

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年6月8日(08.06.2017)



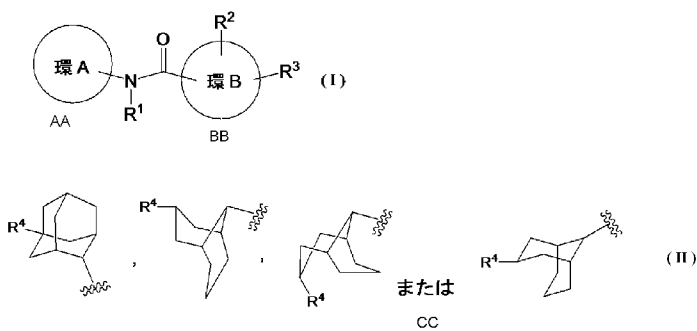
(10) 国際公開番号
WO 2017/094743 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/415 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) *C07D 231/18* (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) *C07D 231/20* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 413/06* (2006.01)
A61P 5/46 (2006.01) *C12N 9/99* (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01) *C12N 15/09* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/085471
- (22) 国際出願日: 2016年11月30日(30.11.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-233809 2015年11月30日(30.11.2015) JP
- (71) 出願人: 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 畑中 道賢 (HATANAKA, Michiyoshi); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 山内 秀晃, 外 (YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION HAVING TYPE I 11β HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: I型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物



AA Ring A
BB Ring B
CC Or

(57) Abstract: An agent for the treatment and/or prevention of conditions associated with hyperglucocorticoidemia, characterized in containing as an active ingredient a compound indicated by formula (I): (where ring A is (II), ring B is a substituted or unsubstituted aromatic heterocycle or the like, R¹ is hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl, R² is -OR⁵ or -SR⁵, R³ is a group indicated by the formula: -CH=CH-C(R^aR^b)-R^c, R^a and R^b are each independently hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl or the like, R^c is -(CH₂)_n - (where n is an integer of 0 to 3), R^d is hydrogen, a halogen, or the like, R⁴ is a substituted or unsubstituted alkyl or -OR⁶, R⁵ is a substituted or unsubstituted alkyl or the like, R⁶ is hydrogen or -CONR⁷R⁸, R⁷ and R⁸ are each independently hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2017/094743 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則 5.2(a))

式 (I) : (式中、環 A は、(I I) であり、環 B は置換もしくは非置換の芳香族複素環等であり、 R^1 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、 R^2 は $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、 R^3 は式： $-CH=CH-C(R^aR^b)-R^c-R^d$ で示される基であり、 R^a および R^b は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル等であり、 R^c は $-(CH_2)_n-$ (ここで n は 0~3 の整数である。) であり、 R^d は水素、ハロゲン等であり、 R^4 は置換もしくは非置換のアルキルまたは $-OR^6$ であり、 R^5 は置換もしくは非置換のアルキル等であり、 R^6 は水素または $-CONR^7R^8$ であり、 R^7 および R^8 は各々独立して水素、または置換もしくは非置換のアルキルである) で示される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルコルチコイド血症が関与する病態の治療剤および/または予防剤。

明 細 書

発明の名称：

Ⅰ型 11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する医薬組成物 技術分野

[0001] 本発明はⅠ型 11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素（11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1）（以下、11 β -HSD-1とする）阻害活性を有し、医薬、特に高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] 11 β -HSD-1は、不活性型ステロイドである11 β -デヒドロステロイドを活性型ステロイドに変換する酵素であり、生体の基礎代謝において重要な意義を有すると考えられている（非特許文献1）。また、この11 β -HSD-1ノックアウトマウスでは肥満やストレスに伴う高血糖に対して抵抗性を有する（非特許文献2）。さらに、ヒトにおいても11 β -HSD-1阻害薬であるカルベノキサロンを投与すると同様の現象が認められた（非特許文献3）。

