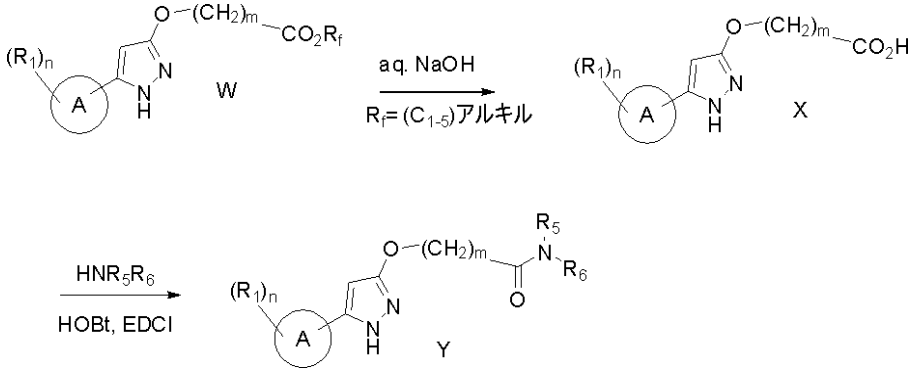


【０４３１】

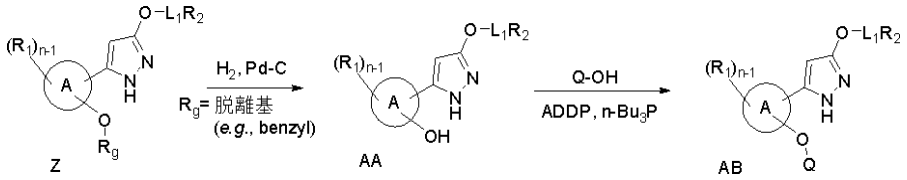
スキーム６を参照すると、化合物Ｔを、化合物Ｕと共に加熱し、化合物Ｖが得られる。

スキーム７：

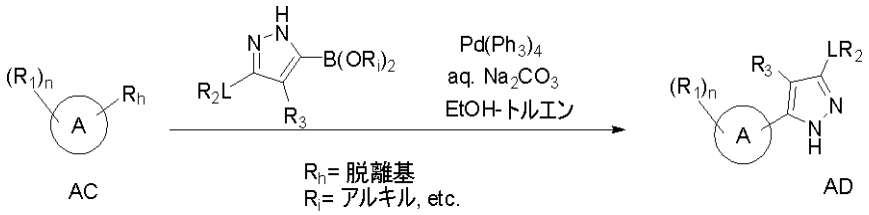
【０４３２】
【化７９】



【０４３３】
スキーム７を参照すると、化合物Ｗを、アルカリ水溶液を用いて加水分解し、化合物Ｘが得られる。化合物Ｘを、縮合剤（即ち、ＨＯＢｔおよびＥＤＣＩ）の存在下、アミンと縮合させて、化合物Ｙが得られる。
スキーム８：
【０４３４】
【化８０】



【０４３５】
スキーム８を参照すると、化合物Ｚは、接触水素化反応を経て、化合物ＡＡとなる。化合物ＡＡおよびアルコールＱ－ＯＨ間のミツノブ反応（即ち、ＡＤＤＰおよびｎ－Ｂｕ$_3$Ｐ）により化合物ＡＢが得られる。
スキーム９：
【０４３６】
【化８１】



【０４３７】
スキーム９を参照すると、化合物ＡＣおよびピラゾールボロン酸（またはボレート）間のスズキ反応（即ち、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$およびａｑ．Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$）により化合物ＡＤが得られる。
【０４３８】
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オーブン、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

エア　バージョン３．４により制御することができる。検知は、ＥＳＩインターフェイスおよびスキャンあたり０．５秒の２００－８００Ｄａ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（１０　ｍＭ）を用い、または用いず、調整剤（modifier）として１０－４０％のメタノールを用いて、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ－Ｈ、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＳ－Ｈ、ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＤ－Ｈ、またはＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＪ－Ｈカラム（５μ，４．６ｘ２５０ｍｍ；Ｃｈｉｒａｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．Ｗｅｓｔ　Ｃｈｅｓｔｅｒ，ＰＡ）によりなされ得る。任意の様々な流速が利用され得、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例が用いられ得、例としては、０．１ｍｇ／ｍＬの濃度のメタノール中、５または１０μＬのいずれかの注入例が挙げられる。

【０４３９】

別の変形において、予備的なキラル分離の調製は、Ｂｅｒｇｅｒ　ＭｕｌｔｉＧｒａｍ　ＩＩ　ＳＦＣ精製システムを用いてなされる。例えば、試料を、ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ　カラム（２１ｘ２５０ｍｍ，１０μ）上に負荷する。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。有効性を向上させるために、反復注入を適用することができる。

【０４４０】

上記反応工程またはスキームの各々において、様々な置換基が、ここで述べたもの以外の様々な置換基の中から選択され得る。

【０４４１】

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。

【０４４２】

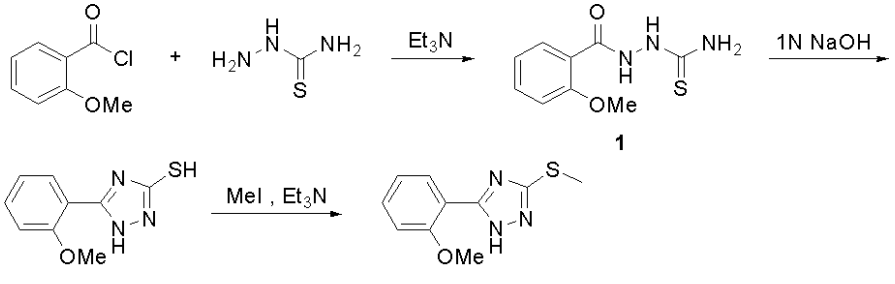
グルコキナーゼ活性剤の例

本発明は更に、本発明の特定の化合物の合成について記述する以下の例でが例示されるが、これらに限定されない。

化合物３：５－（２－メトキシフェニル）－３－（メチルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０４４３】

【化８２】



【０４４４】

スキーム１を参照すると、ｏ－塩化アニソイル（１．７ｇ）を、ジクロロメタン（２０ｍｌ）およびピリジン（１．２ｍｌ）中、室温で１５時間、チオセミカルバジド（０．９ｇ）と反応させた。反応混合物は、水で希釈し、沈殿を濾取して化合物１を得た。化合物１は、１Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍｌ）中で懸濁化し、７０℃で３時間加熱した。反応混合物は、室温まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌを用いて酸性とした。沈殿を濾取して、化合物２を得た。化合物２（１００ｍｇ）およびトリエチルアミン（４９ｍｇ）をＤＭＦ中に溶解し、且つヨードメタン（０．０３ｍｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、反応混合物は、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣによる精製により、淡黄色の油状固形物（１２ｍｇ）として表題化合物３が得られた。

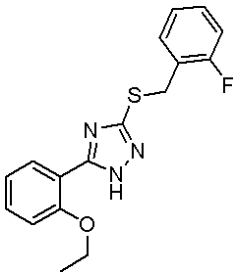
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 7.03 - 7.14 (m, 1 H) 7.21 (d, J =8.08 Hz, 1 H) 7.44 - 7.57 (m, 1 H) 8.02 (dd, J =7.83, 1.52 Hz, 1 H). [M+H] $C_{10}H_{11}N_3OS$についての計算値, 222; 実測値, 222.

【０４４５】

化合物４：５－（２－エトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０４４６】

【化８３】



【０４４７】

２－エトキシ安息香酸および２－フルオロベンジルクロライドが使用された点を除き、化合物３について記載した方法に類似した手法を用いて、表題化合物を合成した。

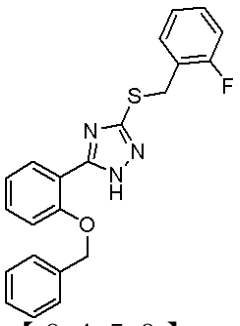
^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ 1.46 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 4.30 (q, J =6.99 Hz, 2 H) 4.41 (s, 2 H) 7.01 - 7.11 (m, 3 H) 7.17 (d, J =8.34 Hz, 1 H) 7.20 - 7.32 (m, 1 H) 7.37 - 7.52 (m, 2 H) 7.96 (dd, J =7.71, 1.64 Hz, 2 H). [M+H] $C_{17}H_{16}FN_3OS$ についての計算値 330; 実測値, 330.

【０４４８】

化合物５：５－（２－（ベンジルオキシ）フェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０４４９】

【化８４】



【０４５０】

２－ベンジルオキシ安息香酸および２－フルオロベンジルクロライドが使用された点を除き、化合物３について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。

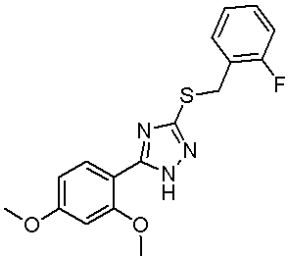
^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ 4.41 (s, 2 H) 5.27 - 5.44 (m, 2 H) 6.96 - 7.61 (m, 12 H) 7.91 - 8.06 (m, 1 H). [M+H] $C_{22}H_{18}FN_3OS$ についての計算値 392; 実測値, 392.

【０４５１】

化合物６：５－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０４５２】

【化８５】



【０４５３】

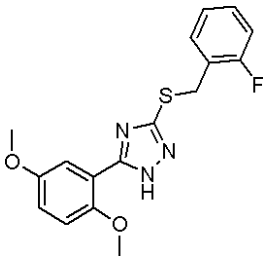
２，４－ジメトキシ安息香酸および２－フルオロベンジルクロライドが使用された点を除き、化合物３について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。[M+H] $C_{17}H_{16}FN_3O_2S$ についての計算値346; 実測値，346.

【０４５４】

化合物７：５－（２，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルチオ）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０４５５】

【化８６】



【０４５６】

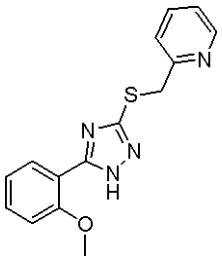
２，５－ジメトキシ安息香酸および２－フルオロベンジルクロライドが使用された点を除き、化合物３について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。[M+H] $C_{17}H_{16}FN_3O_2S$についての計算値 346; 実測値，346.

【０４５７】

化合物８：２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）ピリジン

【０４５８】

【化８７】



【０４５９】

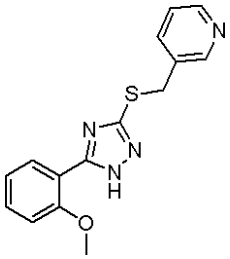
２－塩化ピリジルメチル塩酸塩が使用された点を除き、化合物３について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.92 (s, 3 H) 4.51 (s, 2 H) 7.07 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.18 (d, J =8.34 Hz, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.42 - 7.52 (m, 1 H) 7.58 (d, J =7.83 Hz, 1 H) 7.79 - 7.89 (m, 1 H) 7.96 - 8.06 (m, 1 H) 8.55 (d, 7=4.29 Hz, 1 H). [M+H] $C_{15}H_{14}N_4OS$ についての計算値 299; 実測値，299.

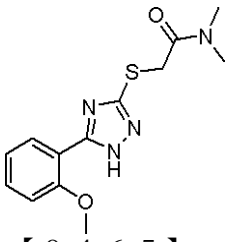
【０４６０】

化合物９：３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－　１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）ピリジン

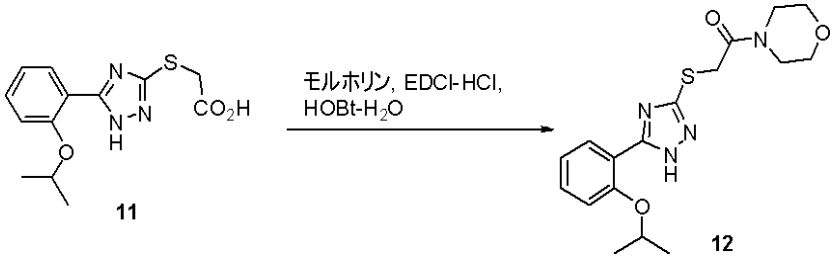
【０４６１】
【化８８】



【０４６２】
３－塩化ピリジルメチル塩酸塩が使用された点を除き、化合物３について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.92 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 7.08 (t, J=7.45 Hz, 1 H) 7.18 (d, J =8.34 Hz, 1 H) 7.41 - 7.57 (m, 2 H) 7.98 - 8.12 (m, 1 H) 8.43 - 8.55 (m, 1 H) 8.72 (d, J =1.01 Hz, 1 H). [M+H] $C_{15}H_{14}N_4OS$についての計算値299; 実測値, 299.
【０４６３】
化合物１０：２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
【０４６４】
【化８９】



【０４６５】
２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドが使用された点を除き、化合物３について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.86 (s, 3 H) 3.08 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.20 (s, 2 H) 7.09 (t, J=7.58 Hz, 1 H) 7.20 (d, J =8.59 Hz, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 1 H) 8.02 (d, J =7.58 Hz, 1 H) 13.71 (s, 1 H). [M+H] $C_{13}H_{16}N_4O_2S$ についての計算値 293; 実測値, 293.
【０４６６】
化合物１２：２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－１－モルホリノエタノン
【０４６７】
【化９０】



【０４６８】
化合物１１（１４７ｍｇ）をモルホリン（０．０４ｍｌ）、ＥＤＣｌ－ＨＣｌ（１４４ｍｇ）およびＨＯＢｔ－水和物（１１５ｍｇ）と、ジクロロメタン（５ｍｌ）中、室温で１５時間反応させた。反応混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を

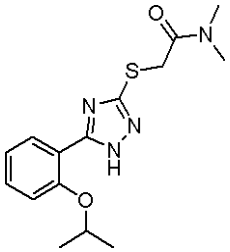
、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、表題化合物１２を無色固体（３０ｍｇ）として得た。
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 0.90(m,4H)1.71-1.84(m,2H)3.37-3.64(m,8H)4.14(t,J=6.69Hz,1H)4.19(s,2H)6.99-7.08(m,1H)7.19(d,J=8.34Hz,1H)7.36-7.48(m,1H)7.90(dd,J=7.83,1.52Hz,1H).[M+H] $C_{17}H_{22}N_4O_3S$についての計算値,363;実測値,363.

【０４６９】

化合物１３：２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

【０４７０】

【化９１】



【０４７１】

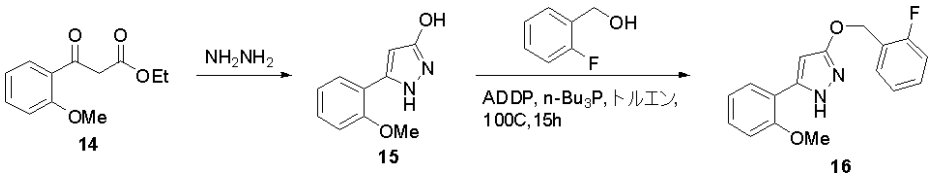
表題化合物は、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミンが使用された点を除き、化合物１２について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。
[M+H] $C_{15}H_{20}N_4O_2S$ についての計算値,320;実測値,320.

【０４７２】

化合物１６：３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０４７３】

【化９２】



【０４７４】

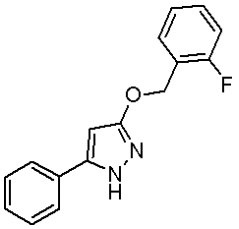
スキーム２を参照すると、化合物１４（４．４ｇ）をエタノール（２０ｍｌ）中、ヒドラジン一水和物（１．０ｍｌ）と、室温で１５時間反応させた。反応混合物を、水で希釈し、沈殿物を濾取して化合物１５を得た。化合物１５（２８５ｍｇ）、２－フルオロベンジルアルコール（１８９ｍｇ）、ＡＤＤＰ（３７８ｍｇ）およびトリ－ｎ－ブチルホスフィン（３０３ｍｇ）の溶液を、トルエン（５ｍｌ）中、１００℃で１５時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、沈殿物を濾過により除去した。濾液を、$NaHCO_3$水溶液および食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、表題化合物１６を淡桃色の固体（８０ｍｇ）として得た。
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.87(s,3H)5.24(s,2H)6.19(s,1H)7.01(t,J=7.45Hz,1H)7.12(d,J=8.08Hz,1H)7.19-7.28(m,2H)7.29-7.37(m,1H)7.37-7.45(m,1H)7.53-7.60(m,1H)7.64(dd,J=7.58,1.52Hz,1H)12.07(s,1H).[M+H] $C_{17}H_{15}FN_2O_2$についての計算値,299;実測値,299.

【０４７５】

化合物１７：３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール

【０４７６】

【化９３】



【０４７７】

表題化合物は、エチルベンゾイルアセテートが使用された点を除き、化合物１６について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

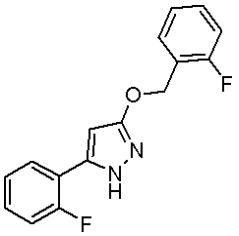
^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ5.34(s,2H)6.04(s,1H)7.09(t,J=9.22Hz,1H)7.17(t,J=7.45Hz,1H)7.28-7.47(m,4H)7.49-7.59(m,3H).[M+H] $C_{16}H_{13}FN_2O$ についての計算値 269;実測値,269.

【０４７８】

化合物１８：３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０４７９】

【化９４】



【０４８０】

表題化合物は、エチル２－フルオロベンゾイルアセテートが使用された点を除き、化合物１６について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

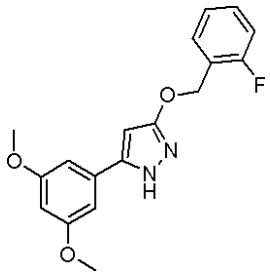
^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ5.35(s,2H)6.14(s,1H)7.05-7.13(m,1H)7.13-7.25(m,3H)7.28-7.38(m,2H)7.51-7.63(m,2H).[M+H] $C_{16}H_{12}F_2N_2O$ についての計算値287;実測値,287.

【０４８１】

化合物１９：５－（３，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール

【０４８２】

【化９５】



【０４８３】

表題化合物は、エチル３，５－ジメトキシベンゾイルアセテートが使用された点を除き、化合物１６について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

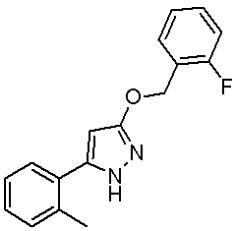
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.73-3.88(m,6H)5.23(s,2H)6.27(s,1H)6.48(t,J=2.15Hz,1H)6.88(d,J=2.27Hz,2H)7.15-7.32(m,2H)7.35-7.47(m,1H)7.47-7.66(m,1H)12.11-12.75(m,1H).[M+H] $C_{18}H_{17}FN_2O_3$についての計算値329;実測値,329.

【０４８４】

化合物２０：３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－ｏ－トリル－１Ｈ－ピラゾール

【０４８５】

【化９６】



【０４８６】

表題化合物は、エチル２－メチルベンゾイルアセテートが使用された点を除き、化合物１６について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

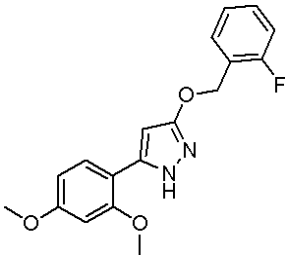
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 2.36(s,3H)5.24(s,2H)5.95(s,1H)7.17-7.34(m,5H)7.36-7.47(m,2H)7.52-7.66(m,1H)11.77-12.53(m,1H).[M+H] $C_{17}H_{15}FN_2O$ についての計算値283;実測値,283.

【０４８７】

化合物２１：５－（２，４－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール

【０４８８】

【化９７】



【０４８９】

表題化合物は、エチル２，４－ジメトキシベンゾイルアセテートが使用された点を除き、化合物１６について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

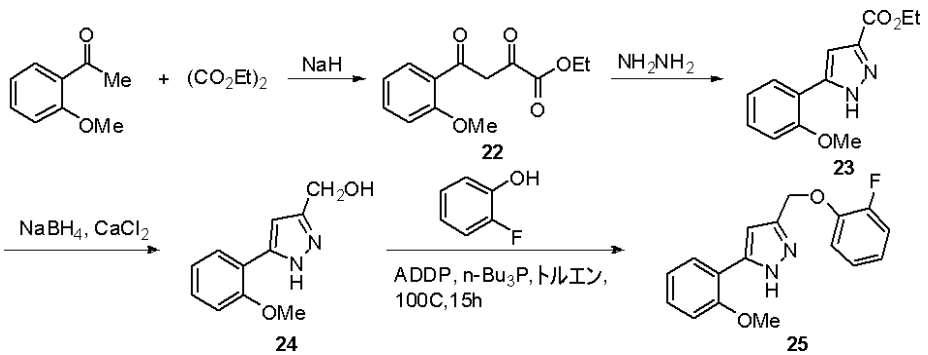
[M+H] $C_{18}H_{17}FN_2O_3$についての計算値329;実測値,329.

【０４９０】

化合物２５：３－（（２－フルオロフェノキシ）メチル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０４９１】

【化９８】



【０４９２】

スキーム３を参照すると、２－メトキシアセトフェノン（４．５ｇ）を、トルエン（４０ｍｌ）中、シュウ酸ジエチル（８．２ｍｌ）および水素化ナトリウム（６０％油中；３．６ｇ）と、８０℃で１５時間反応させた。反応混合物を室温まで冷却し、次いで水で急冷した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮し、化合物２２を得た。化合物２２およびヒドラジン一水和物（０．５ｍｌ）のエタノール（１０ｍｌ）溶液を、室温で１５時間攪拌

した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物２３を得た。塩化カルシウム（４４４ｍｇ）およびホウ化水素ナトリウム（３０３ｍｇ）のエタノール（５ｍｌ）およびＴＨＦ（２ｍｌ）中の懸濁液に、化合物２３（２４６ｍｇ）のＴＨＦ（３ｍｌ）溶液を０℃で加え、得られた混合物を０℃で１５時間攪拌した。反応混合物を、１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、真空下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮し、化合物２４を得た。化合物２４（２０４ｍｇ）、２－フルオロフェノール（１１２ｍｇ）、ＡＤＤＰ（２５２ｍｇ）およびトリ－ｎ－ブチルホスフィン（２０２ｍｇ）の溶液を、トルエン（５ｍｌ）中、１００℃で１５時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、沈殿物を濾過により除去した。濾液を、$NaHCO_3$水溶液および食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、表題化合物２５を淡桃色の固体（１５ｍｇ）として得た。

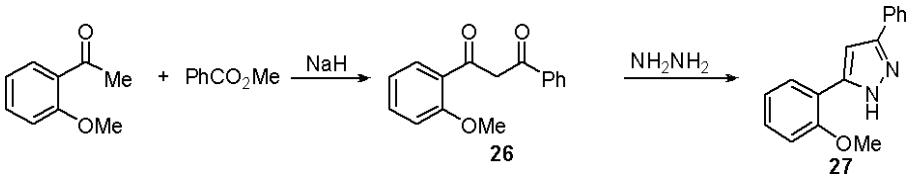
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.79-3.92(m,3H)5.09-5.17(m,2H)6.72-7.41(m,7H)7.62-7.94(m,1H)12.83-13.05(m,1H).[M+H] $C_{17}H_{15}FN_2O_2$についての計算値,299;実測値,299.

【０４９３】

化合物２７：５－（２－メトキシフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール

【０４９４】

【化９９】



【０４９５】

スキーム３を参照すると、２－メトキシアセトフェノン（１．５ｇ）を、トルエン（３０ｍｌ）中、安息香酸メチル（２．５ｍｌ）および水素化ナトリウム（６０％油中；１．６ｇ）と、８０℃で１５時間反応させた。反応混合物を、室温まで冷却し、次いで水で急冷した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮し、化合物２６を得た。化合物２６およびヒドラジン一水和物（０．７ｍｌ）のエタノール（２０ｍｌ）溶液を、室温で１５時間攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物２７を淡黄色油状物（１．２ｇ）として得た。

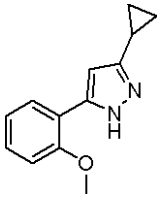
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.93(s,3H)6.75-8.05(m,10H)12.66-13.44(m,1H).[M+H] $C_{16}H_{14}N_2O$ についての計算値,251;実測値,251.

【０４９６】

化合物２８：３－シクロプロピル－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０４９７】

【化１００】



【０４９８】

表題化合物は、メチルシクロプロピルカルボキシレートが使用された点を除き、化合物２７について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 0.67-0.79(m,2H)0.85-0.97(m,2H)1.86-2.02(m,1H)3.87(s,3H)6.47(s,1H)6.93-7.04(m,1H)7.11(d,J=8.34Hz,1H)7.24-7.36(m,1H)7.72(dd,J=7.71,1.64Hz,1

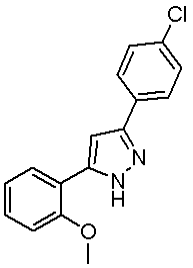
H).[M+H] $C_{13}H_{14}N_2O$ についての計算値215;実測値,215.

【０４９９】

化合物２９：３－（４－クロロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５００】

【化１０１】



【０５０１】

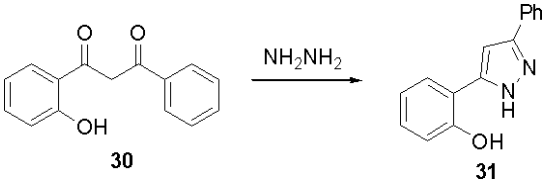
表題化合物は、２－メトキシ安息香酸メチルおよび４－クロロアセトフェノンが使用された点を除き、化合物２７について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ4.02(s,3H)6.91(s,1H)7.00-7.14(m,2H)7.31-7.45(m,3H)7.73(d,J=7.33Hz,1H)7.81(d,J=8.34Hz,2H)11.33(s,1H).[M+H] $C_{16}H_{13}ClN_2O$についての計算値285;実測値,285.

【０５０２】

化合物３１：２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール

【０５０３】

【化１０２】



【０５０４】

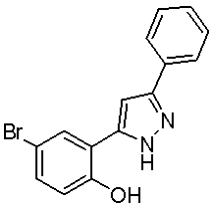
スキーム４を参照すると、化合物３０（１．２ｇ）を、エタノール（２０ｍｌ）中、ヒドラジン一水和物（１．０ｍｌ）と、室温で１５時間反応させた。反応混合物を、水で希釈し、沈殿物を濾取し、化合物３１をベージュ色の固体（１．１ｇ）として得た。^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ6.91-6.99(m,2H)7.02-7.09(m,1H)7.20-7.29(m,2H)7.40-7.55(m,3H)7.57-7.68(m,2H)10.11(s,1H)10.74(s,1H).[M+H] $C_{15}H_{12}N_2O$についての計算値,237;実測値,237.

【０５０５】

化合物３２：４－ブロモ－２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール

【０５０６】

【化１０３】



【０５０７】

表題化合物は、１－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－３－フェニルプロパン－１，３－ジオンが使用された点を除き、化合物３１について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

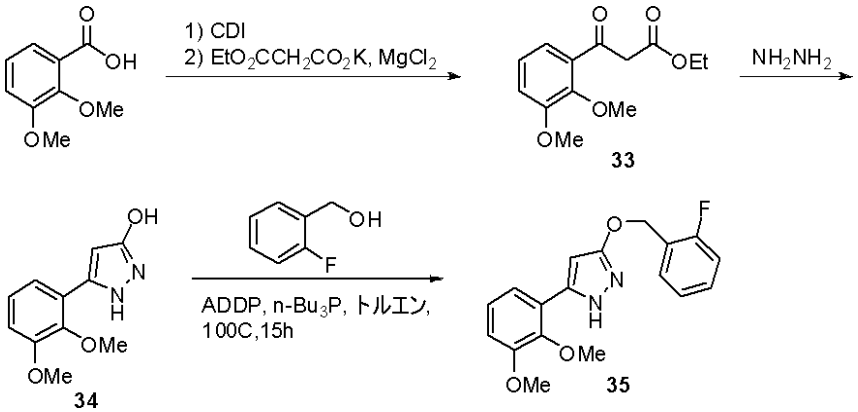
^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ6.90(s,1H)6.93(d,J=8.59Hz,1H)7.32(dd,J=8.72,2.40Hz,1H)7.40-7.55(m,3H)7.58-7.65(m,2H)7.74(d,J=2.53Hz,1H)10.16(s,1H)10.80(s,1H).[M+H] $C_{15}H_{11}BrN_2O$ についての計算値316;実測値,316.

【０５０８】

化合物３５：５－（２，３－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール

【０５０９】

【化１０４】



【０５１０】

スキーム２を参照すると、２，３－ジメトキシ安息香酸（１．８ｇ）を、ＴＨＦ（５ｍｌ）中、Ｎ，Ｎ－カルボニルジイミダゾール（２．０ｇ）と、室温で５時間反応させた。マグネシウム二塩化物（１．３ｇ）およびマロン酸エチルカリウム塩（１．９ｇ）のＴＨＦ（２０ｍｌ）中の懸濁液を、５０℃で５時間加熱した。室温まで冷却した後、第一溶液を、その懸濁液に加えた。得られた混合物を、１５時間室温で攪拌、水で希釈、酢酸エチルで抽出した。抽出物を$NaHSO_4$水溶液および食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物３３を得た。化合物３３を、エタノール（２ｍｌ）中、ヒドラジン一水和物（０．２ｍｌ）と、室温で１５時間反応させた。反応混合物を、水で希釈、沈殿物を濾取し、化合物３４を得た。化合物３４（２２０ｍｇ）、２－フルオロベンジルアルコール（１２６ｍｇ）、ＡＤＤＰ（２５２ｍｇ）およびトリ－ｎ－ブチルホスフィン（２０２ｍｇ）の溶液を、トルエン（５ｍｌ）中、１００℃で１５時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、沈殿物を濾過で除去した。濾液を、$NaHCO_3$水溶液および食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物３５を淡ベージュ色の固体（５０ｍｇ）として得た。

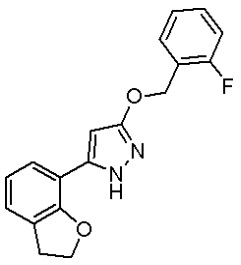
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.71(s,3H)3.84(s,3H)5.24(s,2H)6.17(s,1H)7.02-7.07(m,1H)7.12(t,J=7.96Hz,1H)7.20-7.29(m,3H)7.37-7.46(m,1H)7.52-7.62(m,1H)12.16(s,1H).[M+H] $C_{18}H_{17}FN_2O_3$についての計算値329;実測値,329.

【０５１１】

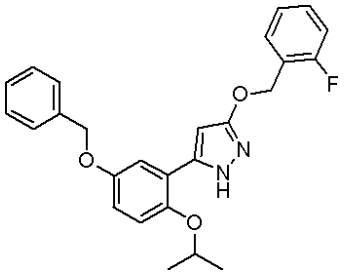
化合物３６：５－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール

【０５１２】

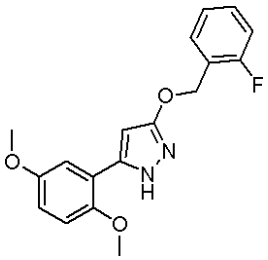
【化１０５】



【０５１３】
表題化合物は、２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－カルボン酸が使用された点を除き、化合物３５について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.23(t,J=8.72Hz,2H)4.64(t,J=8.84Hz,2H)5.23(s,2H)6.16(s,1H)6.90(t,J=7.58Hz,1H)7.18-7.28(m,3H)7.36-7.44(m,1H)7.47(d,J=7.33Hz,1H)7.52-7.62(m,1H)11.99-12.37(m,1H).[M+H] $C_{18}H_{15}FN_2O_2$についての計算値 311;実測値,311.
【０５１４】
化合物３７：５－（５－（ベンジルオキシ）－２－イソプロポキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール
【０５１５】
【化１０６】

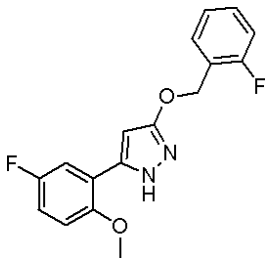


【０５１６】
表題化合物は、５－ベンジルオキシ－２－イソプロポキシ安息香酸が使用された点を除き、化合物３５について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。
^{1}HNMR(400MHz,METHANOL-d_4) δ1.29-1.35(m,6H)4.51-4.62(m,1H)5.08(s,2H)5.26(s,2H)6.11-6.36(m,1H)6.89-7.61(m,13H).[M+H] $C_{26}H_{25}FN_2O_3$についての計算値433;実測値,433.
【０５１７】
化合物３８：５－（２，５－ジメトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール
【０５１８】
【化１０７】



【０５１９】
表題化合物は、２，５－ジメトキシ安息香酸が使用された点を除き、化合物３５について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.75(s,3H)3.82(s,3H)5.24(s,2H)6.25(s,1H)6.91(dd,J=8.84,2.02Hz,1H)7.04(d,J=9.09Hz,1H)7.16-7.30(m,3H)7.41(q,J=6.65Hz,1H)7.57(t,J=7.45Hz,1H)12.09(s,1H).[M+H] $C_{18}H_{17}FN_2O_3$についての計算値329;実測値,329.
【０５２０】
化合物３９：５－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール
【０５２１】

【化１０８】



【０５２２】

表題化合物は、２－メトキシ－５－フロオロ安息香酸が使用された点を除き、化合物３５について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

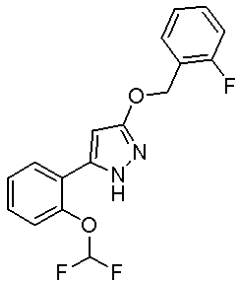
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.85(s,3H)5.23(s,2H)6.28(s,1H)7.05-7.26(m,4H)7.39(q,J=6.91Hz,1H)7.48-7.61(m,2H)12.16(s,1H).[M+H] $C_{17}H_{14}F_2N_2O_2$についての計算値317;実測値,317.

【０５２３】

化合物４０：５－（２－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール

【０５２４】

【化１０９】



【０５２５】

表題化合物は、２－ジフルオロメトキシ安息香酸が使用された点を除き、化合物３５について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

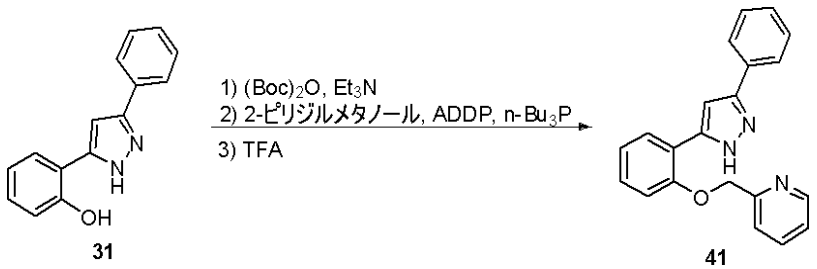
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d) δ 5.24(s,2H)6.12(d,J=2.02Hz,1H)7.19-7.48(m,7H)7.54-7.63(m,1H)7.74(dd,J=7.58,1.26Hz,1H)12.37(s,1H).[M+H] $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2$についての計算値335;実測値,335.

【０５２６】

化合物４１：２－（（２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）メチル）ピリジン

【０５２７】

【化１１０】



31　　41

【０５２８】

化合物３１（６１０ｍｇ）を、エタノール（１０ｍｌ）中、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１．２ｇ）およびトリエチルアミン（０．８ｍｌ）と、５０℃で１５時間反応させた。反応混合物を、真空下で濃縮、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた化合物（２２０ｍｇ）、２－ピリジルメタノール（１８５ｍｇ）、ＡＤＤＰ（５５

１ｍｇ）およびトリ－ｎ－ブチルホスフィン（４４５ｍｇ）の溶液を、トルエン（５ｍｌ）中、１００℃で１５時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、沈殿物を濾過により除去した。濾液を、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液および食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥後、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた化合物を、トリフルオロ酢酸（１ｍｌ）に溶解し、室温で１時間攪拌した。反応混合物を、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を、真空下で濃縮、ＨＰＬＣで精製し、表題化合物４１をベージュ色の固体（１９０ｍｇ）として得た。

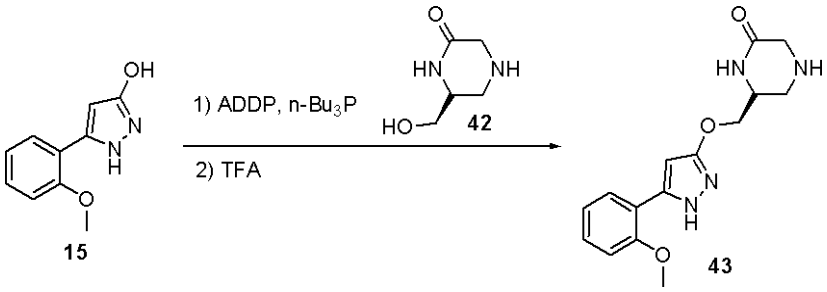
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ5.46(s,2H)7.05-7.15(m,1H)7.22(d,J=8.08Hz,1H)7.29-7.38(m,2H)7.45(t,J=7.33Hz,2H)7.48-7.59(m,1H)7.67(d,J=7.83Hz,1H)7.78-7.90(m,3H)8.00(t,J=7.83Hz,1H)8.74(d,J=4.55Hz,1H).[M+H] $C_{21}H_{17}N_3O$ についての計算値328;実測値,328.

【０５２９】

化合物４３：（Ｒ）－６－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピペラジン－２－オン

【０５３０】

【化１１１】



【０５３１】

化合物１５（１９０ｍｇ）を化合物４２（２３０ｍｇ）、ＡＤＤＰ（２５２ｍｇ）およびトリ－ｎ－ブチルホスフィン（２０２ｍｇ）と、トルエン（５ｍｌ）中、１００℃で１５時間反応させた。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、沈殿物を濾過により除去した。濾液を、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液および食塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥後、真空下で濃縮し、ＨＰＬＣで精製した。得られた化合物を、トリフルオロ酢酸（１ｍｌ）に溶解し、室温で１時間攪拌した。反応混合物を、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を、真空下で濃縮し、ＨＰＬＣで精製し、表題化合物４３を淡ベージュ色の固体（１４０ｍｇ）として得た。

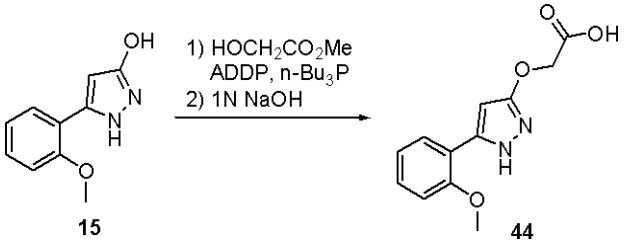
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.26(s,1H)3.54-3.78(m,3H)3.88(s,3H)4.00(s,1H)4.14-4.29(m,2H)6.16(s,1H)7.02(t,J=7.45Hz,1H)7.13(d,J=8.34Hz,1H)7.28-7.43(m,1H)7.56-7.71(m,1H)8.58(s,1H)9.28(s,1H)12.12(s,1H).[M+H] $C_{15}H_{18}N_4O_3$についての計算値 303;実測値,303.

【０５３２】

化合物４４：２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸

【０５３３】

【化１１２】



【０５３４】

化合物１５（１９０ｍｇ）、メチルグリコレート（９０ｍｇ）、ＡＤＤＰ（２５２ｍｇ

）およびトリ－ｎ－ブチルホスフィン（２０２ｍｇ）の溶液を、トルエン（５ｍｌ）中、１００℃で１５時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、沈殿物を濾過により除去した。濾液を、$NaHCO_3$水溶液および食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた生成物を、１Ｎ ＮａＯＨ（１ｍｌ）およびエタノール（１ｍｌ）に溶解し、室温で１５時間攪拌した。混合物を、真空下で濃縮、$NaHCO_3$水で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、Na_2SO_4で乾燥、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、表題化合物４４を淡無色の固体（１７ｍｇ）として得た。

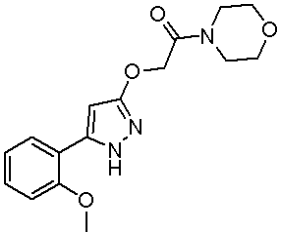
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.88(s,3H)4.67(s,2H)7.12(d,J=8.08Hz,1H)7.33(t,J=7.71Hz,1H)7.63(d,J=7.58Hz,1H)12.03(s,1H)12.59-13.20(m,1H).[M+H] $C_{12}H_{12}N_2O_4$についての計算値 249;実測値,249.

【０５３５】

化合物４５：２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－モルホリノエタノン

【０５３６】

【化１１３】



【０５３７】

表題化合物は、化合物４４が使用された点を除き、化合物１２について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

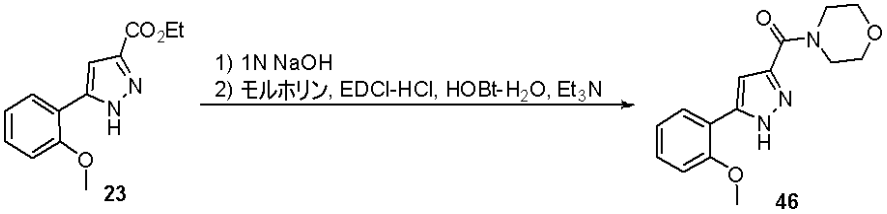
^{1}HNMR(400MHz,METHANOL-d_4) δ 3.45(s,4H)3.53-3.66(m,4H)3.88(s,3H)4.86(s,2H)6.14(s,1H)7.01(t,J=7.45Hz,1H)7.12(d,J=8.34Hz,1H)7.33(t,J=7.71Hz,1H)7.63(d,J=7.33Hz,1H)12.00(s,1H).[M+H] $C_{16}H_{19}N_3O_4$についての計算値,318;実測値,318.

【０５３８】

化合物４６：（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）（モルホリノ）メタノン

【０５３９】

【化１１４】



【０５４０】

化合物２３（２４６ｍｇ）の、１Ｎ ＮａＯＨ（２ｍｌ）およびエタノール（２ｍｌ）溶液を、室温で１５時間攪拌した。混合物を、$NaHSO_4$水で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を、Na_2SO_4で乾燥、真空下で濃縮した。得られた生成物をモルホリン（０．０２ｍｌ）、ＥＤＣＩ－ＨＣｌ（７９ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１ｍｌ）およびＨＯＢｔ－水和物（６３ｍｇ）と、ジクロロメタン（３ｍｌ）中、室温で１５時間反応させた。反応混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、表題化合物４６を無色の固体（４４ｍｇ）として得た。

^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.64(s,6H)3.90(s,3H)3.94-4.12(m,2H)6.99(s,1H)7.04(t,J=7.45Hz,1H)7.15(d,J=8.08Hz,1H)7.31-7.42(m,1H)7.74(d,J=7.83Hz,1H)13.28(s,1H).[M+H] C_1

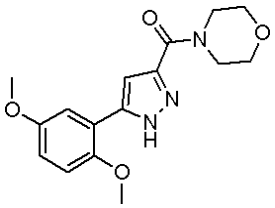
$_5H_{17}N_3O_3$についての計算値 288;実測値,288.

【０５４１】

化合物４７：（５－（２，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）（モルホリノ）メタノン

【０５４２】

【化１１５】



【０５４３】

表題化合物は、５－（２，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸が使用された点を除き、化合物４６について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

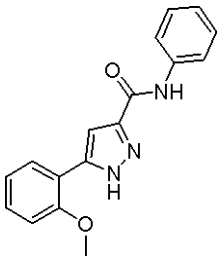
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.64(s,6H)3.77(s,3H)3.84(s,3H)3.99(s,2H)6.88-6.98(m,1H)6.99-7.16(m,2H)7.33(s,1H)12.74-13.75(m,1H).[M+H] $C_{16}H_{19}N_3O_4$についての計算値 318;実測値,318.

【０５４４】

化合物４８：５－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド

【０５４５】

【化１１６】



【０５４６】

表題化合物は、アニリンが使用された点を除き、化合物４６について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

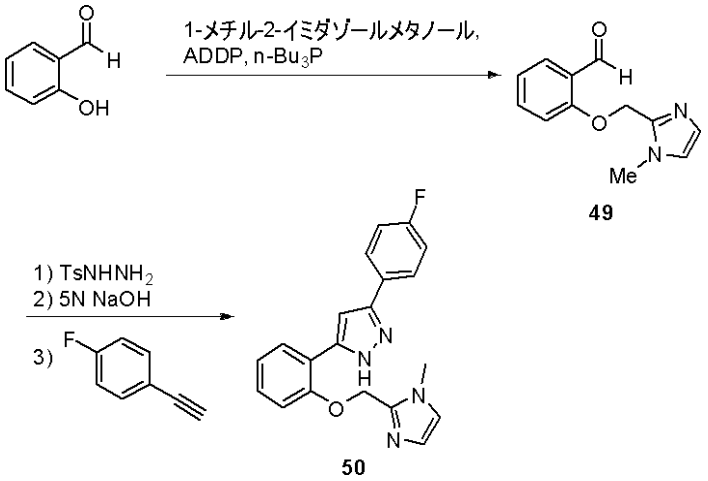
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ DMSOd_6) δ 3.93(s,3H)6.93-7.50(m,7H)7.69-7.91(m,3H)10.04(s,1H)13.15-13.77(m,1H).[M+H] $C_{17}H_{15}N_3O_2$についての計算値294;実測値,294.

【０５４７】

化合物５０：３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５４８】

【化１１７】



【０５４９】

スキーム５を参照すると、２－アニスアルデヒド（２４４ｍｇ）、１－メチル－２－イミダゾールメタノール（２２４ｍｇ）、ＡＤＤＰ（８０７ｍｇ）およびトリ－ｎ－ブチルホスフィン（０．８ｍｌ）を、トルエン（１０ｍｌ）中、１００℃で１５時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、沈殿物を濾過により除去した。濾液を、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液および食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、化合物４９をベージュ色の固体として得た。化合物４９をトシルヒドラジン（７８ｍｇ）と、アセトニトリル（３ｍｌ）中、室温で３時間反応させた。５Ｎ　ＮａＯＨ（０．０８ｍｌ）を加え、混合物を室温で１５分間攪拌した。次に、４－フルオロフェニルアセチレン（１５１ｍｇ）を加え、得られた混合物を、５０℃で４８時間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、表題化合物５０をベージュ色の固体（３０ｍｇ）として得た。

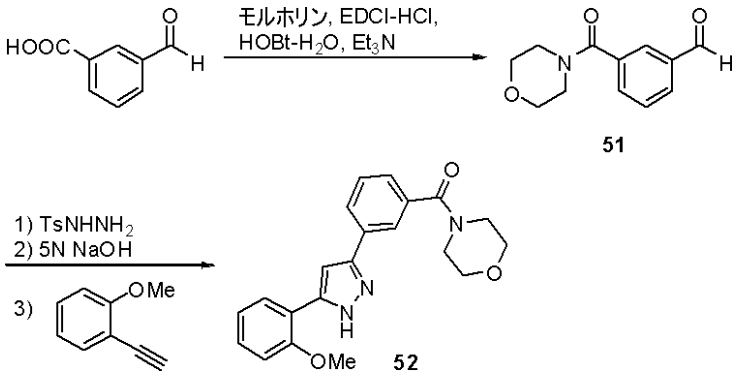
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.85(s,3H)5.59(s,2H)7.08(s,1H)7.18(t,J=7.45Hz,1H)7.23-7.34(m,3H)7.36-7.45(m,1H)7.68-7.73(m,1H)7.74-7.79(m,1H)7.80-7.89(m,3H).[M+H] $C_{20}H_{17}FN_4O$ についての計算値,349;実測値,349.

【０５５０】

化合物５２：（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）（モルホリノ）メタノン

【０５５１】

【化１１８】



【０５５２】

３－フォルミル安息香酸（４５０ｍｇ）を、モルホリン（３１３ｍｇ）、ＥＤＣＩ－ＨＣｌ（８６４ｍｇ）、トリエチルアミン（１．３ｍｌ）およびＨＯＢｔ－水和物（６８９ｍｇ）と、ジクロロメタン（１０ｍｌ）中、室温で１５時間反応させた。反応混合物を、水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾

燥後、真空下で濃縮し、化合物５１を得た。化合物５１をトシルヒドラジン（５５９ｍｇ）と、アセトニトリル（５ｍｌ）中、室温で３時間反応させた。混合物に５Ｎ　ＮａＯＨ（０．６ｍｌ）を加え、混合物を室温で１５分間攪拌した。次に、２－メトキシフェニルアセチレン（０．７９ｇ）を加え、得られた混合物を、５０℃で４８時間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、表題化合物５２を淡黄色の固体（８７ｍｇ）として得た。

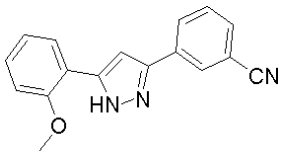
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.32-3.78(m,8H)3.93(s,3H)7.01-7.09(m,1H)7.16(d,J=7.83Hz,1H)7.23(s,1H)7.31-7.40(m,2H)7.51(t,J=7.71Hz,1H)7.80(dd,J=7.71,1.64Hz,1H)7.87(s,1H)7.94(d,J=8.08Hz,1H).[M+H] $C_{21}H_{21}N_3O_3$についての計算値,364;実測値,364.

【０５５３】

化合物５３：３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル

【０５５４】

【化１１９】



【０５５５】

３－フォルミルベンゾニトリル（６５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）をトシルヒドラジン（９３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）と、アセトニトリル（３ｍｌ）中、室温で３時間反応させた。５Ｎ　ＮａＯＨ（０．１ｍｌ）を加え、混合物を室温で１５分間攪拌した。次に、４－フルオロフェニルアセチレン（１５１ｍｇ）を加え、得られた混合物を、５０℃で４８時間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、真空下で濃縮した。ＨＰＬＣで精製し、表題化合物５３をベージュ色の固体として得た。

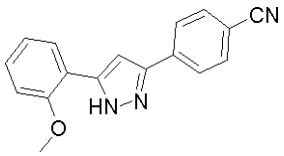
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-D6) δ ppm3.92(s,3H)7.01-7.09(m,1H)7.16(d,J=8.34Hz,1H)7.31(s,1H)7.38(s,1H)7.63(t,J=7.96Hz,1H)7.71-7.79(m,2H)8.17(m,1H)8.20(s,1H)8.27(s,1H).[M+H] $C_{20}H_{17}FN_4O$ についての計算値,275.11;実測値,275.