これらの知見は、この酵素の選択的阻害剤はインスリン非依存性糖尿病や肥満における治療薬としての可能性を示唆するものである（非特許文献4）。

。

非特許文献5には、11 β -HSD-1-KOマウスは、コルチコステロン慢性投与により誘発される筋萎縮に抵抗性である旨が記載されているが、化合物を投与した例は記載されていない。

特許文献1には、11 β -HSD-1阻害活性を有する化合物が開示されているが、本発明化合物が高グルココルチコイド血症に関与する病態、特に筋萎縮の治療および／または予防は有用であることは開示されていない。

[0003] 特許文献1：WO2008/142986

非特許文献1：Clin.Endocrinol、1996年、第44巻、493ページ

非特許文献2：Proc. Nat. Acad. Sci. USA、1997年、第94巻、14924
ページ

非特許文献3：J. Clin. Endocrinol. Metab.、1995年、第80巻、3155
ページ

非特許文献4：ランセット(Lancet)、1997年、第349巻、1210ペー
ジ

非特許文献5：PNAS、2014年、E2482

発明の開示

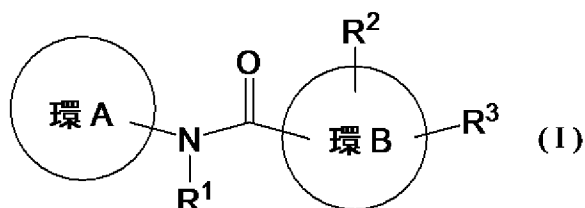
発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の目的は、高グルココルチコイド血症が関与する病態の優れた治療
剤および／または予防剤を提供することである。

[0005] 本発明は、

(1) 式(1)：

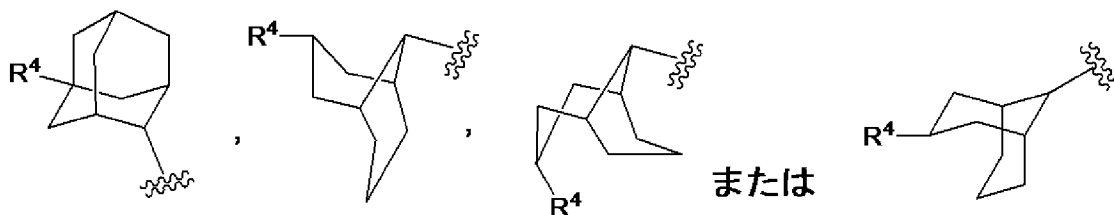
[化1]



(式中、

環Aは、

[化2]



であり、

環Bは置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳
香族複素環であり、

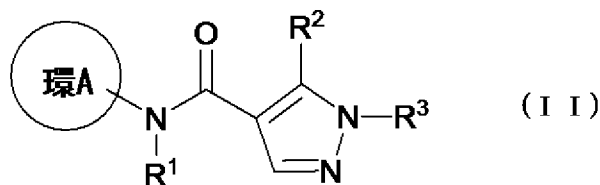
R^1 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 は $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、
 R^3 は式： $-CH=CH-C(R^aR^b)-R^c-R^d$ で示される基であり、
 R^a および R^b は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたはハロゲンであり、
 R^c は $-(CH_2)_n-$ （ここで n は0~3の整数である。）であり、
 R^d は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、式： $-C(=O)-NR^gR^h$ で示される基または式： $-NR^iR^j$ で示される基であり、
 R^g および R^h は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり
 R^i および R^j は各々独立して水素、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換

もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルであり、
 R^4 は置換もしくは非置換のアルキルまたは $-OR^6$ であり、
 R^5 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、
 R^6 は水素または $-CONR^7R^8$ であり、
 R^7 および R^8 は各々独立して水素、または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

(2) 式(1)で示される化合物が、

式(11)：

[化3]