【０５５６】

化合物５４：４－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル

【０５５７】

【化１２０】



【０５５８】

表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

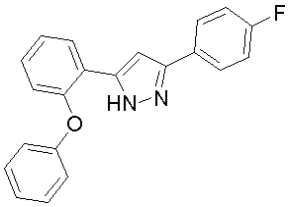
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-D6) δ ppm3.92(s,3H)7.01-7.09(t,1H)7.16(d,1H)7.31(s,1H)7.35(s,1H)7.63(t,1H)7.51(d,1H)7.65(d,1H)7.74(d,1H)7.82(d,1H)7.88(d,2H)7.97(m,1H)8.05(d,2H)13.27(s,1H).[M+H] $C_{20}H_{17}FN_4O$ についての計算値,275.11;実測値,275.

【０５５９】

化合物５５：３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５６０】

【化１２１】



【０５６１】

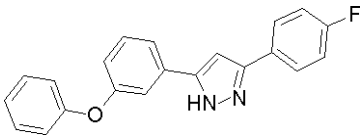
表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-D6) δ ppm6.97-7.03(m,4H)7.08(t,J=7.33Hz,1H)7.20-7.30(m,3H)7.32-7.39(m,3H)7.77(dd,J=7.96,5.68Hz,2H)7.92(s,1H)13.5-14(br.,1H).[M+H] $C_{21}H_{15}FN_2O$ についての計算値,330.11;実測値,330.

【０５６２】

化合物５６：３－（４－フルオロフェニル）－５－（３－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５６３】

【化１２２】



【０５６４】

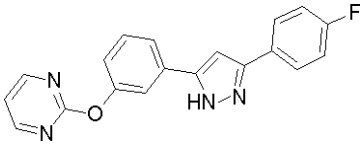
表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-D6) δ ppm6.93-6.97(m,1H)7.04-7.07(m,2H)7.13-7.18(m,1H)7.20(s,1H)7.28(t,J=8.59Hz,2H)7.41(ddd,J=8.78,5.12,2.02Hz,2H)7.46(t,J=7.96Hz,1H)7.51(s,1H)7.60(d,J=7.83Hz,1H)7.85(dd,J=8.34,5.56Hz,2H)13.5-14(br.,1H).[M+H] $C_{21}H_{15}FN_2O$ についての計算値,330.11;実測値,330.

【０５６５】

化合物５７：２－（３－（３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリミジン

【０５６６】

【化１２３】



【０５６７】

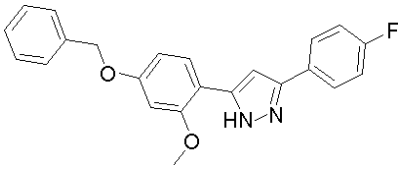
表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-D6) δ ppm7.18(s,1H)7.24(s,1H)7.25-7.32(m,3H)7.51(t,J=7.83Hz,1H)7.63-7.66(m,1H)7.72(d,J=7.33Hz,1H)7.85(dd,J=7.83,5.81Hz,2H)8.66(s,1H)8.67(s,1H)13.39(s,1H).[M+H] $C_{21}H_{13}FN_4O$ についての計算値,332.11;実測値,332.

【０５６８】

化合物５８：５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５６９】

【化１２４】



【０５７０】

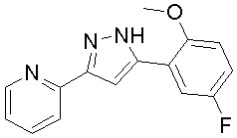
表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-D6) δ ppm3.88(s,3H)5.16(s,2H)6.71(s,1H)6.77(s,1H)7.01(s,1H)7.24(s,2H)7.34(s,1H)7.40(s,2H)7.47(s,2H)7.66(s,1H)7.85(s,2H)13.0-14.0(br,1H).[M+H] $C_{23}H_{19}FN_2O_2$についての計算値,374.14;実測値,374.

【０５７１】

化合物５９：２－（３－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン

【０５７２】

【化１２５】



【０５７３】

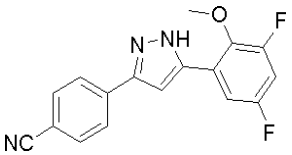
表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.69(d,J=4.0Hz,1H),8.10(m,2H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.50(t,J=8.0,8.0Hz,1H),7.47(s,1H),7.38(t,J=8.0,8.0Hz,1H),2.94(s,3H).[M+H] $C_{15}H_{12}FN_3O$ についての計算値,269;実測値,269.

【０５７４】

化合物６０：３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（４－エチニルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５７５】

【化１２６】



【０５７６】

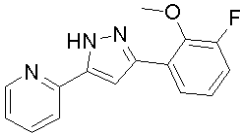
表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6) δ:8.08(d,J=8.0Hz,1H),8.04(d,J=12.0Hz,1H),7.97(d,J=8.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.54(m,1H),7.42(m,1H),7.34(m,1H),3.88(d,J=4.0Hz,3H).[M+H] $C_{18}H_{12}F_2N_2O$ についての計算値,310;実測値,310.

【０５７７】

化合物６１：２－（３－（３－フルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン

【０５７８】

【化１２７】



【０５７９】

表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

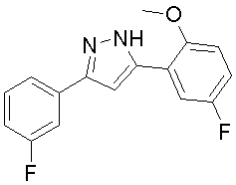
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ:8.73(d,J=4.0Hz,1H),8.24(m,2H),7.65(m,2H)7.49(s,1H),7.32(m,1H),7.23(m,1H),3.91(s,3H).[M+H] $C_{15}H_{12}FN_3O$ についての計算値,269;実測値,269.

【０５８０】

化合物６２：３－（５－フルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５８１】

【化１２８】



【０５８２】

表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

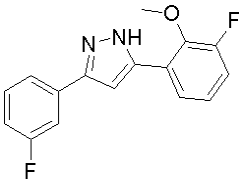
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ:7.65(m,3H),7.48(m,1H),7.31(s,1H),7.16(m,3H),3.91(s,3H).[M+H] $C_{16}H_{12}F_2N_2O$ についての計算値,286;実測値,286.

【０５８３】

化合物６３：３－（３－フルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５８４】

【化１２９】



【０５８５】

表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

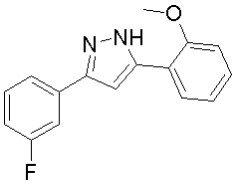
^{1}HNMR(400MHz,MeOH-d4)δ:7.64(d,J=8.0Hz,1H),7.56(m,2H),7.44(m,1H),7.15(m,2H),7.07(m,2H),3.93(s,3H).[M+H] $C_{16}H_{12}F_2N_2O$ についての計算値,286;実測値,286.

【０５８６】

化合物６４：５－（３－フルオロフェニル）－３－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５８７】

【化１３０】



【０５８８】

表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

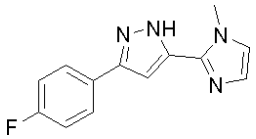
^{1}HNMR(400MHz,MeOH-d4)δ:7.75(dd,J=4.0,8.0Hz,1H),7.65(m,1H),7.58(m,1H),7.46-7.33(m,2H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.08-7.03(m,3H),3.97(s,3H).[M+H] $C_{16}H_{13}FN_2O$についての計算値,268;実測値,268.

【０５８９】

化合物６５：５－（４－フルオロフェニル）－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【０５９０】

【化１３１】



【０５９１】

表題化合物は、化合物５３について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

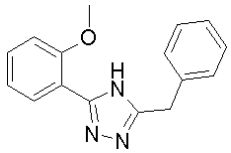
^{1}HNMR(400MHz,MeOH-d4) δ:7.65-7.59(M,3H),7.57-7.75(m,2H),7.31(s,1H),7.20(m,1H),4.19(s,3H).[M+H] $C_{13}H_{11}FN_4$についての計算値,242;実測値242.

【０５９２】

化合物６６：３－ベンジル－５－（２－メトキシフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０５９３】

【化１３２】



【０５９４】

スキーム６を参照すると、２－メトキシベンゾニトリル（０．６５ｍＬ，５．３３ｍｍｏｌ）およびベンジルヒドラジド（０．２ｇ，１．３３ｍｍｏｌ）を、マイクロ波反応器中、２５０℃で１時間加熱した。クロマトグラフィー（SiO_2，０～４０％酢酸エチル：ペンタン）により表題化合物を得た。

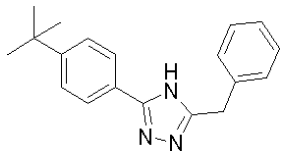
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6) δ:11.05(s,1H),7.9(m,1H),7.4-7.2(m,6H),6.9(m,2H),4.3(s,2H).3.9(s,3H).[M+H] $C_{16}H_{16}N_3O$ についての計算値,266;実測値266.

【０５９５】

化合物６７：３－ベンジル－５－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０５９６】

【化１３３】



【０５９７】

表題化合物は、２－メトキシベンゾニトリルの代わりに４－ｔ－ブチルベンゾニトリルが使用された点を除き、化合物６６について記載した方法に類似した手法を用いて調製した。

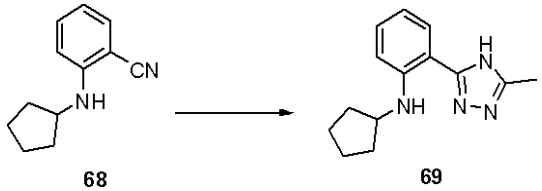
^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ:7.89(m,2H),7.48(d,2H),7.31(m,4H),7.23(m,1H),4.09(s,2H),1.30(s,9H).[M+H] $C_{19}H_{22}N_3$についての計算値,292;実測値292.

【０５９８】

化合物６９：Ｎ－シクロペンチル－２－（５－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アニリン

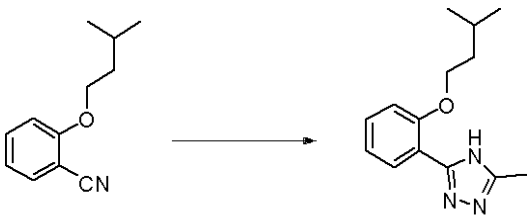
【０５９９】

【化１３４】



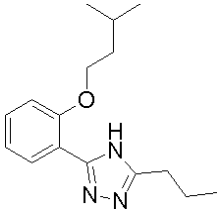
68 69

【０６００】
２－フルオロベンゾニトリル（０．５ｍＬ，４．６３ｍｍｏｌ）およびシクロペンチルアミン（１ｍＬ，１０．２ｍｍｏｌ）を、ジメチルアセトアミド（５ｍＬ）中、６０℃で４日間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルと食塩水に分液した。有機物を、さらに１回食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2，５％酢酸エチル：ヘキサン）により化合物６９を得た。
[M+H] $C_{12}H_{15}N_2$についての計算値,161;実測値161.
【０６０１】
化合物６９は、化合物６８が酢酸ヒドラジドと縮合した点を除き、化合物６６について記載した方法に類似した手法を用いて化合物６８から調製した。
^{1}HNMR(400MHz,DMSO) δ:13.7(m,1H),7.95(m,1H),7.19(m,1H),6.73(d,1H),6.59(t,1H),3.89(m,1H),2.40(s,3H),2.01(m,2H),1.70(m,2H),1.61(m,2H),1.46(m,2H).[M+H] $C_{14}H_{19}N_4$についての計算値,243;実測値243.
【０６０２】
化合物７１：３－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－５－メチル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール
【０６０３】
【化１３５】



70 71

【０６０４】
イソペンチルアルコール（６当量）を水素化ナトリウム（６当量）で、ジオキサン中、処理した。１０分後、２－フルオロベンゾニトリル（１当量）を加え、混合物を６０℃で３０分間加熱した。冷やした後、反応混合物をシリカゲルカラムに入れ、化合物７０を１０％酢酸エチル：ペンタンで溶出した。
【０６０５】
化合物７１は、化合物７０が酢酸ヒドラジドと縮合した点を除き、化合物６６について記載した方法に類似した手法を用いて調製した。
[M+H] $C_{14}H_{20}N_3O$ についての計算値,246;実測値246.
【０６０６】
化合物７２：３－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－５－プロピル－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール
【０６０７】
【化１３６】

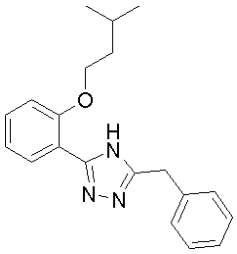


【０６０８】
表題化合物は、化合物７０が酪酸ヒドラジドと縮合した点を除き、化合物６６について記載した方法に類似した手法を用いて調製した。
[M+H] $C_{16}H_{24}N_3O$ についての計算値,274;実測値274.
【０６０９】

化合物７３：３－ベンジル－５－（２－（イソペンチルオキシ）フェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０６１０】

【化１３７】



【０６１１】

表題化合物は、化合物７０がフェニル酢酸ヒドラジドと縮合した点を除き、化合物６６について記載した方法に類似した手法を用いて調製した。

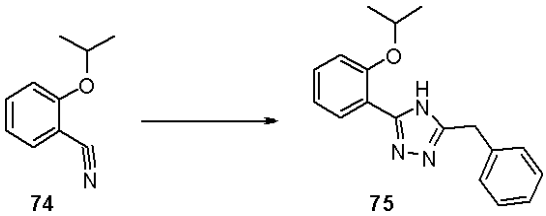
[M+H] $C_{20}H_{24}N_3O$ についての計算値,322;実測値322.

【０６１２】

化合物７５：３－ベンジル－５－（２－イソプロポキシフェニル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【０６１３】

【化１３８】



【０６１４】

化合物７４は、イソプロパノールが２－フルオロベンゾニトリルと反応した点を除き、化合物７０について記載した方法に類似した手法を用いて調製した。

【０６１５】

化合物７５は、化合物７４がフェニル酢酸ヒドラジドと縮合した点を除き、化合物６６について記載した方法に類似した手法を用いて調製した。

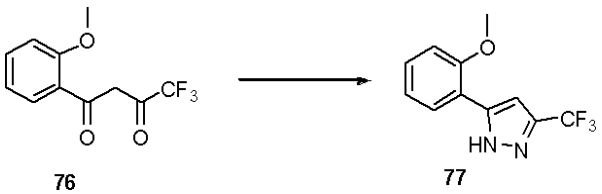
[M+H] $C_{18}H_{20}N_3O$ についての計算値,294;実測値294.

【０６１６】

化合物７７：５－（２－メトキシフェニル）－３－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール

【０６１７】

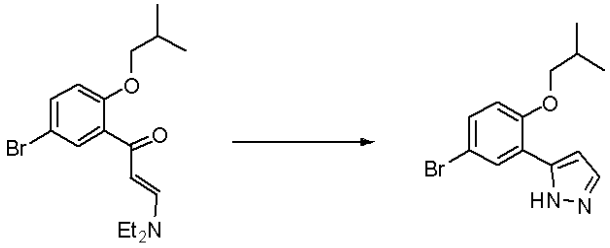
【化１３９】



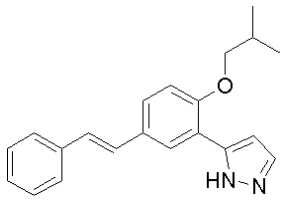
【０６１８】

２－メトキシアセトフェノン（１ｍＬ，７．２７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中、０℃で攪拌した。水素化ナトリウム（２４０ｍｇ，９．４５ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、トリフルオロ酢酸エチル（１．１３ｍＬ，９．４５ｍｍｏｌ）を加え、冷水浴を取り除いた。４．５時間後、混合物を氷冷した１Ｍ　ＮａＨＳＯ$_4$中に注いだ。有機物をエーテルで抽出し、エーテル層をその後１度食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。この化合物７６を含む粗材料を、次の反応において、それ以上の精製をせずに使用した。

【０６１９】
化合物７６（１．６９ｇ，６．８７ｍｍｏｌ）を含む粗材料を、エタノール（１０ｍＬ）中で攪拌した。無水ヒドラジン（５ｍＬ）を加えた。混合物を、６０℃で終夜加熱した。冷やした後、反応混合物を、酢酸エチルと食塩水に分液した。有機物を乾燥、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2，１０～３０％酢酸エチル：ヘキサン）により化合物７７を得た。
^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.66(dd,J=1.6,7.7Hz,1H),7.37(m,1H),7.07(m,2H),6.87(s,1H),4.03(s,3H).[M+H] $C_{11}H_{10}F_3N_2O$ についての計算値,243;実測値243.
【０６２０】
化合物７９：５－（５－ブロモ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
【０６２１】
【化１４０】



【０６２２】
（Ｅ）－１－（５－ブロモ－２－ヒドロキシフェニル）－３－（ジエチルアミノ）プロパ－２－エン－１－オン（５２４ｍｇ，１．７６ｍｍｏｌ）およびイソブチルブロミド（０．２ｍＬ，１．９３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中で攪拌した。炭酸カリウム（２４８ｍｇ，１．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を終夜攪拌した。反応混合物を、酢酸エチルと２Ｍ炭酸カリウムに分液した。有機物をさらに１度食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2，２０～４０％酢酸エチル：ヘキサン）により未反応の出発材料とともに化合物７８を得た。
[M+H] $C_{17}H_{25}BrNO_2$についての計算値,354,356;実測値354,356.
【０６２３】
化合物７８（２６５ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ）を、エタノール（５ｍＬ）中で攪拌した。無水ヒドラジン（０．１２ｍＬ，３．７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で終夜加熱した。冷やした後、反応混合物を濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2，２０～３０％酢酸エチル：ヘキサン）により化合物７９を得た。
^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.75(brs,1H),7.83(s,1H),7.69(s,1H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=8.8Hz,1H),3.86(d,J=6.5Hz,2H),2.18(m,1H),1.05(d,J=6.6Hz,6H).[M+H] C13H16BrN2O についての計算値:295,297;実測値295,297.
【０６２４】
化合物８０：（Ｅ）－５－（２－イソブトキシ－５－スチリルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
【化１４１】



【０６２５】
化合物７９（５０７ｍｇ，１．７２ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（３０５ｍｇ，２．０６ｍｍｏｌ）、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン（９９ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２Ｍ，５ｍＬ）およびトルエン（５ｍＬ）を、窒素下、１１０

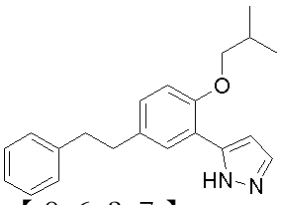
℃で７．５時間攪拌した。冷やした後、混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水に分液した。有機物を乾燥、濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2，２０～４０％酢酸エチル：ヘキサン）により表題化合物を得た。

[M+H] $C_{21}H_{23}N_2O$ についての計算値:319;実測値319.

【０６２６】

化合物８１：５－（２－イソブトキシ－５－フェネチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【化１４２】



【０６２７】

化合物８０（１７０ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）およびパラジウム（１０％炭素、２５ｍｇ）を、エタノール（１０ｍＬ）中、水素下で２．５時間攪拌した。濾過後、有機物を濃縮した。クロマトグラフィー（SiO_2，２０～４０％酢酸エチル：ヘキサン）により表題化合物を得た。

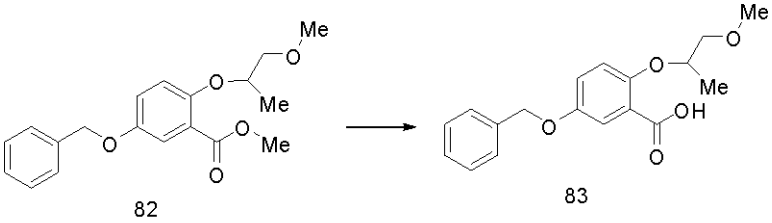
[M+H] $C_{21}H_{25}N_2O$ についての計算値:321;実測値321.

【０６２８】

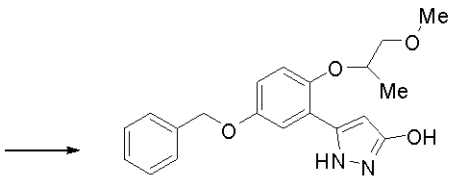
化合物８４：５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【０６２９】

【化１４３】



82 83



84

【０６３０】

ＡＤＤＰ（５．８５ｇ）を、メチル５－ベンジルオキシ－２－ヒドロキシベンゾエート（３．０ｇ）、１－メトキシプロパン－２－オール（１．０５ｇ）、トリブチルホスフィン（４．６９ｇ）およびＴＨＦ（１００ｍＬ）の混合物に、室温で加えた。全体を室温で２日間攪拌した。沈殿物を濾過して取り除いた。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（２／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、メチル５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）ベンゾエート（化合物８２）を無色油状物（３．２０ｇ）として得た。

^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.33(d,J=6.32Hz,3H),3.42(s,3H),3.46-3.68(m,2H),3.90(s,3H),4.38-4.49(m,1H),5.06(s,2H),7.00-7.12(m,2H),7.31-7.50(m,6H).

【０６３１】

化合物８２（３．０ｇ）、１Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）およびメタノール（２０ｍＬ）の混合物を、６０℃で１時間攪拌した。混合物をエーテルで洗浄した。水層を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮し、５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプ

ロパン－２－イルオキシ）安息香酸（化合物８３）を無色の油状物（２．５１ｇ）として得た。
^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.46(d,J=6.32Hz,3H),3.43(s,3H),3.54-3.67(m,2H),4.60-4.76(m,1H),5.09(s,2H),7.06(d,J=9.09Hz,1H),7.18(dd,J=9.09,3.28Hz,1H),7.31-7.50(m,5H),7.77(d,J=3.28Hz,1H).

【０６３２】

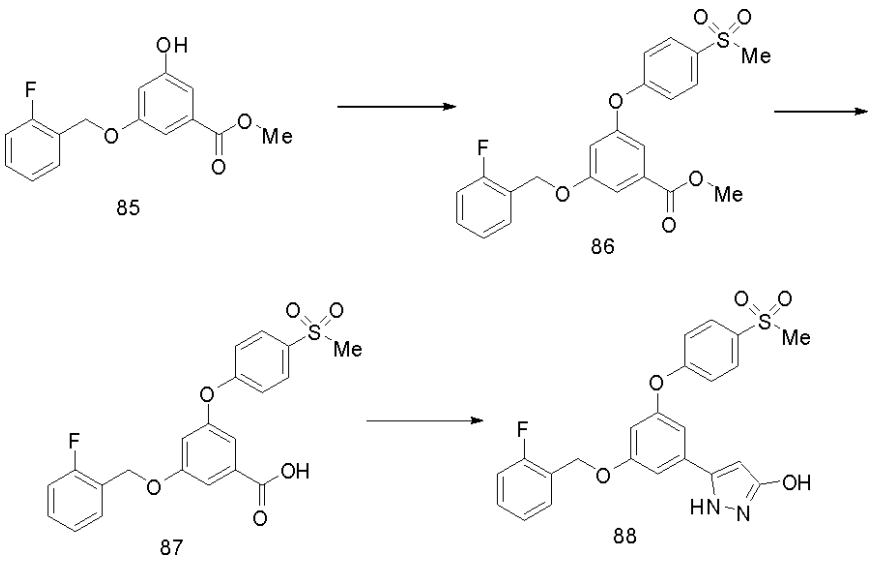
化合物８３（０．３２ｇ）、ＣＤＩ（０．１９ｇ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を、０℃で１時間攪拌し、次いで室温で２時間攪拌した。塩化マグネシウム（０．１３ｇ）、マロン酸エチルカリウム塩（０．１９ｇ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を、５０℃で２時間攪拌した。ＣＤＩコンプレックス溶液を、塩化マグネシウムおよびマロン酸エステルカリウム塩の混合物に室温で加えた。全体を１５時間還流した。酸性化するため、１Ｎ　ＨＣｌを混合物に加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（９／１～１／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、無色油状物を得た。油状物、ヒドラジン一水和物（３１ｍｇ）およびエタノール（５ｍＬ）の混合物を５時間還流した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮した。残りの結晶を、ヘキサンで洗浄し、化合物８４（６５ｍｇ）を無色結晶として得た。
^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.38(d,J=6.06Hz,3H),3.53-3.77(m,2H),3.61(s,3H),4.46-4.64(m,1H),5.08(s,2H),5.94(s,1H),6.87-6.92(m,1H),6.94-6.99(m,1H),7.21(d,J=2.78Hz,1H),7.31-7.53(m,5H),11.43(br.s.,1H).[M+H] $C_{20}H_{22}N_2O_4$についての計算値 355;実測値,355.