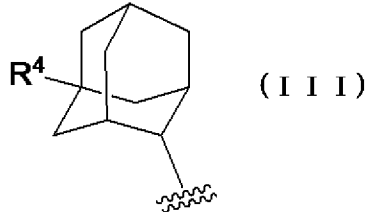


(式中、環A、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、上記(1)と同義である。)で示される化合物である上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効

成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

(3) 環Aが式(III)：

[化4]



(式中、 R^4 は上記(1)と同義である。)で示される基である上記(1)または(2)記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

(4) R^1 が水素である、上記(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

(5) R^2 が $-OR^5$ (ここで R^5 は上記(1)と同義である。)である上記(1)～(4)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

(6) R^2 が $-SR^5$ (ここで R^5 は上記(1)と同義である。)である上記(1)～(4)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

(7) R^5 が置換もしくは非置換のアルキルである上記(1)～(6)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

(8) R^a および R^b が各々独立して、置換もしくは非置換のアルキルである

上記（１）～（７）記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

（９） R^d がハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

（１０） R^d が式： $-C(=O)-NR^gR^h$ （ここで R^g および R^h は各々独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである。）で示される基である上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

（１１） R^d が式： $-NR^iR^j$ （ここで R^i および R^j は各々独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルである。）で示される基である上記（１）～（８）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

（１２） R^4 が $-OR^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCONR^7R^8$ または $-CH_2NHCOR^{12}$ 、（ここで R^{12} は置換もしくは非置換のアルキル、 $R^6\sim R^8$ は上記（１）と同義である。）である上記（１）～（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

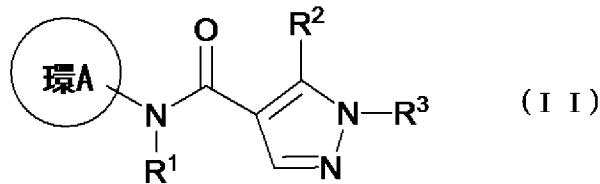
（１３） R^7 および R^8 が各々独立して、水素または置換もしくは非置換のアル

ルキルである上記（１）～（１２）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

（１４）式（１）で示される化合物が、

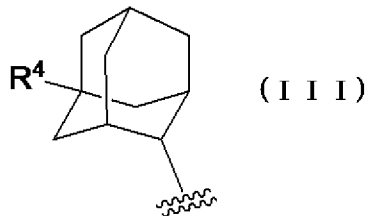
式（１１）：

[化5]



（式中、環Aが式（１１１）：

[化6]



（式中、 R^4 が $-OH$ または、 $-OC(=O)NH_2$ である。）で示される基であり、

R^1 が水素であり、

R^2 が $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、

R^5 がイソプロピルであり、

R^3 が式： $-CH=CH-C(CH_3)_2-NH-C(=O)-CH_3$ である）

である上記（１）記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

（１５）高グルココルチコイド血症が関与する病態が、筋委縮である、上記

（１）～（１４）のいずれかに記載の治療剤および／または予防剤。

（１６）高グルココルチコイド血症が関与する病態が、筋肉量を減少させる疾患である、上記（１５）記載の治療剤および／または予防剤。

(17) 高グルココルチコイド血症が関与する病態が、脂肪量を増加させる疾患である、上記(15)記載の治療剤および／または予防剤。

(18) 高グルココルチコイド血症が関与する病態が、中性脂肪を増加させる疾患である、上記(15)記載の治療剤および／または予防剤。

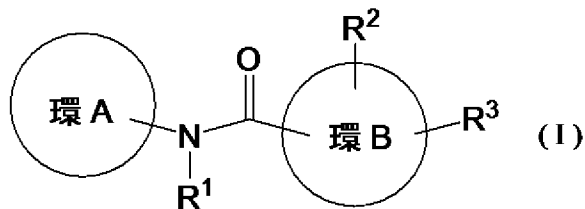
(19) 高グルココルチコイド血症が関与する病態が、遊離脂肪酸を増加させる疾患である、上記(15)記載の治療剤および／または予防剤。