【０６３３】

化合物８８：５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【０６３４】

【化１４４】

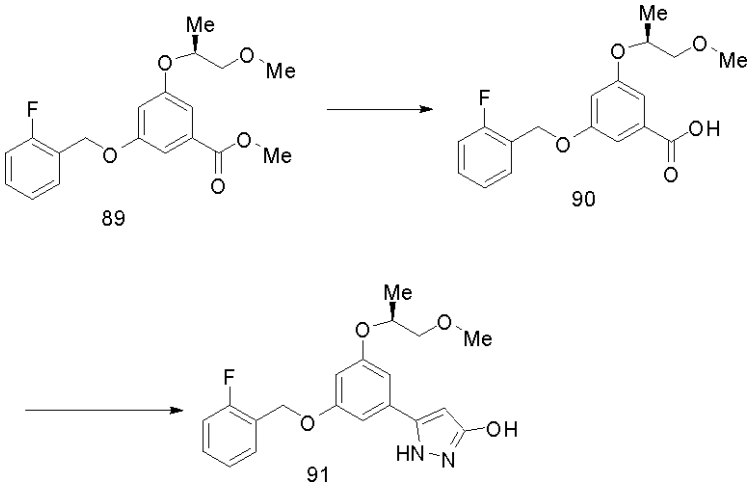


【０６３５】

メチル３，５－ジヒドロキシベンゾエート（３０．０ｇ）、２－フルオロベンジルブロミド（１５．８ｇ）、炭酸カリウム（１２．３ｇ）およびＤＭＦ（２００ｍＬ）の混合物を、室温で１５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。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮した。残渣に塩化メチレンを加え、結晶を得た。結晶を濾過により取り除いた。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（９／１～１／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、メチル３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－ヒドロキシベンゾエー

ト（化合物８５）を無色結晶（１７．０ｇ）として得た。
^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ3.93(s,3H),5.15(s,2H),6.69-6.76(m,1H),7.04-7.39(m,5H),7.51(t,J=7.45Hz,1H).
【０６３６】
化合物８５（２．０８ｇ）、４－ブロモフェニルメチルスルホン（２．１２ｇ）、（２－ビフェニル）ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（０．１７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０８５ｇ）、無水リン酸カリウム（３．１８ｇ）およびトルエン（２０ｍＬ）の混合物を、窒素雰囲気下で２０時間還流した。全体を酢酸エチルで希釈、続いて水および食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（４／１～１／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、メチル３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）ベンゾエート（化合物８６）を無色結晶（２．４０ｇ）として得た。
^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ3.09(s,3H),3.94(s,3H),5.19(s,2H),6.92(t,J=2.27Hz,1H),7.08-7.17(m,3H),7.20(t,J=7.45Hz,1H),7.34-7.42(m,2H),7.47-7.56(m,1H),7.57(dd,J=2.27,1.26Hz,1H),7.80-8.01(m,2H)
【０６３７】
３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）安息香酸（化合物８７）は、化合物８６が使用された点を除き、化合物９０について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。化合物８７を、無色結晶として得た。
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.23(s,3H),5.23(s,2H),7.09-7.31(m,6H),7.36-7.51(m,2H),7.52-7.62(m,1H),7.95(d,J=8.59Hz,2H).
【０６３８】
化合物８７（２．１８ｇ）、ＣＤＩ（１．０１ｇ）およびＴＨＦ（１００ｍＬ）の混合物を２時間還流し、次いで室温まで冷却した。塩化マグネシウム（０．７０ｇ）およびマロン酸エチルカリウム塩（０．９７ｇ）を混合物に加えた。全体を１５時間還流した。１Ｎ　ＨＣｌを混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮した。残った結晶を、酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルで洗浄し、濾過により取り除いた。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（２／１～１／４，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、無色油状物を得た。油状物、ヒドラジン一水和物（０．２４ｇ）およびエタノール（５０ｍＬ）の混合物を１５時間還流した。１Ｎ　ＨＣｌを混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル－イソプロピルエーテルから結晶化し、表題化合物８８（１．０６ｇ）を無色結晶として得た。
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ3.21(s,3H),5.20(s,2H),6.03(s,1H),6.82(s,1H),7.14(s,1H),7.18-7.35(m,5H),7.39-7.49(m,1H),7.59(t,J=6.95Hz,1H),7.91-7.96(m,2H).[M+H] $C_{23}H_{19}FN_2O_5S$ についての計算値 455;実測値,455.
【０６３９】
化合物９１：（Ｓ）－５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール
【０６４０】

【化１４５】



【０６４１】

（Ｓ）－メチル　３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）ベンゾエート（化合物８９）は、メチル３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－ヒドロキシベンゾエートおよび（Ｒ）－１－メトキシプロパン－２－オールが使用された点を除き、化合物８２について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.33(d,J=6.32Hz,3H),3.43(s,3H),3.48-3.64(m,2H),3.92(s,3H),4.53-4.66(m,1H),5.16(s,2H),6.80(t,J=2.27Hz,1H),7.12(t,J=9.22Hz,1H),7.19(t,J=7.58Hz,1H),7.24-7.39(m,3H),7.48-7.55(m,1H).

【０６４２】

化合物８９（７．６ｇ）、１Ｎ　ＮａＯＨ（５０ｍＬ）、ＴＨＦ（５０ｍＬ）およびメタノール（５０ｍＬ）の混合物を、６０℃で１時間攪拌した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮し、（Ｓ）－３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）安息香酸（化合物９０）を無色結晶として得た。

^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.35(d,J=6.32Hz,3H),3.45(s,3H),3.50-3.66(m,2H),4.57-4.67(m,1H),5.17(s,2H),6.85(t,J=2.27Hz,1H),7.12(t,J=9.22Hz,1H),7.20(t,J=7.58Hz,1H),7.30-7.41(m,3H),7.49-7.56(m,1H).

【０６４３】

化合物９１は、化合物９０が使用された点を除き、化合物８８について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。化合物９１を無色結晶として得た。

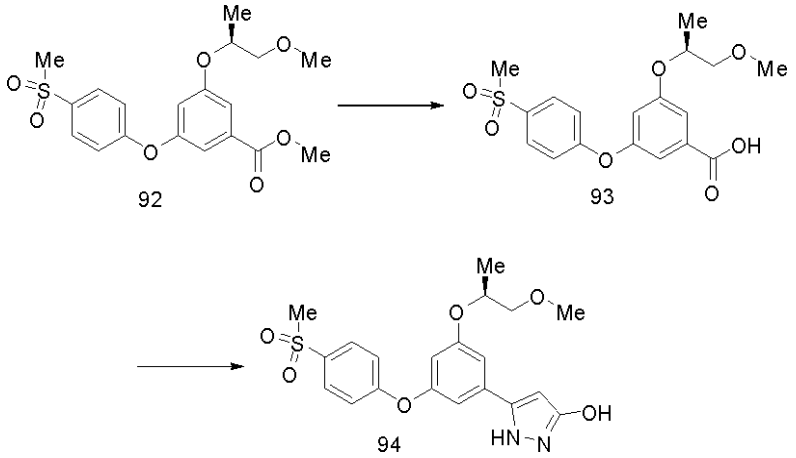
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ1.17-1.24(m,3H),3.29(s,3H),3.40-3.54(m,2H),4.68(br.s.,1H),5.16(s,2H),5.94(br.s.,1H),6.55(br.s.,1H),6.79-6.98(m,2H),7.14-7.35(m,2H),7.39-7.48(m,1H),7.54-7.63(m,1H),9.61(br.s.,1H),12.03(br.s.,1H).[M+H] $C_{20}H_{21}FN_2O_5$についての計算値 373;実測値,373.

【０６４４】

化合物９４：（Ｓ）－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【０６４５】

【化１４６】



【０６４６】

（Ｓ）－メチル　３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）ベンゾエート（化合物９２）は、メチル　３－ヒドロキシ－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）ベンゾエートおよび（Ｒ）－１－メトキシプロパン－２－オールが使用された点を除き、化合物８２について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.35(d,J=6.32Hz,3H),3.09(s,3H),3.43(s,3H),3.48-3.64(m,2H),3.92(s,3H),4.57-4.68(m,1H),6.85-6.90(m,1H),7.09-7.17(m,2H),7.32(d,J=1.26Hz,1H),7.48(d,J=1.26Hz,1H),7.85-7.95(m,2H).

【０６４７】

化合物９２（４．０ｇ）、１Ｎ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）およびメタノール（２０ｍＬ）の混合物を、６０℃で１５時間攪拌した。混合物を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮し、（Ｓ）－３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メトキシスルホニル）フェノキシ）安息香酸（化合物９３）を無色油状物として得た。

^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.35(d,J=6.32Hz,3H),3.09(s,3H),3.44(s,3H),3.50-3.69(m,2H),4.55-4.72(m,1H),6.92(t,J=2.15Hz,1H),7.10-7.21(m,2H),7.37(s,1H),7.53(s,1H),7.88-7.97(m,2H).

【０６４８】

化合物９３（２．８０ｇ）、ＣＤＩ（１．４４ｇ）およびＴＨＦ（１００ｍＬ）の混合物を２時間還流し、次いで室温まで冷却した。塩化マグネシウム（０．９９ｇ）およびマロン酸エチルカリウム塩（１．３８ｇ）を混合物に加えた。全体を１５時間還流した。１Ｎ　ＨＣｌを混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、真空下で濃縮した。残った結晶を、酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルで洗浄し、濾過により取り除いた。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_e上でヘキサン－酢酸エチル（２／１～１／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、無色油状物を得た。油状物、ヒドラジン一水和物（０．５２ｇ）およびエタノール（５０ｍＬ）の混合物を１５時間還流した。水および酢酸エチルを混合物に加えた。沈殿物を濾取し、化合物１９（１．９１ｇ）を無色結晶として得た。

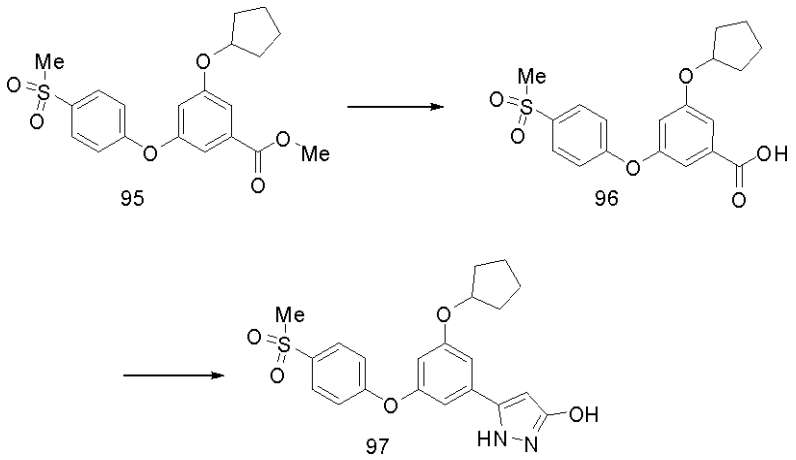
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ1.23(d,J=6.06Hz,3H),3.21(s,3H),3.29(s,3H),3.42-3.54(m,2H),4.71(m.,1H),6.00(br.s.,1H),6.69(br.s.,1H),7.05(s,1H),7.17(s,1H),7,19-7.26(m,2H),7.87-7.98(m,2H),9.65(br.s.,1H),12.09(br.s.,1H).[M+H] $C_{20}H_{22}FN_2O_6S$ についての計算値 419;実測値,419.

【０６４９】

化合物９７：５－（３－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【０６５０】

【化１４７】



【０６５１】

メチル　３－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）ベンゾエート（化合物９５）は、メチル　３－ヒドロキシ－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）ベンゾエートおよびシクロペンタノールが使用された点を除き、化合物８２について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。

^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.60-2.04(m,8H),3.09(s,3H),3.92(s,3H),4.77-4.86(m,1H),6.80(t,J=2.27Hz,1H),7.06-7.18(m,2H),7.25-7.30(m,1H),7.40-7.45(m,1H),7.86-7.97(m,2H).

【０６５２】

３－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）安息香酸（化合物９６）は、化合物９５が使用された点を除き、化合物９０について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。化合物９６を無色結晶として得た。

^{1}HNMR(400MHz,CHLOROFORM-d) δ1.57-2.03(m,8H),3.09(s,3H),4.79-4.87(m,1H),6.85(t,J=2.27Hz,1H),7.10-7.21(m,2H),7.35(dd,J=2.27,1.26Hz,1H),7.44-7.50(m,1H),7.84-8.00(m,2H).

【０６５３】

化合物９７は、化合物９６が使用された点を除き、化合物９４について記載した方法に類似した手法を用いて合成した。表題化合物を無色結晶として得た。

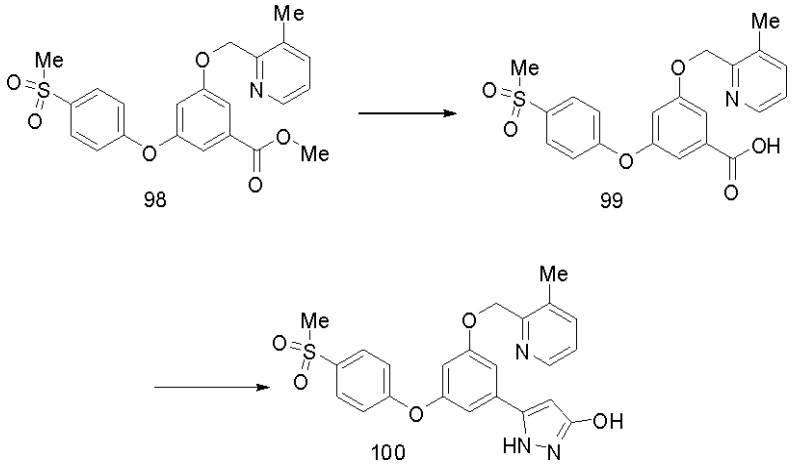
^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ1.52-2.01(m,8H),3.21(s,3H),4.84-4.93(m,1H),5.98(br.s.,1H),6.62(br.s.,1H),7.04(s,1H),7.12(s,1H),7.17-7.26(m,2H),7.89-7.95(m,2H),9.66(br.s.,1H),12.10(br.s.,1H).[M+H] $C_{21}H_{22}N_2O_5S$ についての計算値414;実測値,414.

【０６５４】

化合物１００：５－（３－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【０６５５】

【化１４８】



【０６５６】

メチル　３－ヒドロキシ－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）ベンゾエート（０．５０ｇ）、２－クロロメチル－３－メチルピリジン（０．２７ｇ）、炭酸カリウム（０．２２ｇ）、及びＤＭＦ（１０ｍＬ）の混合物を８０℃で１５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。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／１～１／９，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、メチル３－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）ベンゾエート（化合物９８）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 2.45 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 6.98 (t, J=2.40 Hz, 1 H), 7.06 - 7.15 (m, 2 H), 7.23 (dd, J=7.58, 4.80 Hz, 1 H), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.49 - 7.63 (m, 2 H), 7.87 - 7.99 (m, 2 H), 8.41 - 8.48 (m, 1 H).

【０６５７】

化合物９８（０．６７ｇ）、１Ｎ　ＮａＯＨ（５ｍＬ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）、及びメタノール（５ｍＬ）の混合物を１５時間還流した。混合物に１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を加えた。沈殿を濾取し、３－（（３－メチルピリジン－２－イル）メトキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）安息香酸（化合物９９）を無色結晶（０．５２ｇ）として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 5.28 (s, 2 H), 7.11 - 7.17 (m, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 (dd, J=7.58, 4.80 Hz, 1 H), 7.42 - 7.45 (m, 1 H), 7.66 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.86 - 7.98 (m, 2 H), 8.37 (d, J=3.79 Hz, 1 H), 13.28 (br. s., 1 H).

【０６５８】

化合物９９が使用された点を除き、化合物９４について記載した方法に類似した手法を用いて化合物１００を合成した。化合物１００は無色結晶として得た。

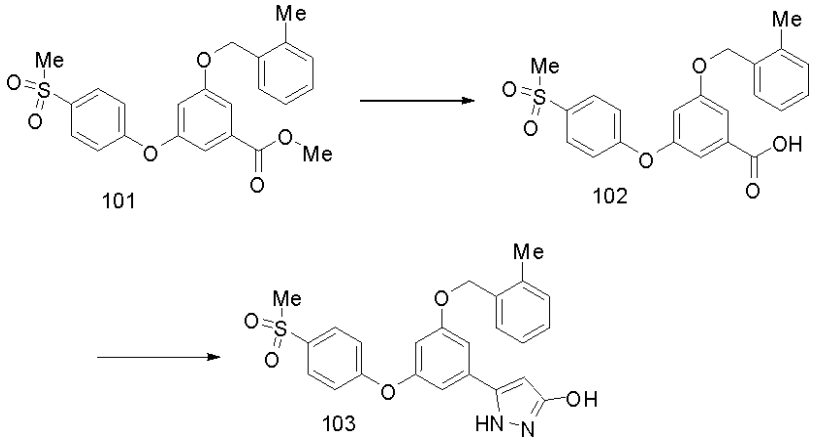
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 5.99 (br. s., 1 H), 6.80 (br. s., 1 H), 7.09 (br. s., 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.32 (dd, J=7.58, 4.80 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.84 - 8.01 (m, 2 H), 8.38 (d, J=3.54 Hz, 1 H), 9.66 (br. s., 1 H), 12.11 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{23}H_{21}N_3O_5S$の計算値 452;実測値 452.

【０６５９】

化合物１０３：５－（３－（２－メチルベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【０６６０】

【化１４９】



【０６６１】

２－メチルベンジルブロミドが使用された点を除き、化合物９８について記載した方法に類似した手法を用いてメチル　３－（２メチルベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）ベンゾエート（化合物１０１）を合成した。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 2.40 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 5.10 (s, 2 H), 6.91 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 7.19 - 7.46 (m, 5 H), 7.57 (s, 1 H), 7.85 - 7.98 (m, 2 H).

【０６６２】

化合物１０１が使用された点を除き、化合物９０について記載した方法に類似した手法を用いて３－（２－メチルベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）安息香酸（化合物１０２）を合成した。化合物１０２は無色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 2.41 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 5.12 (s, 2 H), 6.96 (t, J=2.27 Hz, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H), 7.20 - 7.45 (m, 5 H), 7.61 (s, 1 H), 7.86 - 8.05 (m, 2 H)

【０６６３】

化合物１０２が使用された点を除き、化合物９４について記載した方法に類似した手法を用いて化合物１０３を合成した。化合物１０３は淡黄色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.34 (s, 3 H), 3.21 (s, 3 H), 5.15 (s, 2 H), 5.99 (br. s., 1 H), 6.81 (br. s., 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.16 - 7.36 (m, 6 H), 7.43 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 2 H), 9.67 (br. s., 1 H), 12.14 (br. s., 1 H).

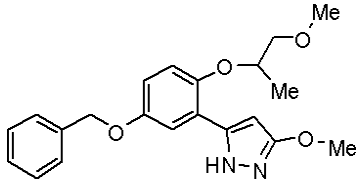
[M+H] $C_{24}H_{22}FN_2O_5S$についての計算値 451;実測値 451.

【０６６４】

化合物１０４：５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール

【０６６５】

【化１５０】



【０６６６】

化合物８４（１．０ｇ）、メタノール（０．２７ｇ）、トリブチルホスフィン（１．１３ｇ）、及びトルエン（１００ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（１．４１ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（９／１～１／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーに

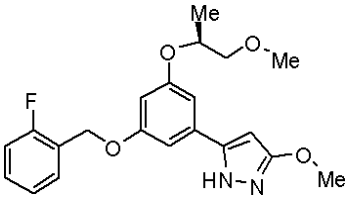
より分離して、無色結晶（３．２０ｇ）として表題化合物１０４を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.39 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.56 - 3.71 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.50 - 4.63 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 6.86 - 6.91 (m, 1 H), 6.95 - 6.99 (m, 1 H), 7.19 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.32 - 7.50 (m, 5 H), 11.13 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{21}H_{24}N_2O_4$についての計算値 369;実測値 369.

【０６６７】

化合物１０５：（Ｓ）－５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール

【０６６８】

【化１５１】



【０６６９】

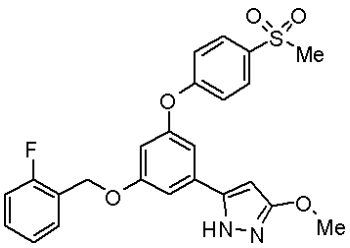
化合物９１が使用された点を除き、化合物１０４について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。表題化合物は無色油状物として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.33 (d, J=6.06 Hz, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.47 - 3.65 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.48 - 4.70 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 6.58 - 6.63 (m, 1 H), 6.75 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 7.12 (t, J=9.22 Hz, 1 H), 7.19 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 7.30 - 7.43 (m, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H). [M+H] $C_{21}H_{23}FN_2O_4$についての計算値 387;実測値 387.

【０６７０】

化合物１０６：５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール

【０６７１】

【化１５２】



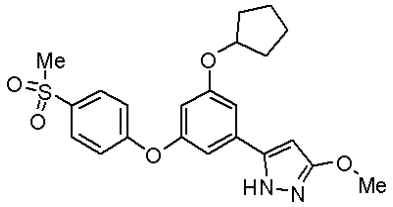
【０６７２】

化合物８８（０．８０ｇ）、メタノール（０．１２ｇ）、トリブチルホスフィン（０．７３ｇ）、及び１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．９１ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（３／１～１／９，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、無色結晶（３．２０ｇ）として表題化合物１０６を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.21 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 6.29 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.13 - 7.38 (m, 6 H), 7.41 - 7.49 (m, 1 H), 7.53 - 7.66 (m, 1 H), 7.91 - 8.00 (m, 2 H), 12.40 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{24}H_{21}FN_2O_5S$についての計算値 469;実測値 469.

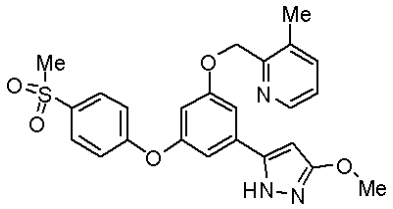
【０６７３】

化合物１０７：５－（３－（シクロペンチルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール

【０６７４】
【化１５３】

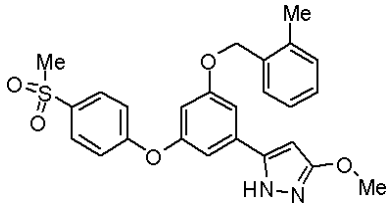


【０６７５】
化合物９７（０．１８ｇ）、メタノール（０．０２ｇ）、トリブチルホスフィン（０．１７ｇ）、及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．２１ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／２～１／９，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、無色油状物（６０ｍｇ）として表題化合物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.57 - 2.02 (m, 8 H), 3.08 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 4.68 - 4.82 (m, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 6.58 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 6.81 - 6.86 (m, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.86 - 7.94 (m, 2 H). [M+H] $C_{22}H_{24}N_2O_5S$についての計算値 429;実測値 429.
【０６７６】
化合物１０８：２－（（３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェノキシ）メチル）－３－メチルピリジン
【０６７７】
【化１５４】



【０６７８】
化合物１００（０．２４ｇ）、メタノール（０．０２６ｇ）、トリブチルホスフィン（０．２１ｇ）、及び１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．２７ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／４～５／９５，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離して、無色結晶（１００ｍｇ）として表題化合物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 2.45 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 5.26 (s, 2 H), 5.94 (s, 1 H), 6.71 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.23 (dd, J=7.58, 4.80 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 2 H), 8.39 - 8.46 (m, 1 H). [M+H] $C_{24}H_{23}N_3O_5S$についての計算値 466;実測値 466.
【０６７９】
化合物１０９：３－メトキシ－５－（３－（２－メチルベンジルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール
【０６８０】

【化１５５】



【０６８１】

化合物１０３が使用された点を除き、化合物１０８について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。表題化合物は無色油状物として得た。

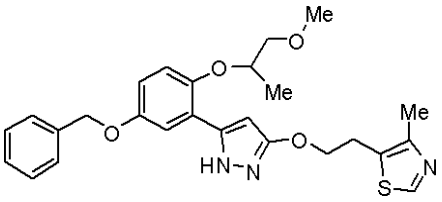
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 2.39 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 5.07 (s, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 6.69 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 7.19 - 7.34 (m, 5 H), 7.39 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 2 H), 9.26 - 9.89 (m, 1 H). [M+H] $C_{25}H_{24}N_2O_5S$ についての計算値 465;実測値 465.

【０６８２】

化合物１１０：５－（２－（５－（５－（ベンジルオキシ）－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール

【０６８３】

【化１５６】



【０６８４】

化合物８４（０．１０ｇ）、２－（４－メチルチアゾール－５－イル）エタノール（０．０６ｇ）、トリブチルホスフィン（０．１１ｇ）、及びトルエン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．１４ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／１～１／５，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより精製し、次いでＨＰＬＣで精製し、無色油状物（０．０４ｇ）として表題化合物を得た。

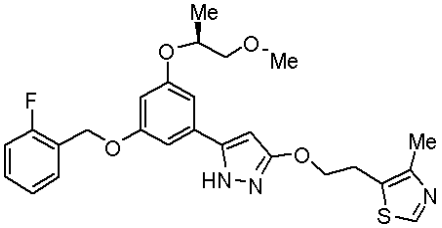
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.39 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 3.28 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.56 - 3.70 (m, 2 H), 4.39 (t, J=6.69 Hz, 2 H), 4.49 - 4.63 (m, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 6.86 - 6.92 (m, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 1 H), 7.18 (d, J=2.78 Hz, 1 H), 7.32 - 7.49 (m, 5 H), 8.61 (s, 1 H), 11.20 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{26}H_{29}N_3O_4S$についての計算値 480;実測値 480.

【０６８５】

化合物１１１：（Ｓ）－５－（２－（５－（３－（２－フルオロベンジルオキシ）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール

【０６８６】

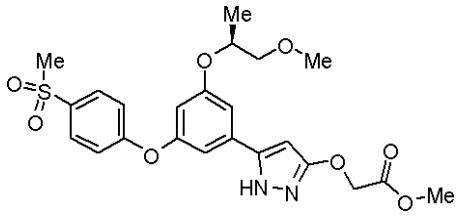
【化１５７】



【０６８７】
化合物９１（０．１０ｇ）、２－（４－メチルチアゾール－５－イル）エタノール（０．０４６ｇ）、トリブチルホスフィン（０．１１ｇ）、及びトルエン（５ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．１４ｇ）を加えた。全体を７０℃で５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（４／１～１／２，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより精製し、結晶を得た。結晶を酢酸エチル－ヘキサンから再結晶し、無色プリズム（０．０９ｇ）として表題化合物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.33 (d, J=6.06 Hz, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.27 (t, J=6.44 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.47 - 3.66 (m, 2 H), 4.38 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 4.54 - 4.65 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.95 (s, 1 H), 6.56 - 6.64 (m, 1 H), 6.69 - 6.80 (m, 2 H), 7.07 - 7.24 (m, 2 H), 7.26 - 7.43 (m, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 9.30 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{26}H_{28}FN_3O_4S$についての計算値 498; 実測値 498.