(20) HSD1阻害作用を有する化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

(21) 高グルココルチコイド血症が関与する病態が、筋萎縮である、上記(20)記載の治療剤および／または予防剤。

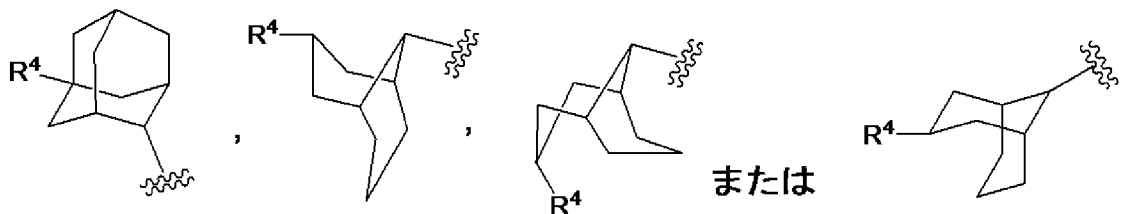
(22) 高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療および／または予防のための式(1)：

[化7]



(式中、
環Aは、

[化8]



であり、

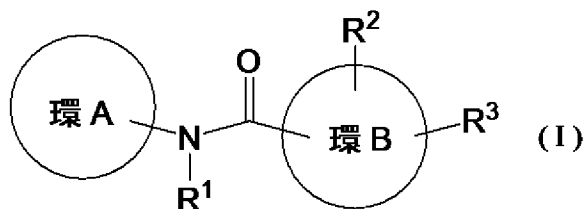
環Bは置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり、

R^1 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、
 R^2 は $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、
 R^3 は式： $-CH=CH-C(R^aR^b)-R^c-R^d$ で示される基であり、
 R^a および R^b は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたはハロゲンであり、
 R^c は $-(CH_2)_n-$ （ここで n は0~3の整数である。）であり、
 R^d は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、式： $-C(=O)-NR^gR^h$ で示される基または式： $-NR^iR^j$ で示される基であり、
 R^g および R^h は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり
 R^i および R^j は各々独立して水素、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換

もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルであり、
 R^4 は置換もしくは非置換のアルキルまたは $-OR^6$ であり、
 R^5 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、
 R^6 は水素または $-CONR^7R^8$ であり、
 R^7 および R^8 は各々独立して水素、または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

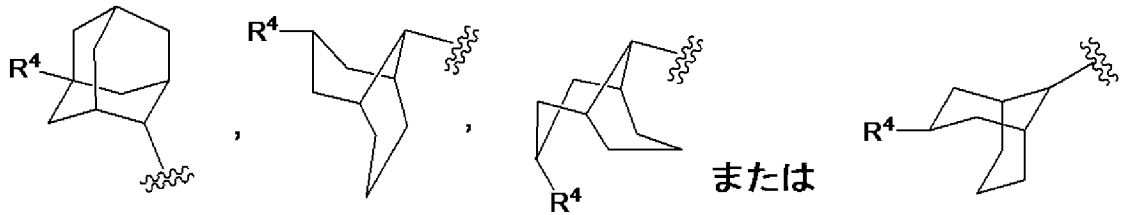
(23)式(1) :

[化9]



(式中、
 環Aは、

[化10]



であり、

環Bは置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり、

R^1 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 は $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、

R^3 は式： $-CH=CH-C(R^aR^b)-R^c-R^d$ で示される基であり、

R^a および R^b は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたはハロゲンであり、

R^c は $-(CH_2)_n-$ （ここで n は0～3の整数である。）であり、

R^d は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、式： $-C(=O)-NR^eR^f$ で示される基または式： $-NR^iR^j$ で示される基であり、

R^e および R^f は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の

アルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり

R¹およびR²は各々独立して水素、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルであり、

R⁴は置換もしくは非置換のアルキルまたは-O R⁶であり、

R⁵は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

R⁶は水素または-C O N R⁷ R⁸であり、

R⁷およびR⁸は各々独立して水素、または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として投与することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療および/または予防方法。