【０６８８】
化合物１１２：（Ｓ）－メチル　２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）アセテート

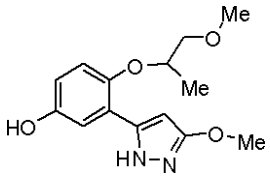
【０６８９】
【化１５８】



【０６９０】
化合物９４（０．３０ｇ）、グリコール酸メチル、トリブチルホスフィン（０．２８ｇ）、及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物に８０℃でＡＤＤＰ（０．３５ｇ）を加えた。全体を８０℃で３時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／１～１／５，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物（０．１３ｇ）として表題化合物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.34 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.49 - 3.65 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.52 - 4.63 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 6.02 (s, 1 H), 6.65 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 6.77 - 6.82 (m, 1 H), 6.94 - 6.98 (m, 1 H), 7.11 - 7.20 (m, 2 H), 7.84 - 7.95 (m, 2 H). [M+H] $C_{23}H_{26}N_2O_8S$についての計算値 491;実測値 491.

【０６９１】
化合物１１３：３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノール

【０６９２】
【化１５９】



【０６９３】
化合物１０４（１．６０ｇ）、１０％Ｐｄ－Ｃ（乾燥、３００ｍｇ）及びメタノール（

２０ｍＬ）の混合物を大気圧下で水素添加した。触媒は濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$上でヘキサン－酢酸エチル（３／２～１／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、無色油状物（０．９５ｇ）として表題化合物を得た。

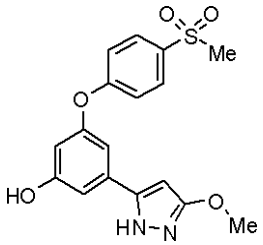
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.36 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.55 - 3.69 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.48 - 4.60 (m, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 6.81 (dd, J=8.84, 3.03 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=2.78 Hz, 1 H). [M+H] $C_{14}H_{18}N_2O_4$についての計算値 279;実測値 279.

【０６９４】

化合物１１４：３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェノール

【０６９５】

【化１６０】



【０６９６】

化合物１０６（０．１２ｇ）、１０％　Ｐｄ－Ｃ（乾燥、１００ｍｇ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）の混合物を大気圧下で水素添加した。触媒は濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$上でヘキサン－酢酸エチル（１／１～１／４，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、無色結晶（０．０５ｇ）として表題化合物を得た。

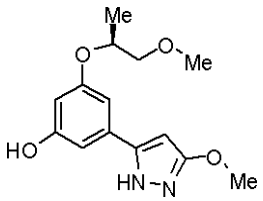
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.21 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.14 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.98 (d, J=5.56 Hz, 2 H), 7.11 - 7.31 (m, 2 H), 7.81 - 7.96 (m, 2 H), 10.00 (s, 1 H), 12.34 (d, J=1.26 Hz, 1 H). [M+H] $C_{17}H_{16}N_2O_5S$についての計算値 3615;実測値 361.

【０６９７】

化合物１１５：（Ｓ）－３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノール

【０６９８】

【化１６１】



【０６９９】

化合物１０５（０．７３ｇ）、１０％　Ｐｄ－Ｃ（乾燥、２００ｍｇ）及びメタノール（５０ｍＬ）の混合物を大気圧下で水素添加した。触媒は濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$上でヘキサン－酢酸エチル（１／１～１／４，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、無色油状物（０．４５ｇ）として表題化合物を得た。

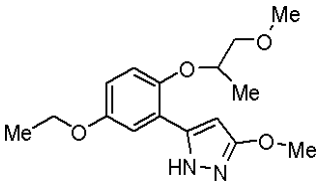
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.27 - 1.29 (m, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.44 - 3.66 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.45 - 4.60 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H). [M+H] $C_{14}H_{18}N_2O_4$についての計算値 279;実測値 279.

【０７００】

化合物１１６：５－（５－エトキシ－２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール

【０７０１】

【化１６２】



【０７０２】

化合物１１３（０．１５ｇ）、エタノール（０．０７５ｇ）、トリブチルホスフィン（０．１６ｇ）、及びトルエン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．２０ｇ）を加えた。全体を７０℃で１時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（９／１～１／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、無色油状物（０．１１ｇ）として表題化合物を得た。

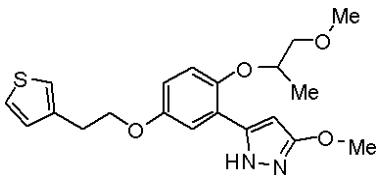
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.37 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 1.43 (t, J=6.95 Hz, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 3.55 - 3.68 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.99 - 4.08 (m, 2 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 6.81 (dd, J=8.84, 3.03 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=3.03 Hz, 1 H). [M+H] $C_{16}H_{22}N_2O_4$についての計算値 307; 実測値 307.

【０７０３】

化合物１１７：３－メトキシ－５－（２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０７０４】

【化１６３】



【０７０５】

化合物１１３（０．２２ｇ）、２－（チオフェン－３－イル）エタノール（０．１０ｇ）、トリブチルホスフィン（０．２４ｇ）、及びトルエン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．３０ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（２／１～１／２，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィー、次いでＨＰＬＣにより精製し、無色油状物（０．１５ｇ）として表題化合物を得た。

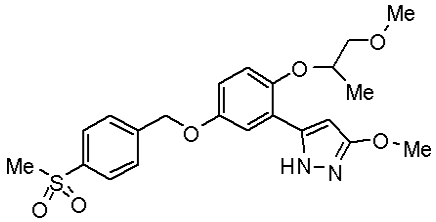
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.38 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.15 (t, J=6.82 Hz, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.57 - 3.69 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.19 (t, J=6.82 Hz, 2 H), 4.49 - 4.64 (m, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 6.82 (dd, J=8.84, 3.03 Hz, 1 H), 6.97 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.04 - 7.15 (m, 3 H), 7.31 (dd, J=5.05, 3.03 Hz, 1 H), 11.13 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{20}H_{24}N_2O_4S$についての計算値 389;実測値 389.

【０７０６】

化合物１１８：３－メトキシ－５－（２－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）ベンジルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０７０７】

【化１６４】



【０７０８】

化合物１１３（０．１５ｇ）、（４－（メチルスルホニル）フェニル）メタノール（０．１０ｇ）、トリブチルホスフィン（０．１６ｇ）、及びトルエン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．２０ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／１～１／４，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物（０．０５ｇ）として表題化合物を得た。

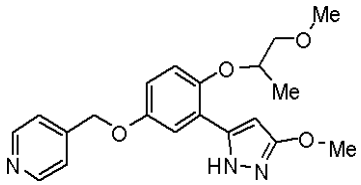
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.39 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.56 - 3.71 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.53 - 4.65 (m, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 6.87 (dd, J=8.97, 2.91 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.65 - 7.71 (m, 2 H), 7.97 - 8.02 (m, 2 H), 11.15 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{22}H_{26}N_2O_6S$についての計算値 447;実測値 447.

【０７０９】

化合物１１９：４－（（３－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－４－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）フェノキシ）メチル）ピリジン

【０７１０】

【化１６５】



【０７１１】

化合物１１３（０．１５ｇ）、ピリジン－４－イルメタノール（０．０６ｇ）、トリブチルホスフィン（０．１６ｇ）、及びトルエン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．２０ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／４～１／９，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィー、次いでＨＰＬＣにより精製し、無色油状物（０．０６ｇ）として表題化合物を得た。

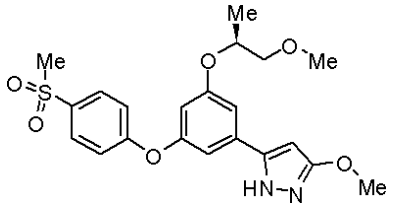
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.39 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.57 - 3.70 (m, 2 H), 3.94 - 3.97 (m, 3 H), 4.55 - 4.66 (m, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 6.86 (dd, J=8.84, 3.03 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=3.03 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=5.31 Hz, 2 H), 8.59 - 8.76 (m, 2 H), 11.14 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{20}H_{23}N_3O_4$についての計算値 370;実測値 370.

【０７１２】

化合物１２０：（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０７１３】

【化１６６】



【０７１４】

化合物１１４（０．０９ｇ）、（Ｒ）－１－メトキシプロパン－２－オール（０．０２３ｇ）、トリブチルホスフィン（０．１０ｇ）、及び１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．１３ｇ）を加えた。全体を７０℃で２時間攪拌し、次いで混合物にトリブチルホスフィン（０．１０ｇ）及びＡＤＤＰ（０．１３ｇ）を加えた。全体を７０℃でさらに４時間攪拌した。全体を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（２／１～１／３，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィー、次いでＨＰＬＣにより精製し、無色油状物（０．０３ｇ）として表題化合物を得た。

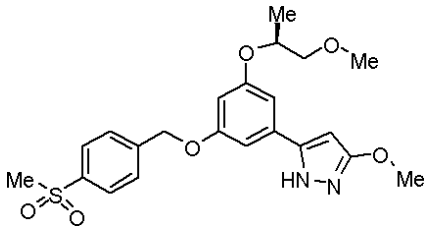
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.34 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.41 - 3.44 (m, 3 H), 3.48 - 3.64 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.52 - 4.65 (m, 1 H), 5.95 (br. s., 1 H), 6.65 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 6.86 (t, J=1.77 Hz, 1 H), 6.99 - 7.03 (m, 1 H), 7.10 - 7.19 (m, 2 H), 7.88 - 7.96 (m, 2 H). [M+H] $C_{21}H_{24}N_2O_6S$についての計算値 433;実測値 433.

【０７１５】

化合物１２１：（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）ベンジルオキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０７１６】

【化１６７】



【０７１７】

化合物１１５（０．０８ｇ）、（４－（メチルスルホニル）フェニル）メタノール（０．０５５ｇ）、トリブチルホスフィン（０．０９ｇ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びトルエン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．１１ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／２～１／４，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィー、次いでＨＰＬＣにより精製し、無色油状物（０．０３ｇ）として表題化合物を得た。

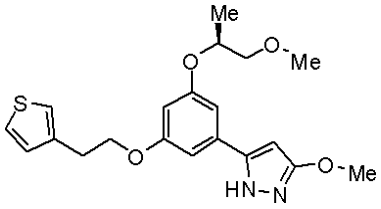
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.34 (d, J=6.06 Hz, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 3.48 - 3.66 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.53 - 4.65 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 5.95 (br. s., 1 H), 6.58 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 6.76 - 6.78 (m, 2 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.97 - 8.02 (m, 2 H). [M+H] $C_{22}H_{26}N_2O_6S$についての計算値 447;実測値 447.

【０７１８】

化合物１２２：（Ｓ）－３－メトキシ－５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール

【０７１９】

【化１６８】



【０７２０】

化合物１１５（０．０８ｇ）、２－（チオフェン－３－イル）エタノール（０．０４５ｇ）、トリブチルホスフィン（０．０８ｇ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）及びトルエン（１０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．１０ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（２／１～１／４，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィー、次いでＨＰＬＣにより精製し、無色油状物（０．０２５ｇ）として表題化合物を得た。

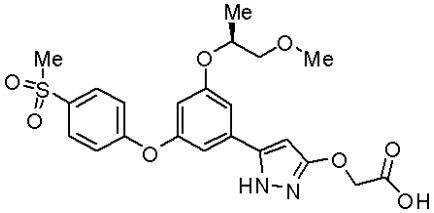
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.34 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.15 (t, J=6.69 Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.20 (t, J=6.82 Hz, 2 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H), 5.94 (br. s., 1 H), 6.52 (t, J=2.27 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 6.73 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=4.80, 1.26 Hz, 1 H), 7.10 - 7.13 (m, 1 H), 7.31 (dd, J=4.93, 2.91 Hz, 1 H). [M+H] $C_{20}H_{24}N_2O_4S$についての計算値 389; 実測値 389.

【０７２１】

化合物１２３：（Ｓ）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸

【０７２２】

【化１６９】



【０７２３】

化合物１１２（０．２７ｇ）、１Ｎ　ＮａＯＨ（２ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）、及びメタノール（２ｍＬ）の混合物を５０℃、３時間攪拌した。混合物に１Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）および水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、そして真空下で濃縮して、表題化合物を無色油状物として得た。

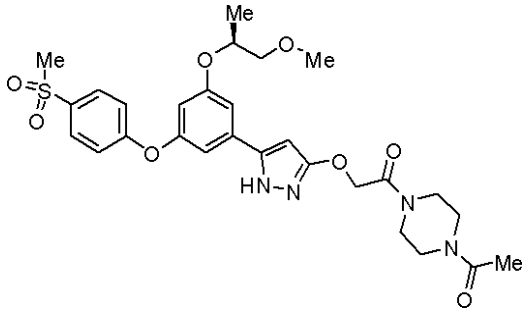
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.32 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.48 - 3.64 (m, 2 H), 4.53 - 4.62 (m, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 6.64 (t, J=2.15 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 7.88 - 7.97 (m, 2 H). [M+H] $C_{22}H_{24}N_2O_8S$についての計算値 477;実測値 477.

【０７２４】

化合物１２４：（Ｓ）－１－（４－アセチルピペラジン－１－イル）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エタノン

【０７２５】

【化１７０】



【０７２６】

化合物１２３（６０ｍｇ）、１－（ピペラジン－１－イル）エタノン（２０ｍｇ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（３３ｍｇ）、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２３ｍｇ）、及びＤＭＦ（５ｍＬ）の混合物を室温で１５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１ＮＨＣｌ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液及び食塩水で順次洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣにより精製し、無色アモルファス固体（５０ｍｇ）として表題化合物を得た。

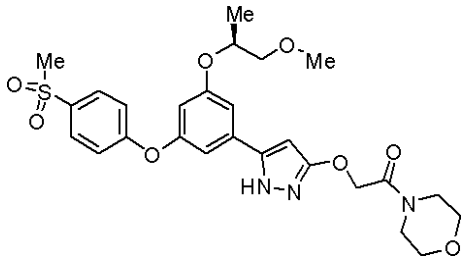
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.34 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.46 - 3.74 (m, 10 H), 4.52 - 4.63 (m, 1 H), 4.92 (br. s., 2 H), 6.02 (br. s., 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 2 H), 7.85 - 7.96 (m, 2 H). [M+H] $C_{28}H_{34}N_4O_8S$についての計算値 587;実測値 587.

【０７２７】

化合物１２５：（Ｓ）－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－モルホリノエタノン

【０７２８】

【化１７１】



【０７２９】

化合物１２３（６０ｍｇ）、モルホリン（１４ｍｇ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（３３ｍｇ）、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２３ｍｇ）、及びＤＭＦ（５ｍＬ）の混合物を室温で２．５日間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣにより精製し、無色油状物（４０ｍｇ）として表題化合物を得た。

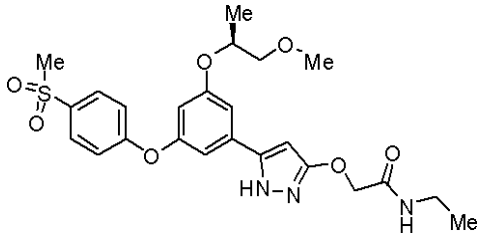
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.33 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.42 (s, 3 H), 3.48 - 3.78 (m, 10 H), 4.52 - 4.63 (m, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 2 H), 7.85 - 7.96 (m, 2 H).

[M+H] $C_{26}H_{31}N_3O_8S$についての計算値 546;実測値 546.

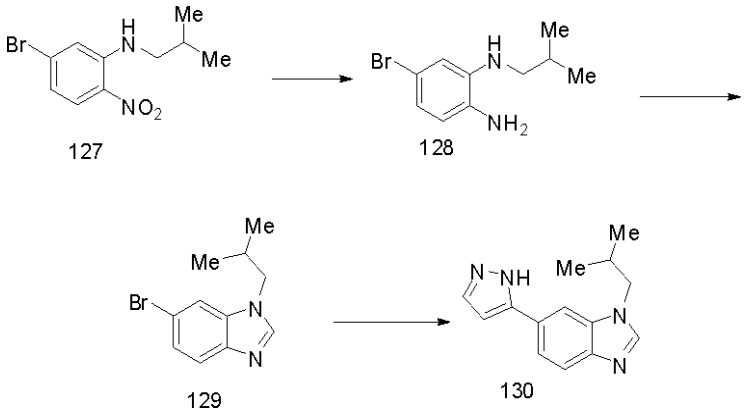
【０７３０】

化合物１２６：（Ｓ）－Ｎ－エチル－２－（５－（３－（１－メトキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（メチルスルホニル）フェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）アセトアミド

【０７３１】
【化１７２】



【０７３２】
化合物１２３（６０ｍｇ）、エチルアミン塩酸塩（１６ｍｇ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（３３ｍｇ）、Ｎ－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２３　ｍｇ）、トリエチルアミン（２０ｍｇ）、及びＤＭＦ　（５ｍＬ）の混合物を室温で２．５日間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣにより精製し、無色油状物（４０ｍｇ）として表題化合物を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.20 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.35 (d, J=6.32 Hz, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.34 - 3.48 (m, 5 H), 3.48 - 3.66 (m, 2 H), 4.54 - 4.65 (m, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 6.01 (br. s., 1 H), 6.57 (br. s., 1 H), 6.67 (t, J=2.02 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 7.09 - 7.21 (m, 2 H), 7.88 - 7.98 (m, 2 H). [M+H] $C_{24}H_{29}N_3O_7S$についての計算値 504;実測値 504.
【０７３３】
化合物１３０：１－イソブチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール
【０７３４】
【化１７３】



【０７３５】
４－ブロモ－２－フルオロ－１－ニトロベンゼン（１．０ｇ）、トリエチルアミン（０．５ｍＬ）、２－メチルプロパン－１－アミン（０．５ｍＬ）及びＤＭＡ（５ｍＬ）の混合物を８０℃で３０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。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１００／０～４／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、５－ブロモ－Ｎ－イソブチル－２－ニトロアニリン（化合物１２７；１．１６ｇ）を黄色結晶として得た。
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.08 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 1.92 - 2.12 (m, 1 H), 3.04 - 3.15 (m, 2 H), 6.76 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.18 (br. s., 1 H).
【０７３６】
化合物１２７が使用された点を除き、化合物１３２について記載した方法に類似した手法を用いて５－ブロモ－Ｎ１－イソブチルベンゼン－１，２－ジアミン（化合物１２８）を合成した。化合物１２８は茶色油状物として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.03 - 1.05 (m, 6 H), 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 2.91 (d, J=6.57 Hz, 2 H), 3.13 - 3.52 (m, 3 H), 6.55 - 6.62 (m, 1 H), 6.72 - 6.80 (m, 2 H).

【０７３７】

化合物１２８（９３０ｍｇ）、及び９９％ギ酸（１０ｍＬ）の混合物を１５時間還流した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で希釈し、結果生じた物質を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$上でヘキサン－酢酸エチル（２／１～１／９，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、６－ブロモ－１－イソブチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物１２９；８５０ｍｇ）を茶色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.98 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.14 - 2.34 (m, 1 H), 3.95 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 7.40 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H).

【０７３８】

化合物１２９（９０ｍｇ）、１Ｈ－ピラゾール－５－イルボロン酸（６０ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４２ｍｇ）、２Ｍ　Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$（０．１ｍＬ）、エタノール（０．２ｍＬ）及びトルエン（０．８ｍＬ）の混合物にマイクロ波を（１７０℃、２０分）照射した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をＨＰＬＣにより精製し、無色油状物（１０ｍｇ）として表題化合物を得た。

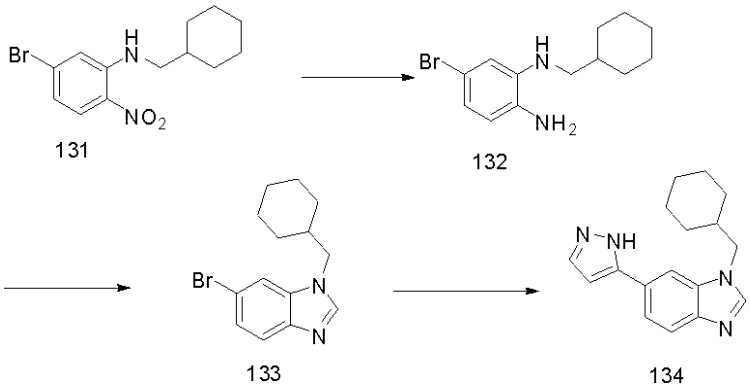
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.99 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.16 - 2.40 (m, 1 H), 4.01 (dd, J=7.20, 5.94 Hz, 2 H), 6.73 (br. s., 1 H), 7.29 - 7.48 (m, 3 H), 7.70 (d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.79 - 7.93 (m, 2 H). [M+H] $C_{14}H_{16}N_4$についての計算値 241; 実測値 241.

【０７３９】

化合物１３４：１－（シクロヘキシルメチル）－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０７４０】

【化１７４】



【０７４１】

シクロヘキシルメタンアミンが使用された点を除き、化合物１２７について記載した方法に類似した手法を用いて５－ブロモ－Ｎ－（シクロヘキシルメチル）－２－ニトロアニリン（化合物１３１）を合成した。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.94 - 1.40 (m, 5 H), 1.63 - 1.95 (m, 6 H), 3.06 - 3.16 (m, 2 H), 6.75 (dd, J=9.09, 2.02 Hz, 1 H), 7.02 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=9.09 Hz, 1 H), 8.17 (br. s., 1 H).

【０７４２】

化合物１３１（１．２０ｇ）、鉄（粉末、１．０６ｇ）、塩化カルシウム（４２ｍｇ）及び８０％水性エタノール（８０ｍＬ）の混合物を４時間還流し、次いで鉄（粉末、１．０６ｇ）及び塩化カルシウム（４２ｍｇ）を混合物に加えた。全体を１５時間還流した。

混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１０／１～２／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、茶色油状物（７００ｍｇ）として５－ブロモ－Ｎ１－（シクロヘキシルメチル）ベンゼン－１，２－ジアミン（化合物１３２）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.94 - 1.38 (m, 5 H), 1.49 - 1.97 (m, 6 H), 2.93 (d, J=6.82 Hz, 2 H), 2.98 - 3.70 (m, 3 H), 6.59 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.67 - 6.79 (m, 2 H)

【０７４３】

化合物１３２が使用された点を除き、化合物１２９について記載した方法に類似した手法を用いて６－ブロモ－１－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール（化合物１３３）を合成した。化合物１３３は茶色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.91 - 1.33 (m, 5 H), 1.59 - 1.96 (m, 6 H), 3.97 (d, J=7.07 Hz, 2 H), 7.39 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H).

【０７４４】

化合物１３３が使用された点を除き、化合物１３０について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。表題化合物は無色油状物として得た。

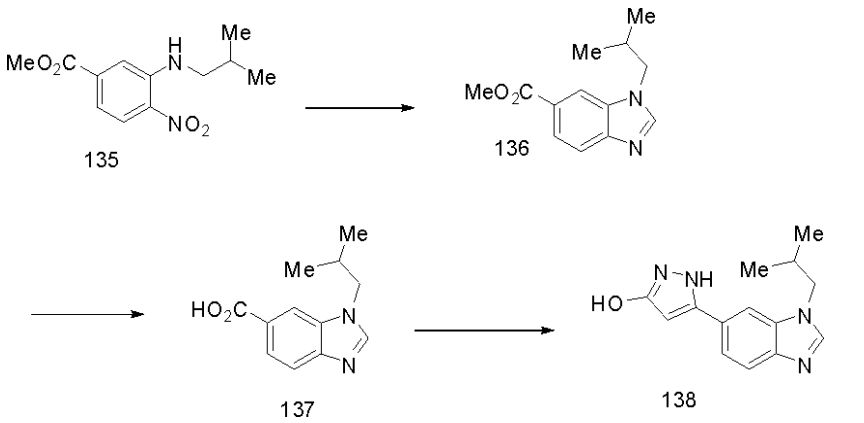
^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.74 - 1.24 (m, 5 H), 1.51 - 1.99 (m, 6 H), 3.95 (d, J=7.07 Hz, 2 H), 6.71 (br. s., 1 H), 7.61 - 7.98 (m, 5 H). [M+H] $C_{17}H_{20}N_4$についての計算値 281;実測値 281.

【０７４５】

化合物１３８：５－（１－イソブチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【０７４６】

【化１７５】



【０７４７】

メチル　３－フルオロ－４－ニトロベンゾエート（２．０ｇ）、トリエチルアミン（１．５５ｍＬ）、２－メチルプロパン－１－アミン（１．１ｍＬ）及びＤＭＡ（１０ｍＬ）の混合物を８０℃で３日間攪拌した。混合物に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（９／１～４／１，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、メチル　３－（イソブチルアミノ）－４－ニトロベンゾエート（化合物１３５；１．１６ｇ）を橙色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.09 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 1.96 - 2.12 (m, 1 H), 3.17 - 3.25 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 7.23 (d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H), 8.24 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

【０７４８】

ギ酸（９９％，５０ｍＬ）を室温で化合物１３５（１．８７ｇ）、１０％　Ｐｄ－Ｃ（

３００ｍｇ）及びメタノール（１０ｍＬ）の混合物に加えた。全体を１５時間還流した。濾過によって触媒を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で希釈し、結果生じた物質を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をＳｉＯ$_2$上でヘキサン－酢酸エチル（１／２～１／４，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィーにより分離し、メチル　１－イソブチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－カルボキシレート（化合物１３６；１．６５ｇ）を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 0.99 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.21 - 2.35 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.04 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 7.83 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.97 - 8.03 (m, 2 H), 8.16 (s, 1 H).

【０７４９】

化合物１３６（１．６５ｇ）、１Ｎ　ＮａＯＨ（１５ｍＬ）、ＴＨＦ（１５ｍＬ）、及びメタノール（１５ｍＬ）の混合物を６０℃で３時間攪拌した。混合物に１Ｎ　ＨＣｌ（１５ｍＬ）を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥し、そして真空下で濃縮して１－イソブチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－カルボン酸（化合物１３７；１．５０ｇ）を無色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.02 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.22 - 2.43 (m, 1 H), 4.09 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 7.94 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.05 - 8.20 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H).

【０７５０】

化合物１３７が使用された点を除き、化合物８４について記載した方法に類似した手法を用いて化合物１３８を合成した。化合物１３８は淡桃色結晶として得た。

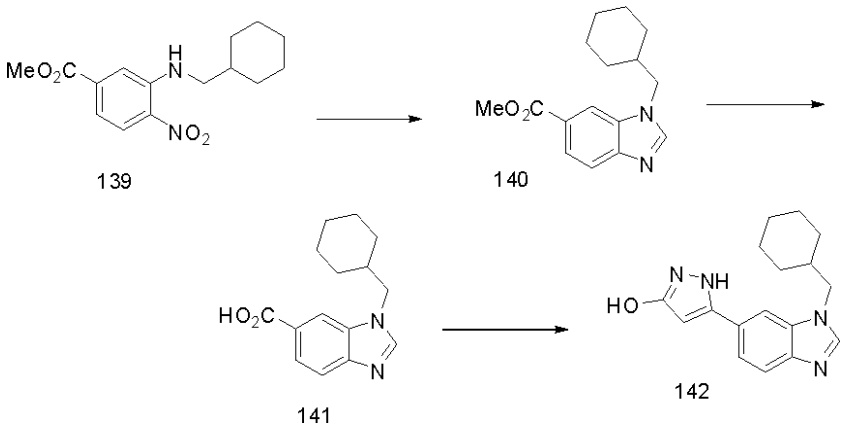
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 0.88 (d, J=6.57 Hz, 6 H), 2.09 - 2.31 (m, 1 H), 4.07 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 5.96 (br. s., 1 H), 7.52 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 9.63 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{14}H_{16}N_4O$についての計算値 257;実測値 257.

【０７５１】

化合物１４２：５－（１－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－ｙｌ）－１Ｈ－ピラゾール－３－オール

【０７５２】

【化１７６】



【０７５３】

シクロヘキシルメタンアミンが使用された点を除き、化合物１３５について記載した方法に類似した手法を用いてメチル　３－（シクロヘキシルメチルアミノ）－４－ニトロベンゾエート（化合物１３９）を合成した。化合物１３９は橙色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.00 - 1.40 (m, 5 H), 1.65 - 1.94 (m, 6 H), 3.20 - 3.25 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 7.22 (dd, J=8.84, 1.77 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H), 8.23 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

【０７５４】

化合物１３９が使用された点を除き、化合物１３６について記載した方法に類似した手法を用いてメチル　１－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－カルボキシレート（化合物１４０）を合成した。化合物１４０は橙色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 1.00 - 1.40 (m, 5 H), 1.65 - 1.94 (m, 6 H), 3.20 - 3.25 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 7.22 (dd, J=8.84, 1.77 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 8.13 (br. s., 1 H), 8.23 (d, J=8.84 Hz, 1 H).

【０７５５】

化合物１４０が使用された点を除き、化合物１３７について記載した方法に類似した手法を用いて１－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－６－カルボン酸（化合物１４１）を合成した。化合物１４１は無色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 0.92 - 1.24 (m, 5 H), 1.44 - 1.90 (m, 6 H), 4.18 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 7.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 12.86 (br. s., 1 H).

【０７５６】

化合物１４１が使用された点を除き、化合物８４について記載した方法に類似した手法を用いて化合物１４２を合成した。化合物１４２は無色結晶として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d) δ 0.89 - 1.26 (m, 5 H), 1.46 - 1.98 (m, 6 H), 4.10 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 5.96 (br. s., 1 H), 7.51 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 9.61 (br. s., 1 H), 12.04 (br. s., 1 H).

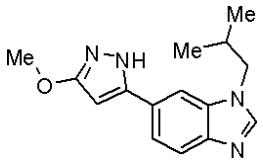
[M+H] $C_{17}H_{20}N_4O$についての計算値 297;実測値 297.

【０７５７】

化合物１４３：１－イソブチル－６－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０７５８】

【化１７７】



【０７５９】

化合物１３８（０．２０ｇ）、メタノール（５０ｍｇ）、トリブチルホスフィン（０．３２ｇ）、及び１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）の混合物に７０℃でＡＤＤＰ（０．３９ｇ）を加えた。全体を７０℃で１５時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。混合物にイソプルピルエーテルを加え、濾過によって不溶物を除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をSiO_2上でヘキサン－酢酸エチル（１／５～１／９，ｖ／ｖ）を用いたクロマトグラフィー、次いでＨＰＬＣにより精製し、無色結晶（２０ｍｇ）として表題化合物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 (d, J=6.82 Hz, 6 H), 2.12 - 2.31 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.08 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 7.55 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 12.33 (br. s., 1 H).

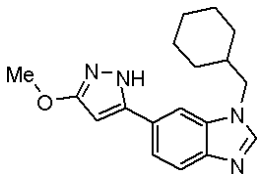
[M+H] $C_{15}H_{18}N_4O$についての計算値 271;実測値 271.

【０７６０】

化合物１４４：１－（シクロヘキシルメチル）－６－（３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

【０７６１】

【化１７８】



【０７６２】

化合物１４２が使用された点を除き、化合物１４３について記載した方法に類似した手法を用いて表題化合物を合成した。表題化合物は無色結晶として得た。

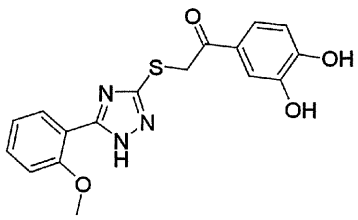
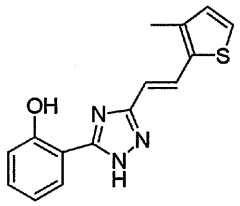
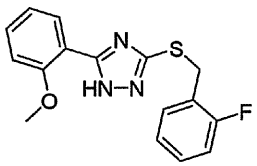
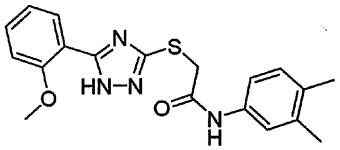
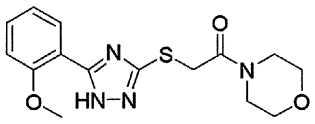
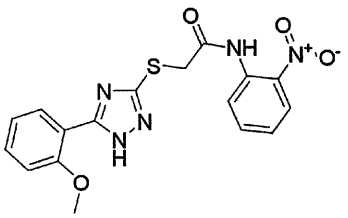
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 - 1.32 (m, 5 H), 1.44 - 1.73 (m, 5 H), 1.75 - 1.97 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 4.10 (d, J=7.33 Hz, 2 H), 6.22 (s, 1 H), 7.54 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 12.33 (br. s., 1 H). [M+H] $C_{18}H_{22}N_4O$についての計算値 311;実測値 311.

【０７６３】

以下のものを調製するために、前述のものに加えて、上記反応スキーム、及びその変形を用いた：

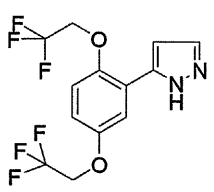
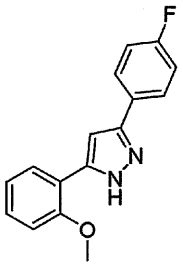
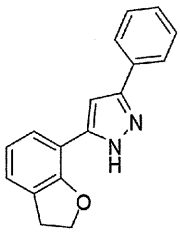
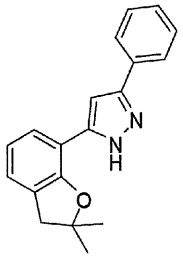
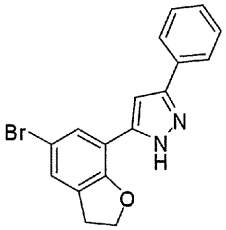
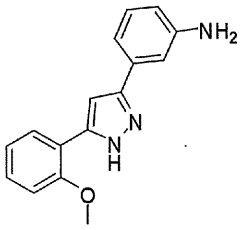
【０７６４】

【化１７９】

 １－（３，４－ジヒドロキシフェニル）－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）エタノン	 （Ｅ）－２－（３－（２－（３－メチルチオフェン－２－イル）ビニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール
 ３－（２－フルオロベンジルチオ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール	 Ｎ－（３，４－ジメチルフェニル）－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセトアミド
 ２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－１－モルホリノエタノン	 ２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ－（２－ニトロフェニル）アセトアミド

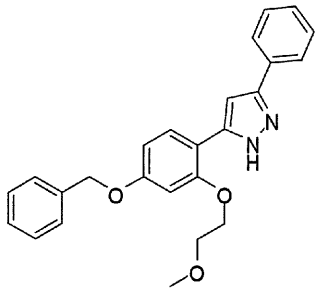
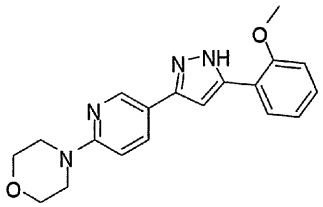
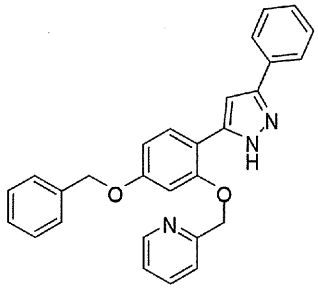
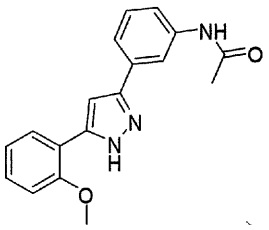
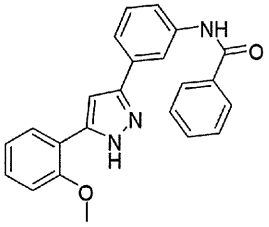
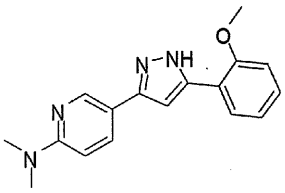
【０７６５】

【化１８０】

 ５－（２，５－ビス（２，２，２－トリフルオロエトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 ３－（４－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
 ５－（２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール	 ５－（２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール
 ５－（５－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール	 ３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン

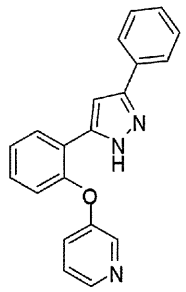
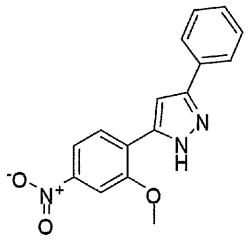
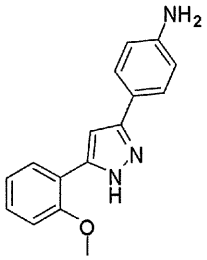
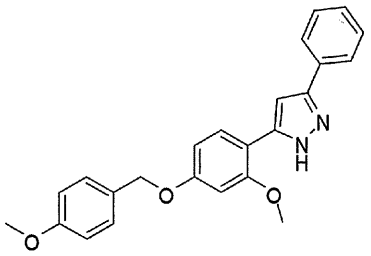
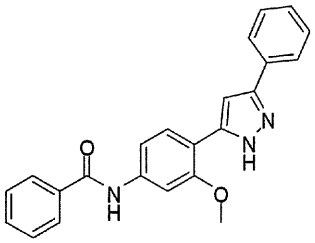
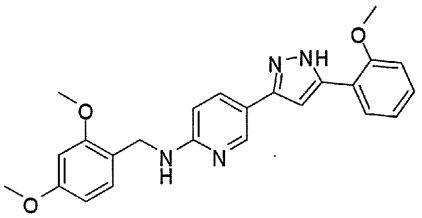
【０７６６】

【化１８１】

 ５－（４－（ベンジルオキシ）－２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール	 ４－（５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン
 ２－（（５－（ベンジルオキシ）－２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）メチル）ピリジン	 Ｎ－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）アセトアミド
 Ｎ－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェニル）ベンズアミド	 ５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン

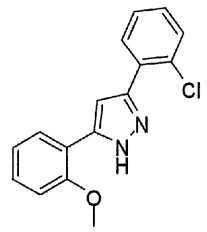
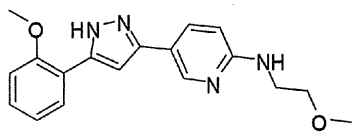
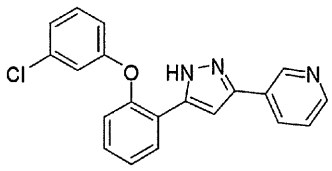
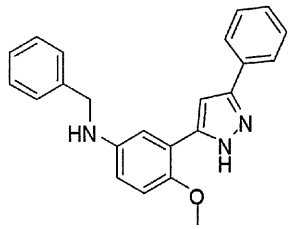
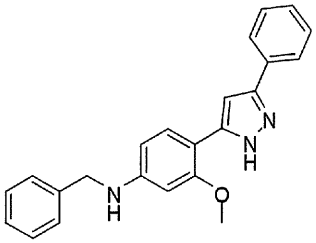
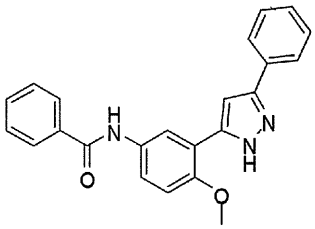
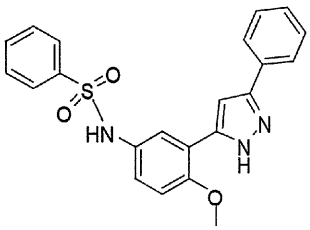
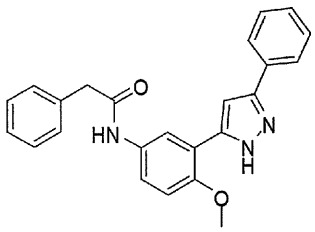
【０７６７】

【化１８２】

 ３－（２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリジン	 ５－（２－メトキシ－４－ニトロフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール
 ４－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アニリン	 ５－（２－メトキシ－４－（４－メトキシベンジルオキシ）フェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール
 Ｎ－（３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンズアミド	 Ｎ－（２，４－ジメトキシベンジル）－５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン

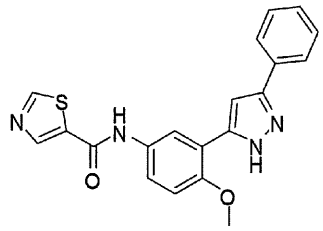
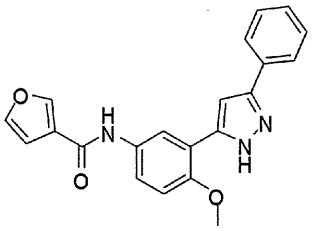
【０７６８】

【化１８３】

 ３－（２－クロロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 Ｎ－（２－メトキシエチル）－５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン
 ３－（５－（２－（３－クロロフェノキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン	 Ｎ－ベンジル－４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン
 Ｎ－ベンジル－３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン	 Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンズアミド
 Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド	 Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド

【０７６９】

【化１８４】

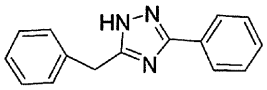
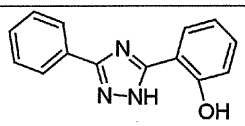
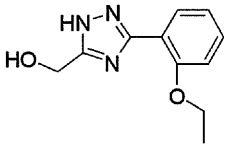
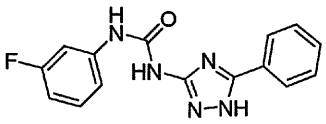
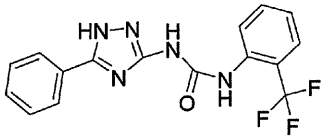
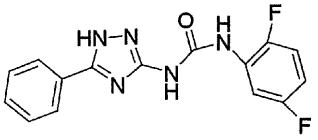
	
Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）チアゾール－５－カルボキサミド	Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）フラン－３－カルボキサミド

【０７７０】

さらに、以下のものを調製するために上記反応スキーム、及びその変形を用いることができる：

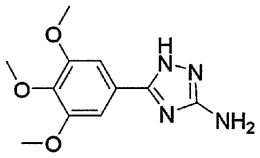
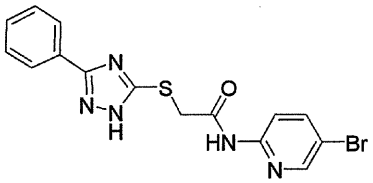
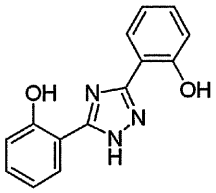
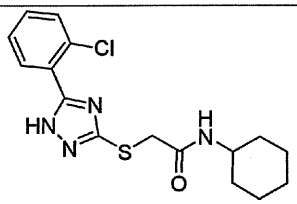
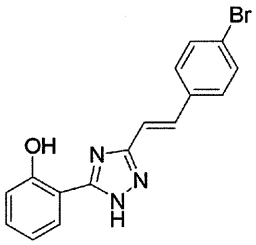
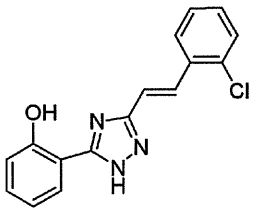
【０７７１】

【化１８５】

	
５－ベンジル－３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール	２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール
	
（３－（２－エトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）メタノール	１－（４－（メチルチオ）フェニル）－３－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ウレア
	
１－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－３－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア	１－（２，５－ジフルオロフェニル）－３－（５－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ウレア

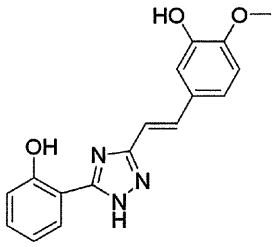
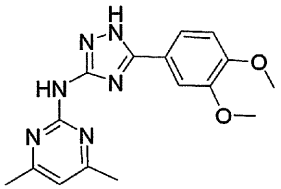
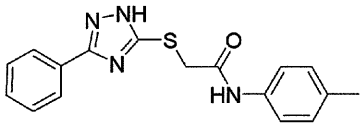
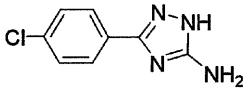
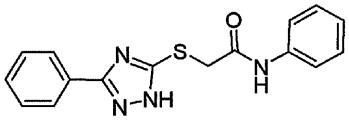
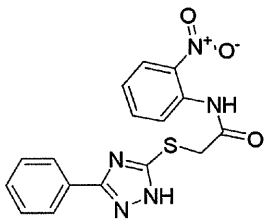
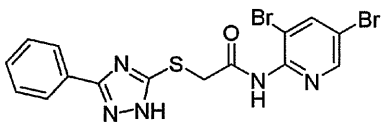
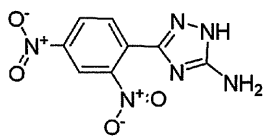
【０７７２】

【化１８６】

 ５－（３，４，５－トリメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン	 Ｎ－（５－ブロモピリジン－２－イル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド
 ２，２’－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３，５－ジイル）ジフェノール	 ２－（５－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）－Ｎ－シクロヘキシルアセトアミド
 （Ｅ）－２－（３－（４－ブロモスチリル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール	 （Ｅ）－２－（３－（２－クロロスチリル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェノール

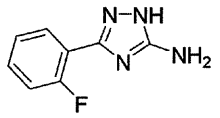
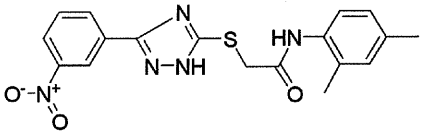
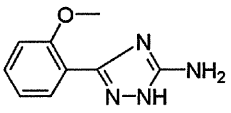
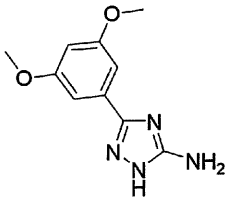
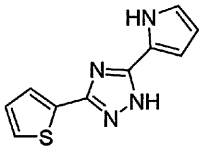
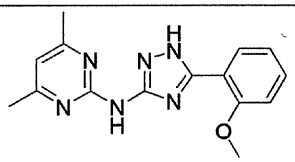
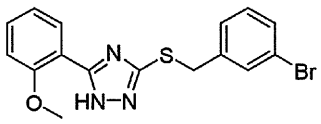
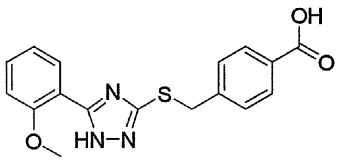
【０７７３】

【化１８７】

 （Ｅ）－５－（２－（５－（２－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ビニル）－２－メトキシフェノール	 Ｎ－（５－（３，４－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－２－アミン
 ２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）－Ｎ－ｐ－トリルアセトアミド	 ３－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン
 Ｎ－フェニル－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド	 Ｎ－（２－ニトロフェニル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド
 Ｎ－（３，５－ジブロモピリジン－２－イル）－２－（３－フェニル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド	 ３－（２，４－ジニトロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン

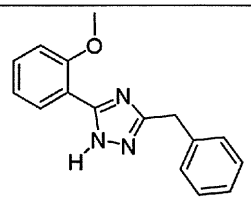
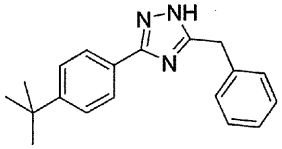
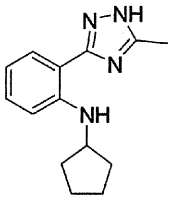
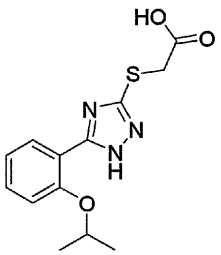
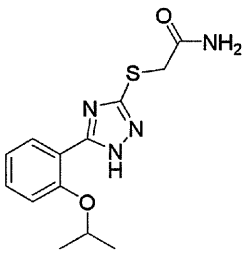
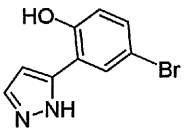
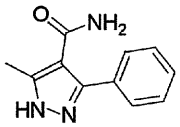
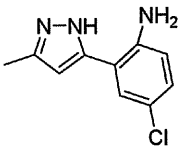
【０７７４】

【化１８８】

 ３－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン	 Ｎ－（２，４－ジメチルフェニル）－２－（３－（３－ニトロフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イルチオ）アセトアミド
 ３－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン	 ３－（３，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－アミン
 ５－（１Ｈ－ピロール－２－イル）－３－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール	 Ｎ－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－４，６－ジメチルピリミジン－２－アミン
 ３－（３－ブロモベンジルチオ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール	 ４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）メチル）安息香酸

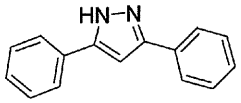
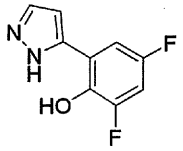
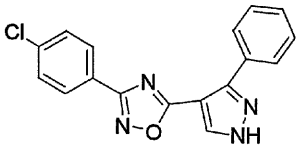
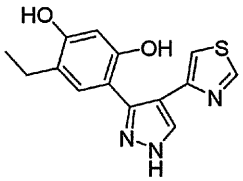
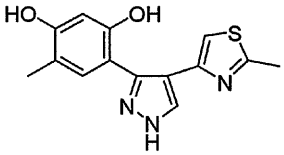
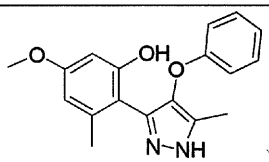
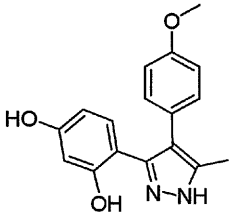
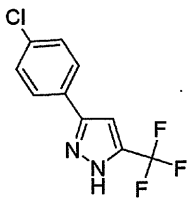
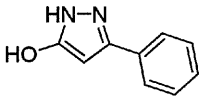
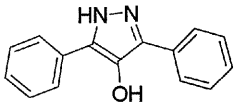
【０７７５】

【化１８９】

 ３－ベンジル－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール	 ５－ベンジル－３－（４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール
 Ｎ－シクロペンチル－２－（５－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アニリン	 ２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）酢酸
 ２－（５－（２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセトアミド	 ４－ブロモ－２－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール
 ５－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボキサミド	 ４－クロロ－２－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール１－５－イル）アニリン