(24) HSD1阻害作用を有する化合物またはその製薬上許容される塩（好ましくは、上記(1)の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。特に好ましくは、化合物1-30または化合物1-168、またはそれらの製薬上許容される塩。）を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド状態において引き起こされる筋肉量減少抑制剤。

(25) HSD1阻害作用を有する化合物またはその製薬上許容される塩（好ましくは、上記(1)の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。特に好ましくは、化合物1-30または化合物1-168、またはそれらの製薬上許容される塩。）を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド状態において引き起こされる脂肪量増加抑制剤。

(26) HSD1阻害作用を有する化合物またはその製薬上許容される塩（好ましくは、上記(1)の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。特に好ましくは、化合物1-30または化合物1-168、またはそれらの製薬上許容される塩。）を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド状態において引き起こされる中性脂肪酸増加抑制剤。

(27) HSD1阻害作用を有する化合物またはその製薬上許容される塩（好ましくは、上記(1)の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。特に好ましくは、化合物1-30または化合物1-168、またはそれらの製薬上許容される塩。）を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド状態において引き起こされる遊離脂肪酸増加抑制剤。

が包含される。

発明の効果

[0006] 本発明の高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤は、高グルココルチコイド血症が関与する筋萎縮の優れた治療剤お

よび／または予防剤として、非常に有用である。特に本発明の高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤は、高コルチゾール血症による筋萎縮を発症した患者に有用である。さらには高グルココルチコイド血症が関与する筋肉量を減少させる疾患、脂肪量を増加させる疾患、中性脂肪を増加させる疾患および／または遊離脂肪酸を増加させる疾患の優れた治療剤および／または予防剤として、非常に有用である。

ここで、医薬としての有用性としては、代謝安定性がよい点、薬物代謝酵素の誘導も少ない点、他の薬剤を代謝する薬物代謝酵素の阻害も小さい点、経口吸収性の高い化合物である点、クリアランスが小さい点、毒性、特に心毒性が低い点または、半減期が薬効を発現するために十分長い点などが含まれる。

図面の簡単な説明

- [0007] [図1]C2C12細胞におけるコルチゾン処置によるAtrogen、MuRF1発現変化に対する化合物I-168の効果
- [図2]単回投与から1時間後の筋肉中11 β -HSD1活性
- [図3]単回投与から24時間後の筋肉中11 β -HSD1活性
- [図4]コルチゾンペレット移植によるマウスへの影響と化合物反復経口投与の効果（各筋肉）
- [図5]コルチゾンペレット移植によるマウスへの影響と化合物反復経口投与の効果（握力）
- [図6]コルチコステロン投与によるマウスの皮下脂肪への影響と化合物I-30の反復経口投与の効果
- [図7]コルチコステロン投与によるマウスの精巢上体脂肪への影響と化合物I-30の反復経口投与の効果
- [図8]コルチコステロン投与によるマウスの腓腹筋への影響と化合物I-30の反復経口投与の効果
- [図9]コルチコステロン投与によるマウスの前脛骨筋への影響と化合物I-30の反復経口投与の効果

[図10]コルチコステロン投与によるマウスの血中の中性脂肪量への影響と化合物 I-30 の反復経口投与の効果

[図11]コルチコステロン投与によるマウスの血中の遊離脂肪酸への影響と化合物 I-30 の反復経口投与の効果 図6～図11において、*は $p < 0.05$ vs 溶媒 (CORT 0 ug/mL), Dunnett検定、#は $p < 0.05$ vs 溶媒 (コルチコステロン 30 ug/mL) or 溶媒 (CORT 100 ug/mL), Student' s t検定において有意な差が得られたことを示す。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 以下に本明細書中で使用する各用語を説明する。なお、本明細書中、各用語は単独で使用されている場合も、または他の用語と一緒に使われている場合も、同一の意義を有する。