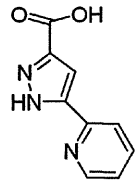
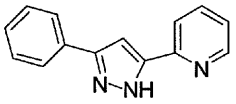
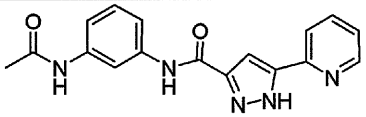
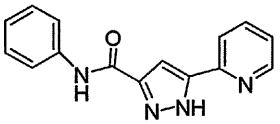
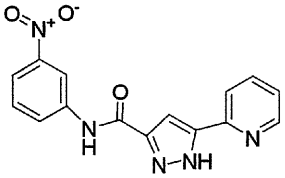
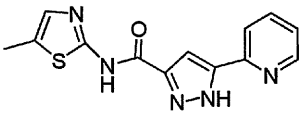
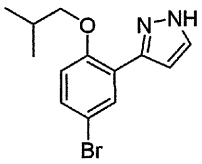
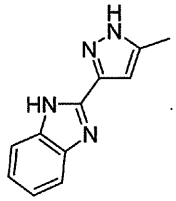
【０７７６】

【化１９０】

 ３，５－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール	 ２，４－ジフルオロ－６－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノール
 ３－（４－クロロフェニル）－５－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，２，４－オキサジアゾール	 ４－エチル－６－（４－（チアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール
 ４－メチル－６－（４－（２－メチルチアゾール－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール	 ５－メトキシ－３－メチル－２－（５－メチル－４－フェノキシ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノール
 ４－（４－（４－メトキシフェニル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゼン－１，３－ジオール	 ３－（４－クロロフェニル）－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール
 ３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－オール	 ３，５－ジフェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－オール

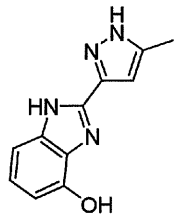
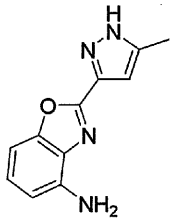
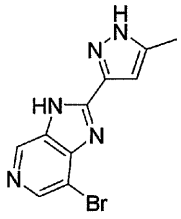
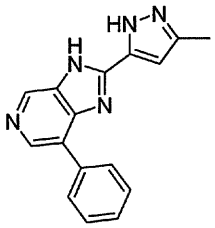
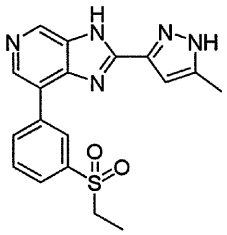
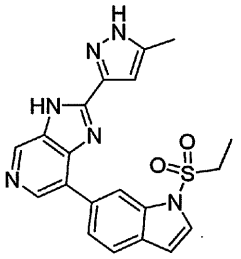
【０７７７】

【化１９１】

 ５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸	 ２－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン
 Ｎ－（３－アセトアミドフェニル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド	 Ｎ－フェニル－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド
 Ｎ－（３－ニトロフェニル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド	 Ｎ－（５－メチルチアゾール－２－イル）－５－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド
 ３－（５－ブロモ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 ２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール

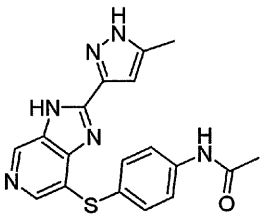
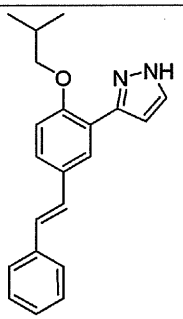
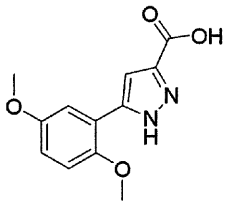
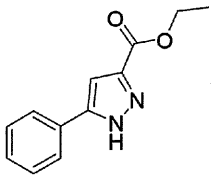
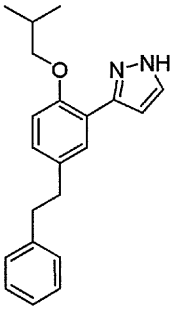
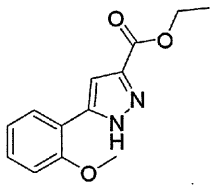
【０７７８】

【化１９２】

 ２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－オール	 ２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾ［ｄ］オキサゾール－４－アミン
 ７－ブロモ－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン	 ２－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－７－フェニル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン
 ７－（３－（エチルスルホニル）フェニル）－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン	 ７－（１－（エチルスルホニル）－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン

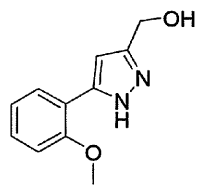
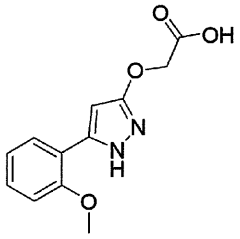
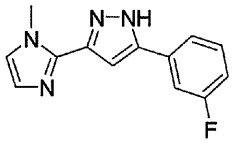
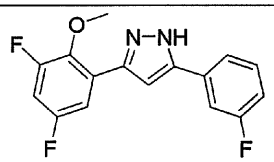
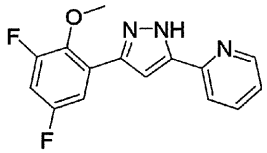
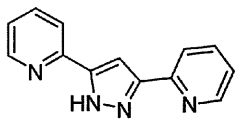
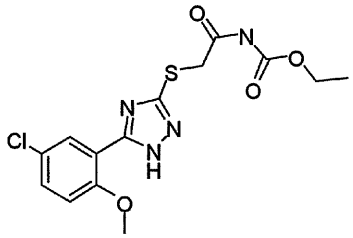
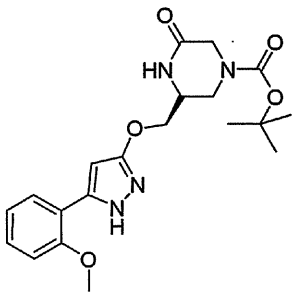
【０７７９】

【化１９３】

 Ｎ－（４－（２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－７－イルチオ）フェニル）アセトアミド	 （Ｅ）－３－（２－イソブトキシ－５－スチリルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
 ５－（２，５－ジメトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸	 エチル　５－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート
 ３－（２－イソブトキシ－５－フェネチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 エチル　５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキシレート

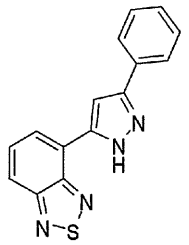
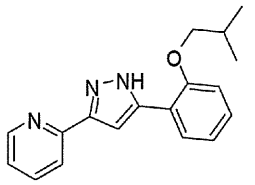
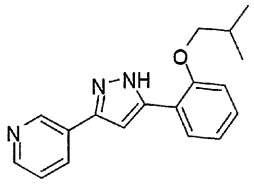
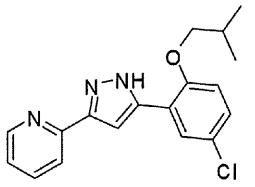
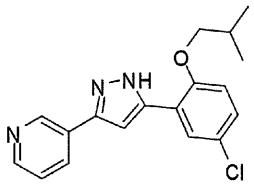
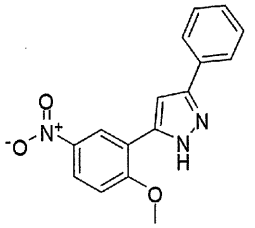
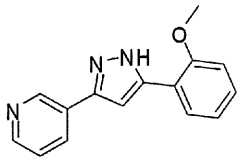
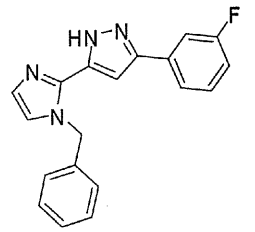
【０７８０】

【化１９４】

 （５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタノール	 ２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）酢酸
 ５－（３－フルオロフェニル）－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール	 ３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－５－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
 ２－（３－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリジン	 ３，５－ジ（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
 エチル　２－（５－（５－クロロ－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルチオ）アセチルカルバメート	 （Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）－５－オキソピペラジン－１－カルボキシレート

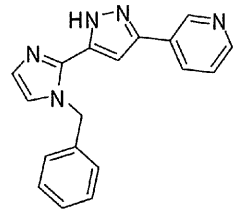
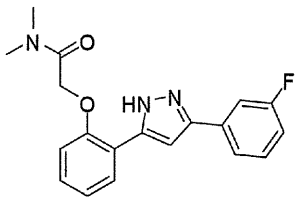
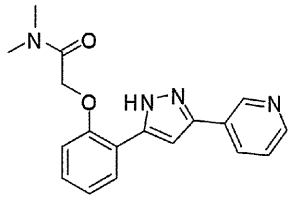
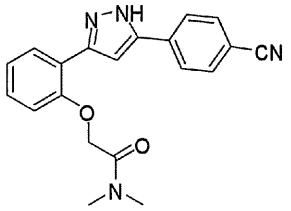
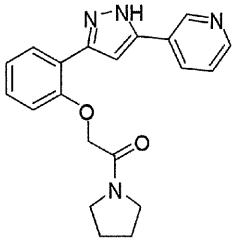
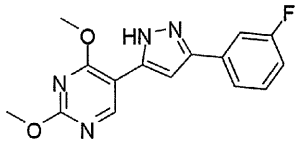
【０７８１】

【化１９５】

 ４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ベンゾ［ｃ］［１，２，５］チアジアゾール	 ２－（５－（２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン
 ３－（５－（２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン	 ２－（５－（５－クロロ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン
 ３－（５－（５－クロロ－２－イソブトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン	 ５－（２－メトキシ－５－ニトロフェニル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール
 ３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン	 ５－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

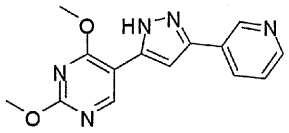
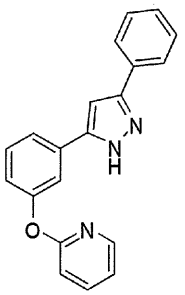
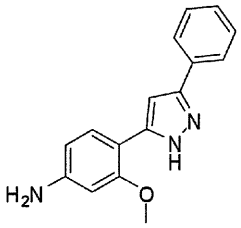
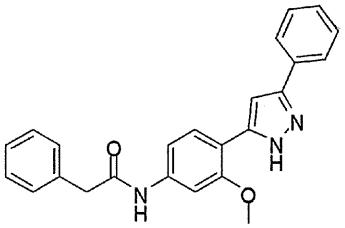
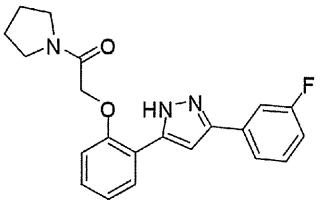
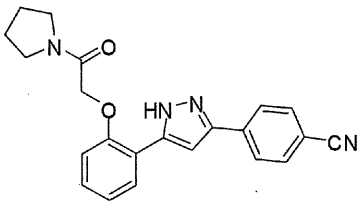
【０７８２】

【化１９６】

	
３－（５－（１－ベンジル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン	２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
	
Ｎ，Ｎ－ジメチル－２－（２－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）アセトアミド	２－（２－（５－（４－シアノフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
	
２－（２－（５－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）フェノキシ）－１－（ピロリジン－１－イル）エタノン	５－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２，４－ジメトキシピリミジン

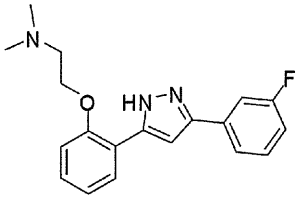
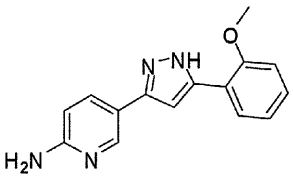
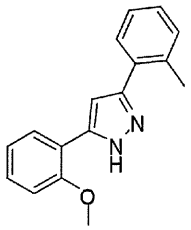
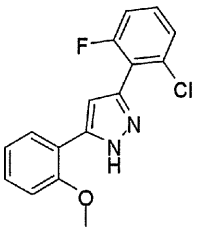
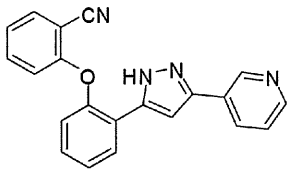
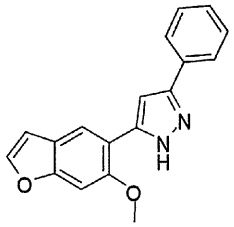
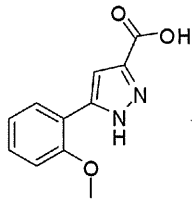
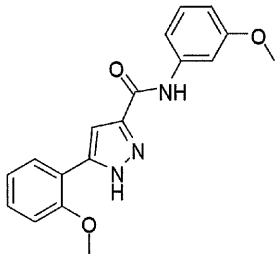
【０７８３】

【化１９７】

 ２，４－ジメトキシ－５－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリミジン	 ２－（３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ピリジン
 ３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン	 Ｎ－（３－メトキシ－４－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－２－フェニルアセトアミド
 ２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－１－（ピロリジン－１－イル）エタノン	 ４－（５－（２－（２－オキソ－２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ベンゾニトリル

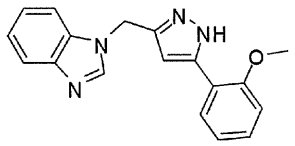
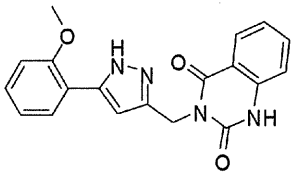
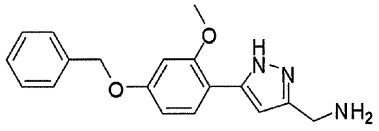
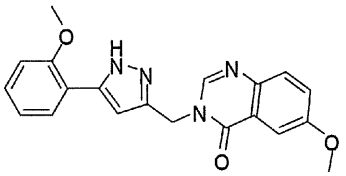
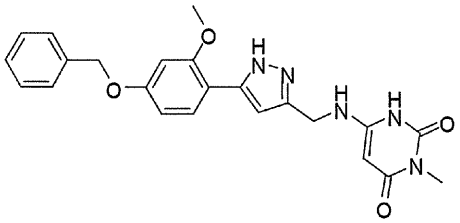
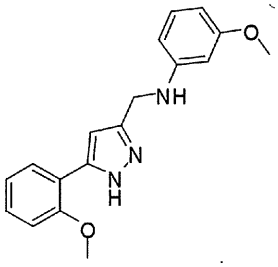
【０７８４】

【化１９８】

 ２－（２－（３－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン	 ５－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン
 ５－（２－メトキシフェニル）－３－ｏ－トリル－１Ｈ－ピラゾール	 ３－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
 ２－（２－（３－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェノキシ）ベンゾニトリル	 ５－（６－メトキシベンゾフラン－５－イル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール
 ５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸	 ５－（２－メトキシフェニル）－Ｎ－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボキサミド

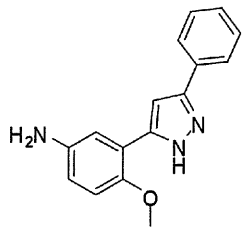
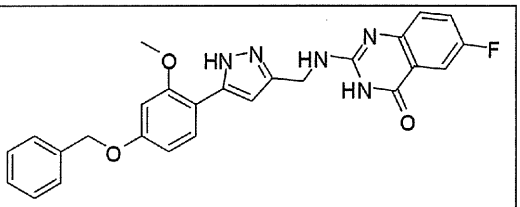
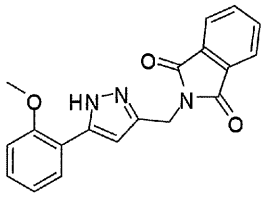
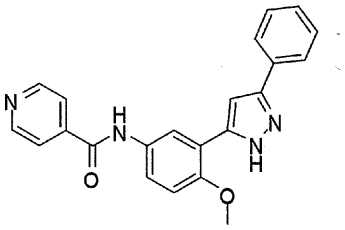
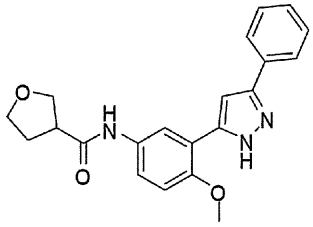
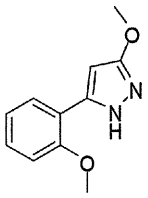
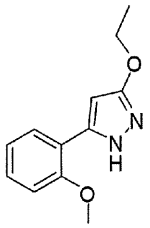
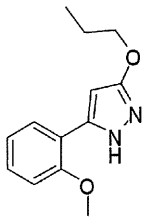
【０７８５】

【化１９９】

 １－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール	 ３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）キナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン
 （５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタンアミン	 ６－メトキシ－３－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン
 ６－（（５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルアミノ）－３－メチルピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン	 ３－メトキシ－Ｎ－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）アニリン

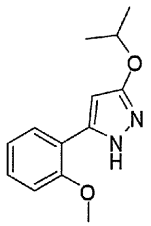
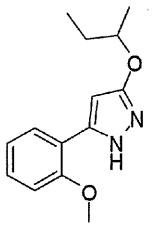
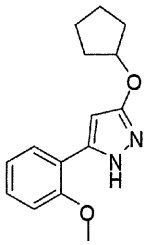
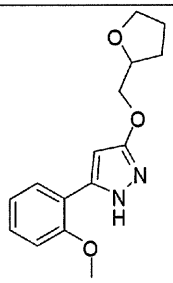
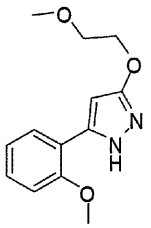
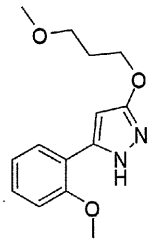
【０７８６】

【化２００】

 ４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アニリン	 ２－（（５－（４－（ベンジルオキシ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルアミノ）－６－フルオロキナゾリン－４（３Ｈ）－オン
 ２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチル）イソインドリン－１，３－ジオン	 Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）イソニコチンアミド
 Ｎ－（４－メトキシ－３－（３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）テトラヒドロフラン－３－カルボキサミド	 ３－メトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
 ３－エトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 ５－（２－メトキシフェニル）－３－プロポキシ－１Ｈ－ピラゾール

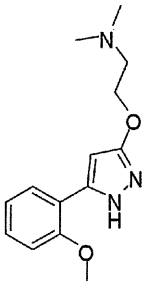
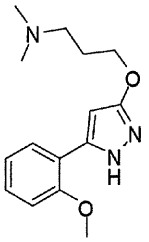
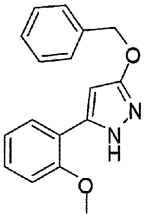
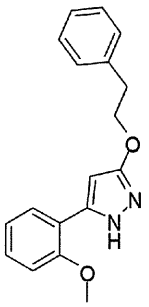
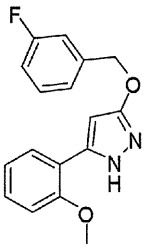
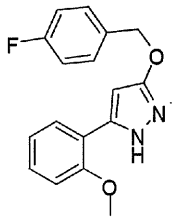
【０７８７】

【化２０１】

 ３－イソプロポキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 ３－ｓｅｃ－ブトキシ－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
 ３－（シクロペンチロキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 ５－（２－メトキシフェニル）－３－（（テトラヒドロフラン－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール
 ３－（２－メトキシエトキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 ５－（２－メトキシフェニル）－３－（３－メトキシプロポキシ）－１Ｈ－ピラゾール

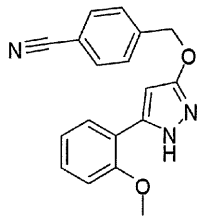
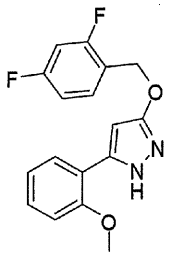
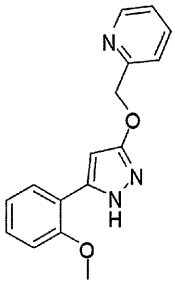
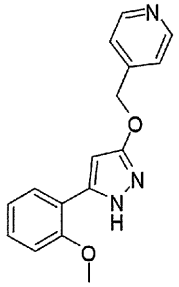
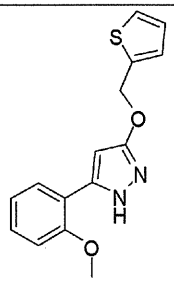
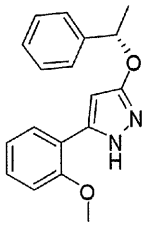
【０７８８】

【化２０２】

 ２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン	 ３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルプロパン－１－アミン
 ３－（ベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 ５－（２－メトキシフェニル）－３－フェネトキシ－１Ｈ－ピラゾール
 ３－（３－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール	 ３－（４－フルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール

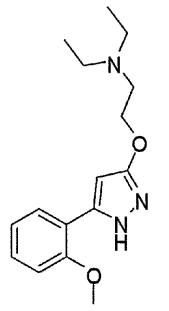
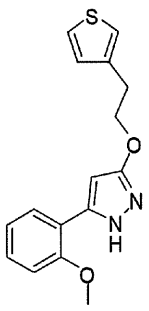
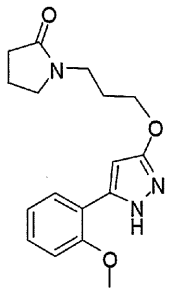
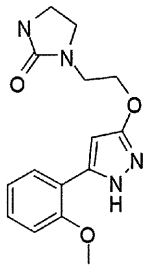
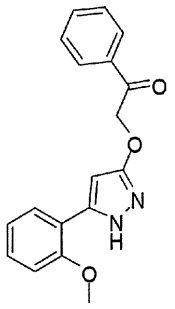
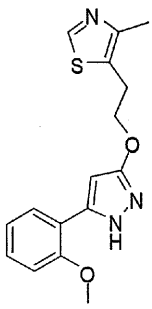
【０７８９】

【化２０３】

 ４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ベンゾニトリル	 ３－（２，４－ジフルオロベンジルオキシ）－５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール
 ２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピリジン	 ４－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）ピリジン
 ５－（２－メトキシフェニル）－３－（チオフェン－２－イルメトキシ）－１Ｈ－ピラゾール	 （Ｓ）－５－（２－メトキシフェニル）－３－（１－フェニルエトキシ）－１Ｈ－ピラゾール

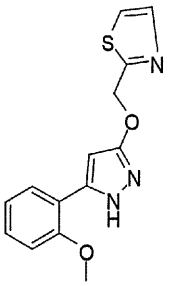
【０７９０】

【化２０４】

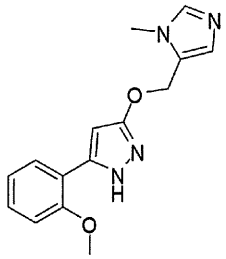
 N，Ｎ－ジエチル－２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エタンアミン	 ５－（２－メトキシフェニル）－３－（２－（チオフェン－３－イル）エトキシ）－１Ｈ－ピラゾール
 １－（３－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール１－３－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－２－オン	 １－（２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）イミダゾリジン－２－オン
 ２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）－１－フェニルエタノン	 ５－（２－（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）エチル）－４－メチルチアゾール

【０７９１】

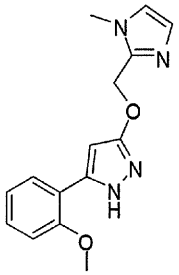
【化２０５】



２－（（５－（２－メトキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イルオキシ）メチル）チアゾール



５－（２－メトキシフェニル）－３－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール



５－（２－メトキシフェニル）－３－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メトキシ）－１Ｈ－ピラゾール

【０７９２】

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、又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。

【０７９３】

精製グルコキナーゼは次の方法で取得してもよい。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及びＥｃｏＲＩサイトにクローニングしてもよい。ＳＥＱ．Ｉ．Ｄ．　Ｎｏ．１はグルコキナーゼの１３～４６６残基に相当する。

【０７９４】

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培地中で及び増殖させることによって行ってもよい。この系におけるタンパク質発現は、培地へＩＰＴＧを加えることによって誘導できる。

【０７９５】

組み換えタンパク質は、Ｓｅｐｈａｒｏｓｅ　Ｑ　Ｆａｓｔ　Ｆｌｏｗ樹脂（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）を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）を別に通すことによってさらに精製してもよい。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、及び０．５ｍＭ　ＴＣＥＰを含む緩衝液中で－７８℃で保存できる。

【０７９６】

他の多様な発現システム及び宿主もまた、当業者が容易に認識するであろうが、そのように、グルコキナーゼの発現に適することに留意すべきである。

【０７９７】

化合物のＧＫ活性化特性は黒色の３８４ウェルのプレートの体裁を用いて次の反応条件下で決定してもよい：２５ｍＭ Ｈｅｐｅｓ ｐＨ７．２、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１０ｍＭ $MgCl_2$、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－－－ＫｉｎａｓｅＧｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｋｉｎａｓｅ Ａｓｓａｙ ｋｉｔ、Ｐｒｏｍｅｇａ）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からのＡｎａｌｙｓｔ ＨＴを用いることによって測定してもよい。

【０７９８】

アッセイ反応は次のように開始してもよい：プレートの各ウェルに４μｌ 基質混合物（１２．５μＭ ＡＴＰ及び１２．５ｍＭグルコース）を加え、続けて１０％ＤＭＳＯを含む２μｌの活性剤（各活性剤につき１１データ要素のための２倍の連続希釈）を加えた。４μＬの１．２５ｎＭ ＧＫ水溶液を加えて反応を開始してもよい。次いで反応混合物は室温で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消光（quench）及び発光(develop)してもよい。結果として生じる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測定してもよい。発光強度はＬＪＬ ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓからのＡｎａｌｙｓｔ ＨＴを用いることによって測定してもよい。