[0009] 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。特にフッ素、塩素および臭素が好ましい。

[0010] 「アルキル」は、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6または1～4個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

[0011] 「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

[0012] 「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等が挙げられる。アルキニルは任意の位置の

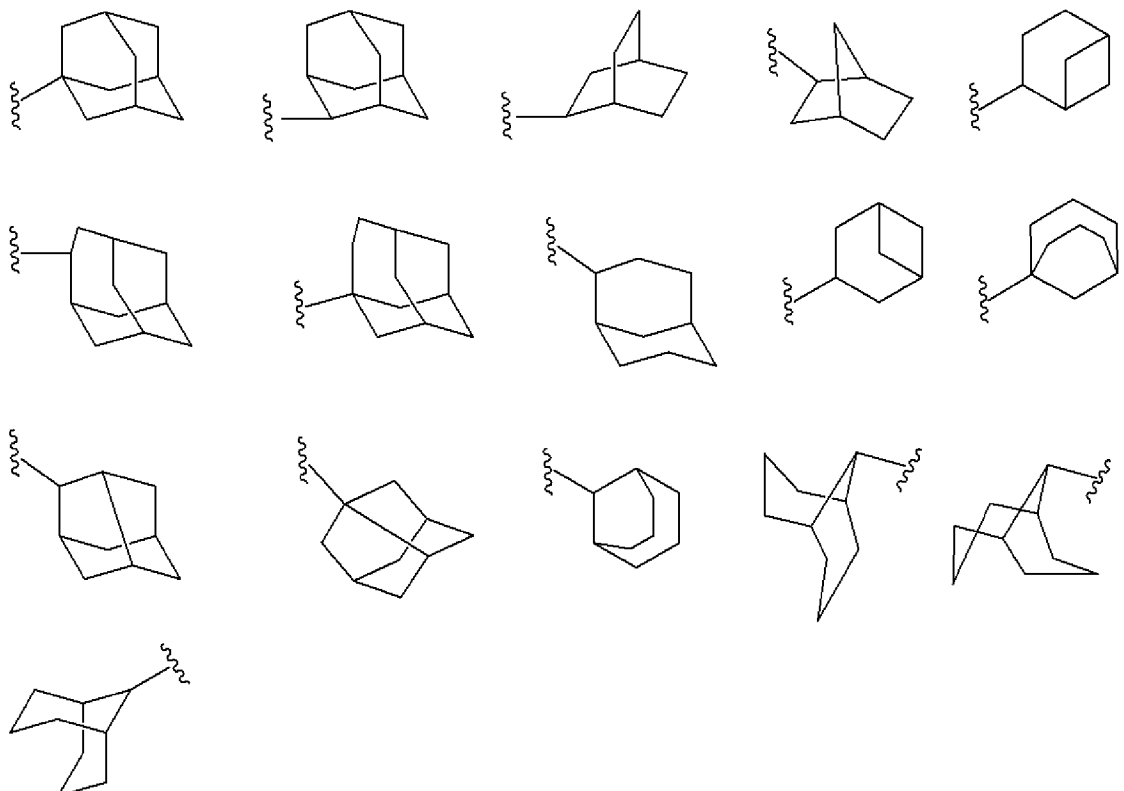
1以上の三重結合の他、さらに二重結合を有していてもよい。

[0013] 「シクロアルキル」とは、炭素数3～15の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、橋かけ環式炭化水素基、スピロ炭化水素基などが挙げられる。好ましくは、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、橋かけ環式炭化水素基が挙げられる。

[0014] 「スピロ炭化水素基」とは、2つの炭化水素環が1個の炭素原子を共有して構成されている環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはスピロ[3.4]オクチルなどが挙げられる。