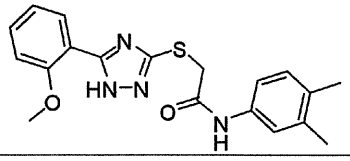
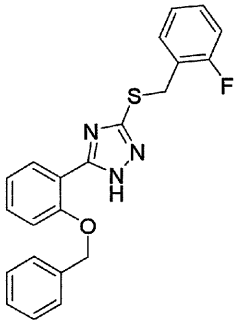
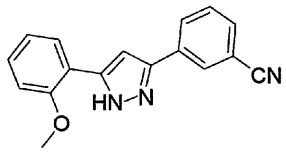
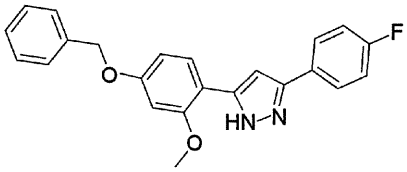
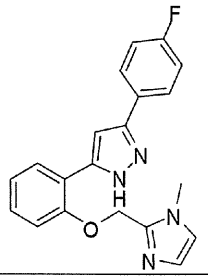
【０７９９】

pK_{act}及び$\%ACT_{max}$値は化合物濃度及び発光強度を標準阻害／活性化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たＧＫ活性の最大上昇率の５０％を示す濃度である。$\%Act_{max}$は、化合物の飽和濃度でのＧＫ酵素活性の計算上の最大増加率を表す。本発明の選択化合物のpK_{act}及び$\%ACT_{max}$値は表１で提供する。

【０８００】

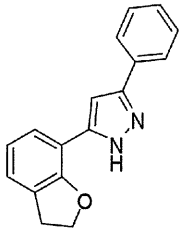
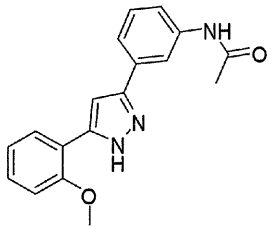
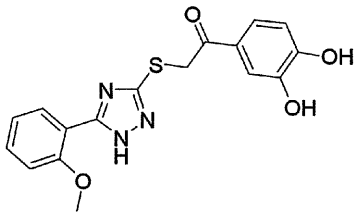
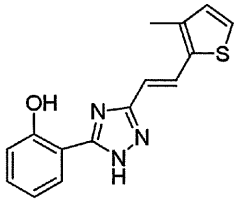
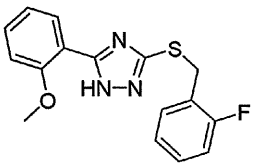
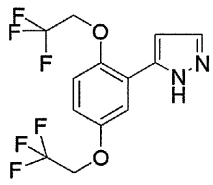
【表１．１】

表１：例示された化合物のＧＫに対するｐＫ$_{act}$及び％ＡＣＴ$_{max}$

実施例	ｐＫ$_{act}$
	≧５．７
	≧５．７
	５．４　－　５．６
	≧５．７
	≧５．７

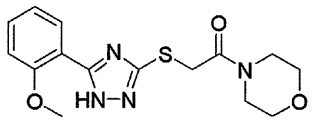
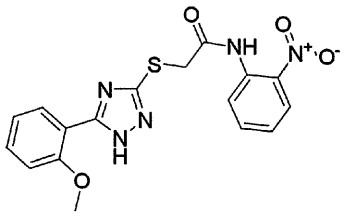
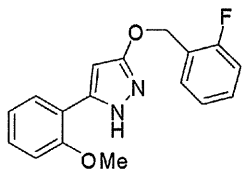
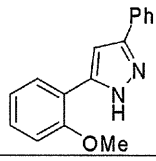
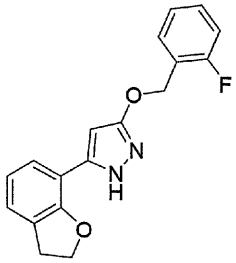
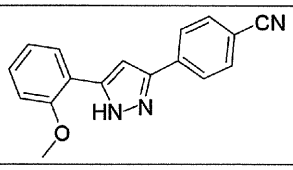
【０８０１】

【表１．２】

実施例	pK_{act}
	5．4 － 5．6
	≦5．3
	5．4 － 5．6
	≧5．7
	5．4 － 5．6
	≧5．7

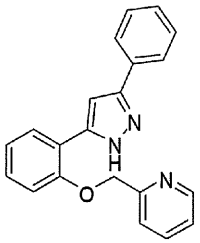
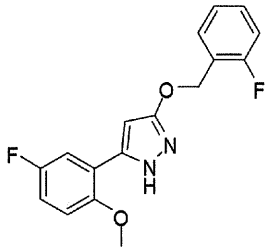
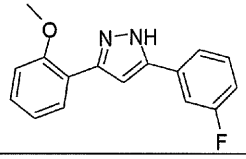
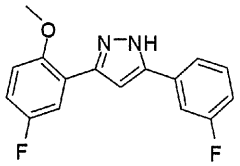
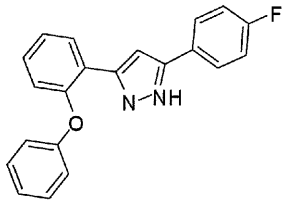
【０８０２】

【表１．３】

実施例	pK_{act}
	≧5．7
	≧5．7
	≦5．3
	5．4 － 5．6
	≦5．3
	5．4 － 5．6

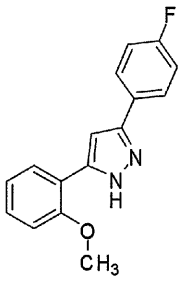
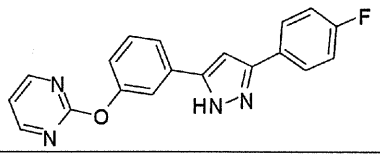
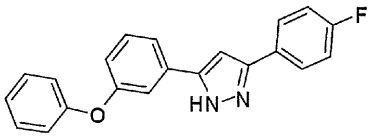
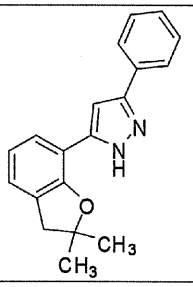
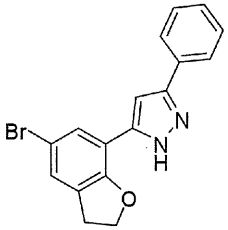
【０８０３】

【表１．４】

実施例	pK_{act}
	5．4 － 5．6
	≦5．3
	≦5．3
	5．4 － 5．6
	5．4 － 5．6

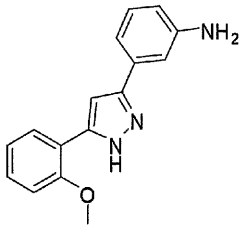
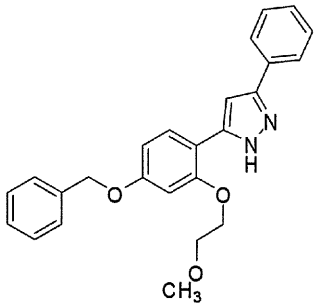
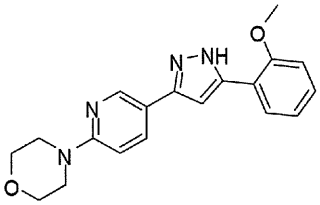
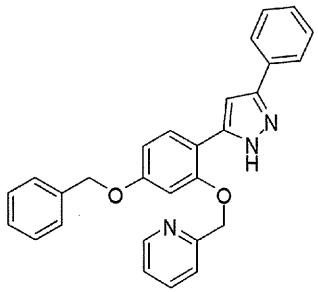
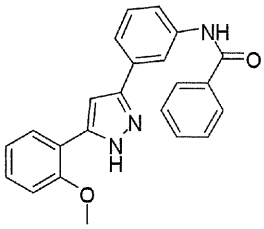
【０８０４】

【表１．５】

実施例	pK_{act}
	5．4 － 5．6
	≦5．3
	≧5．7
	≧5．7
	≦5．3

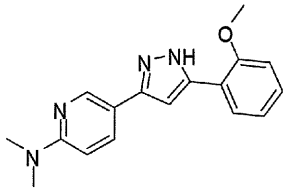
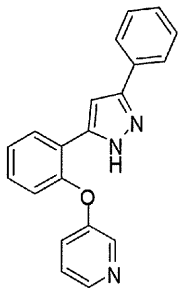
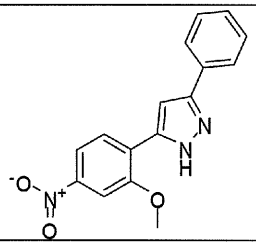
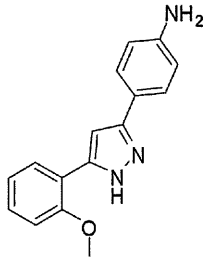
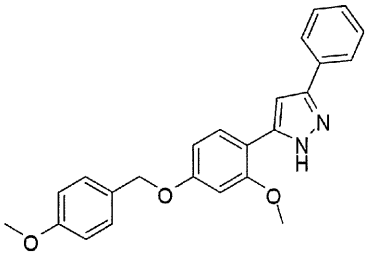
【０８０５】

【表１．６】

実施例	pK_{act}
	５．４ － ５．６
	≧５．７
	≦５．３
	≧５．７
	５．４ － ５．６

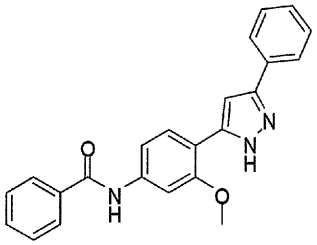
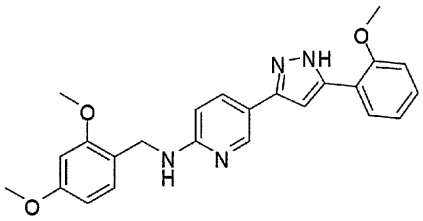
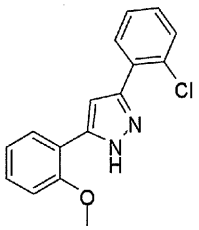
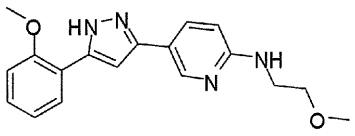
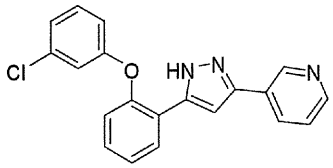
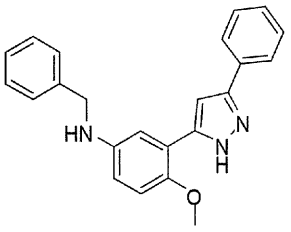
【０８０６】

【表１．７】

実施例	pK_{act}
	５．４ － ５．６
	５．４ － ５．６
	≧５．７
	≦５．３
	５．４ － ５．６

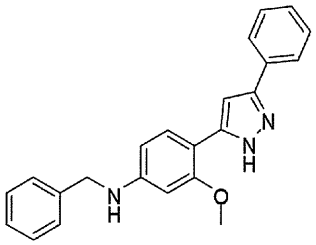
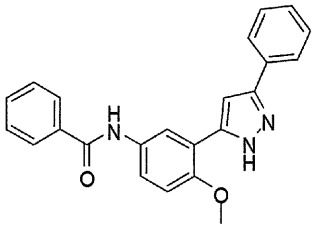
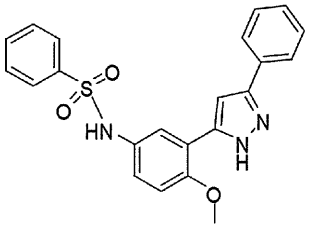
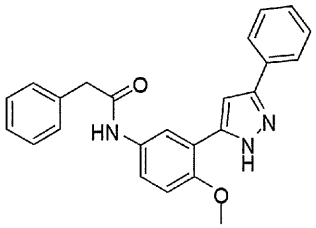
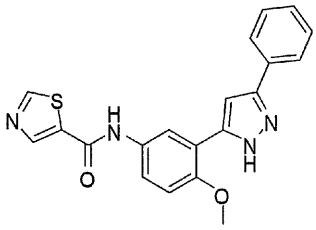
【０８０７】

【表１．８】

実施例	pK_{act}
	≧5．7
	≧5．7
	5．4 － 5．6
	5．4 － 5．6
	5．4 － 5．6
	≦5．3

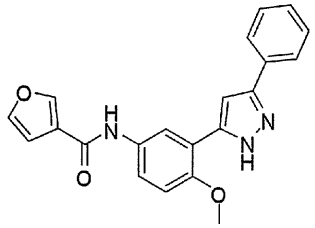
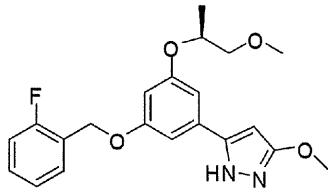
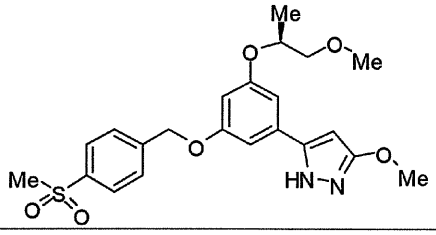
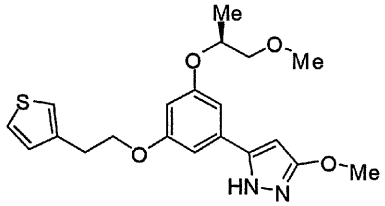
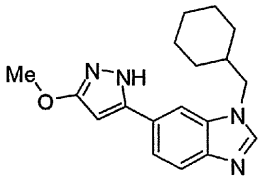
【０８０８】

【表１．９】

実施例	pK_{act}
	５．４ － ５．６
	５．４ － ５．６
	５．４ － ５．６
	≧５．７
	≦５．３

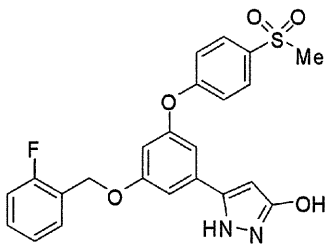
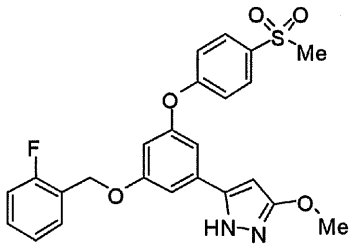
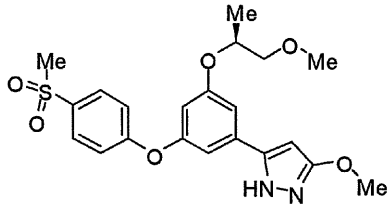
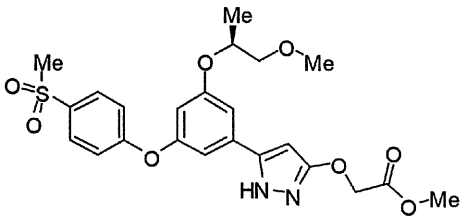
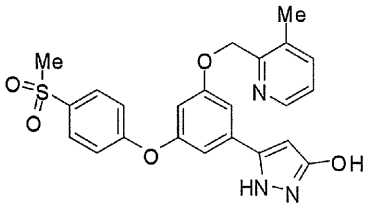
【０８０９】

【表１．１０】

実施例	pK_{act}
	5．4 － 5．6
	≦5．3
	5．4 － 5．6
	≧5．7
	≦5．3

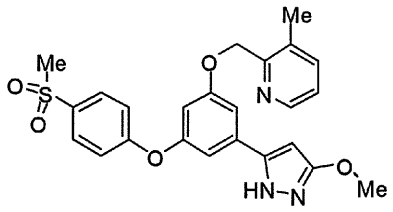
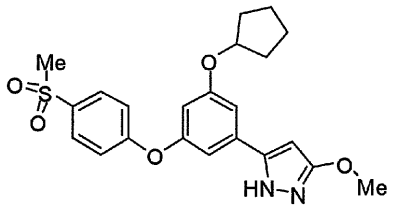
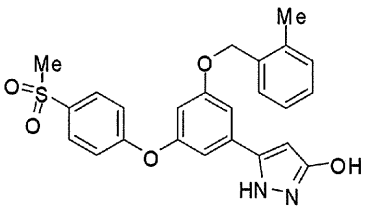
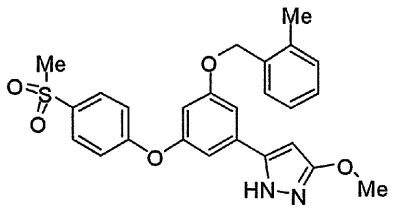
【０８１０】

【表１．１１】

実施例	pK_{act}
	≦5．3
	≧5．7
	≧5．7
	5．4 － 5．6
	≦5．3

【０８１１】

【表１．１２】

実施例	pK_{act}
	≥5．7
	≥5．7
	≤5．3
	≥5．7

【０８１２】

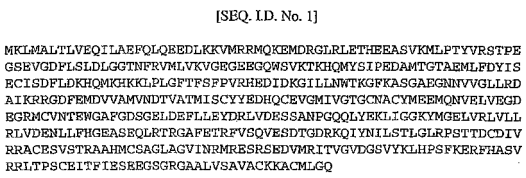
本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明の化合物、組成物、キット、及び方法に、様々な改変及び変形がなされうることは、当業者には明らかであろう。従って、本発明は、それらが添付の特許請求の範囲及びその等価物の範囲内に入るのであれば、本発明の改変及び変形を包含することが意図される。

【図面の簡単な説明】

【０８１３】

【図１】図１は、本出願でいう配列番号１を示す。

【図１】



【配列表】

2009515997000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/044822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D231/12 C07D231/20 C07D249/08 C07D249/12 C07D249/14
C07D401/04 C07D401/12 C07D407/04 C07D409/12 C07D417/12
A61K31/4196 A61K31/415 A61K31/4155 A61P3/10

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 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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442804 Database accession no. BRN:208507 abstract & J. CHEM. SOC. C, 1968, pages 824-830,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442805 Database accession no. BRN:145262 abstract & J. CHEM. SOC., 1954, page 4508, -/--	1

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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	Date of mailing of the international search report
17 July 2007	01/08/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
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	Usuelli, Ambrogio

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/044822

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BELSTEIN XP002442806 Database accession no. BRN:164449 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 74, 1954, page 951, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442807 Database accession no. BRN:9204327 abstract & J. CHEM. SOC. DALTON TRANS., vol. 8, 2002, pages 1740-1746, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442808 Database accession no. BRN:186182 abstract & J. CHEM. SOC., 1949, pages 1163-1167, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442809 Database accession no. BRN:2983554 abstract & J. CHEM. SOC. C, 1969, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442810 Database accession no. BRN:22618 abstract & IZV. AKAD. NAUK. ARM. SSR KHIM. NAUKI, vol. 10, 1957, pages 357-360, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442811 Database accession no. BRN: 527090 abstract & J. MED. CHEM., vol. 18, 1975, pages 895-896, -----	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442812 Database accession no. BRN:11628 abstract -/--	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/044822

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& CHEM. BER., vol. 35, 1902, page 36,	
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442813 Database accession no. BRN:8683347 abstract & BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 10, no. 11, 2000, pages 1211-1214,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442814 Database accession no. BRN: 526666 abstract & INDIAN J. CHEM. SECT. B, vol. 17, 1979, pages 472-477,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442815 Database accession no. BRN: 516245 abstract & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS., vol. 1, 1972, page 1106,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442816 Database accession no. BRN: 9419 abstract & J. CHEM. SOC., 1933, page 350,	1
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442817 Database accession no. BRN: 2581926 abstract & INDIAN J. CHEM., vol. 3, 1965, pages 45-46,	38
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442818 Database accession no. BRN: 609025 abstract & J. CHEM. SOC. C, 1967, page 661, -/--	39

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/044822

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442819 Database accession no. BRN: 8199103 abstract & J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS., vol. 2, 1999, pages 211-216,	40
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442820 Database accession no. BRN: 7390 abstract & J. ORG. CHEM., vol. 19, 1954, pages 1428-1431,	42
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002442821 Database accession no. BRN: 784253 abstract & J. ORG. CHEM., vol. 27, no. 62, 1962, pages 4293-4300,	48
X	WO 2004/072031 A2 (OSI PHARM INC [US]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [GB]; GARDNER LISA SARAH [) 26 August 2004 (2004-08-26) page 3, line 1 - page 5, line 16 page 13, line 11 - page 13, line 26	1-119
X	EP 1 532 980 A (NOVO NORDISK AS [DK]) 25 May 2005 (2005-05-25) paragraphs [0001], [0094]	1-119
X	WO 2005/080359 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JOHNSTONE CRAIG [GB]; MC) 1 September 2005 (2005-09-01) page 4, line 7 - page 6, line 4 page 57, line 9 - page 57, line 11	1-119
P,X	EP 1 702 919 A (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 20 September 2006 (2006-09-20) paragraph [0017] - paragraph [0019]	1-119
P,X	WO 2006/112549 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY [JP]; YASUMA TSUNEO [JP]; UJIKAWA OSAMU) 26 October 2006 (2006-10-26) page 141 - page 142 page 244 - page 245	1-119

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/044822

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. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 112-119 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:

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.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/044822

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004072031 A2	26-08-2004	AU 2004212500 A1	26-08-2004
		BR PI0407139 A	07-02-2006
		CA 2515670 A1	26-08-2004
		EP 1594867 A2	16-11-2005
		HR 20050687 A2	28-02-2006
		JP 2006517590 T	27-07-2006
		KR 20060058049 A	29-05-2006
		MA 27708 A1	02-01-2006
		MX PA05008406 A	17-02-2006
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 2005080359 A	01-09-2005	AR 047678 A1	01-02-2006
		AU 2005214132 A1	01-09-2005
		CA 2554310 A1	01-09-2005
		EP 1718624 A1	08-11-2006
		KR 20070007103 A	12-01-2007
EP 1702919 A	20-09-2006	AU 2004309287 A1	14-07-2005
		BR PI0418212 A	27-04-2007
		CA 2553160 A1	14-07-2005
		WO 2005063738 A1	14-07-2005
		KR 20060105872 A	11-10-2006
WO 2006112549 A	26-10-2006	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	111	
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P 43/00	123	
A61P 3/06	*(2006.01)*	A61P 3/10		
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P 3/06		
A61P 15/08	*(2006.01)*	A61P 9/00		
C07D 401/12	*(2006.01)*	A61P 15/08		
A61K 31/4439	*(2006.01)*	C07D 249/12	512	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	C07D 401/12		
C07D 231/20	*(2006.01)*	A61K 31/4439		
A61K 31/415	*(2006.01)*	A61K 31/5377		
A61K 31/4155	*(2006.01)*	C07D 231/20	Z	
C07D 405/04	*(2006.01)*	A61K 31/415		
C07D 403/12	*(2006.01)*	A61K 31/4155		
A61K 31/496	*(2006.01)*	C07D 405/04		
C07D 231/14	*(2006.01)*	C07D 403/12		
A61K 31/4178	*(2006.01)*	A61K 31/496		
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D 231/14		
A61K 31/506	*(2006.01)*	A61K 31/4178		
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D 401/04		
C07D 249/08	*(2006.01)*	A61K 31/506		
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D 403/04		
A61K 31/427	*(2006.01)*	C07D 249/08	512	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D 249/08	535	
C07D 403/06	*(2006.01)*	C07D 417/12		
C07D 401/14	*(2006.01)*	A61K 31/427		
A61K 31/433	*(2006.01)*	C07D 409/12		
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D 231/12	E	
C07D 249/14	*(2006.01)*	C07D 403/06		
C07D 413/04	*(2006.01)*	C07D 401/14		
A61K 31/4245	*(2006.01)*	A61K 31/433		
C07D 231/18	*(2006.01)*	C07D 471/04	107Z	
A61P 3/04	*(2006.01)*	C07D 249/14	502	
		C07D 249/14	501	
		C07D 249/14	504	
		C07D 413/04		
		A61K 31/4245		
		C07D 231/18		
		C07D 471/04	107E	
		A61P 3/04		

(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　フェン、ジュン
アメリカ合衆国、カリフォルニア州　９２００９、カールズバッド、コート　ヨランダ　３５３６
(72)発明者　グワルトニー、ステファン　エル.
アメリカ合衆国、カリフォルニア州　９２０２５、エスコンディード、キャニオン　ロード　２６２０
(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　９２０７５、サロナ　ビーチ、サウス　リオス　アヴェニュー　４２５
(72)発明者　今枝　泰宏
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号　武田薬品工業株式会社内
(72)発明者　高倉　信幸
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号　武田薬品工業株式会社内
(72)発明者　タン、ミンナム
アメリカ合衆国、カリフォルニア州　９２１１７、サン　ディエゴ、クレアモント　メサ　ブルヴァード　５１１０、ナンバー１０６

Ｆターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB08 BB09 CC22 CC25 CC26 CC29
CC31 CC34 CC41 CC58 CC62 CC67 CC73 CC76 CC92 DD03
DD07 DD12 DD22 EE01
4C065 AA01 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH02 HH03 HH07 HH10
JJ01 JJ09 KK10 LL01 PP03 PP08 PP09 PP18 QQ05
4C076 AA11 AA37 BB01 BB02 BB13 BB14 BB15 BB16 BB21 BB24
BB25 BB29 BB31 CC29
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC36 BC38 BC39 BC42 BC45 BC50
BC60 BC69 BC71 BC73 BC82 BC85 GA02 GA04 GA07 GA08
GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 MA17 MA35 MA52 MA55 MA56
MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA65 NA14 NA15 ZA36 ZA70
ZA81 ZC19 ZC33 ZC35