[0015] 「橋かけ環式炭化水素基」とは、2つ以上の環が2個またはそれ以上の原子を共有している炭素数5～8の脂肪族環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはビスシクロ[2.1.0]ペンチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチルおよびビスシクロ[3.2.1]オクチル、トリシクロ[2.2.1.0]ヘプチルや、以下の基が例示される。

[化11]



[0016] 「シクロアルケニル」は、炭素数3～15個の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルが挙げられ、好ましくはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルである。シクロアルケニルには、環中に不飽和結合を有する橋かけ環式炭化水素基も含む。たとえば、上記シクロアルキルに例示した橋かけ環式炭化水素基の環中に二重結合を1～2個含んだ基などが例示される。

[0017] 「アリアル」は、単環芳香族炭化水素基（例：フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例：1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

[0018] 「芳香族複素環式基」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

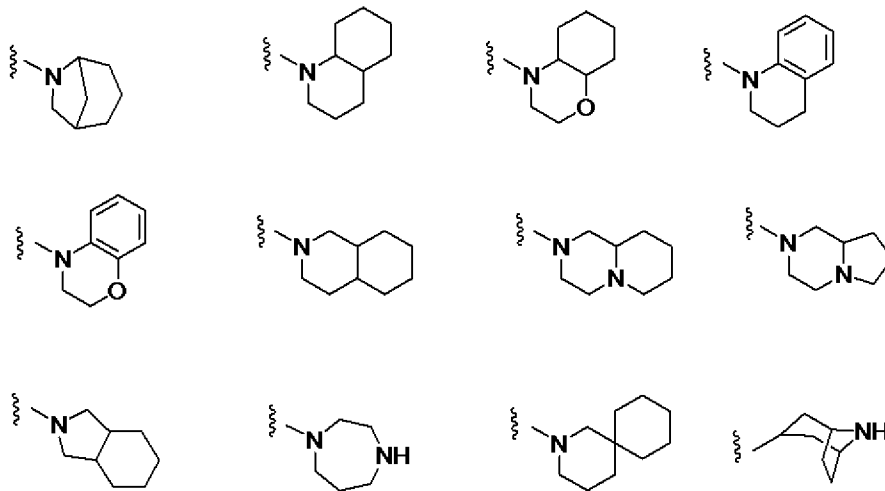
[0019] 「芳香族複素環式基」としては、例えば、フリル（例：2-フリル、3-フリル）、チエニル（例：2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例：1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例：1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例：1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例：1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル

、 1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例: 1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例: 2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例: 3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例: 2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例: 3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例: 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例: 3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例: 2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例: 3-フラザニル)、ピラジニル(例: 2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例: 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例: 2-ベンゾ [b] フリル、3-ベンゾ [b] フリル、4-ベンゾ [b] フリル、5-ベンゾ [b] フリル、6-ベンゾ [b] フリル、7-ベンゾ [b] フリル)、ベンゾチエニル(例: 2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、4-ベンゾ [b] チエニル、5-ベンゾ [b] チエニル、6-ベンゾ [b] チエニル、7-ベンゾ [b] チエニル)、ベンゾイミダゾリル(例: 1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾチアゾリル、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例: 2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例: 3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例: 2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例: 2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例: 1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例: 1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-

ーイソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例:2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例:1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例:1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例:1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例:1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

[0020] 「非芳香族複素環式基」は、酸素原子、硫黄原子、及び／又は窒素原子を環内に1~4個含んでいてもよく、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい非芳香族複素環式基を意味する。また、そのような非芳香族複素環式基がさらに炭素数1~4のアルキル鎖で架橋されていてもよく、シクロアルカン(5~6員環が好ましい)、芳香族炭素環や芳香族ヘテロ環が縮合していてもよい。非芳香族であれば、飽和でも不飽和でもよい。好ましくは5~8員環である。例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニルや、以下の基が例示される。

[化12]



[0021] 「置換もしくは非置換のアルキル」、「置換もしくは非置換のアルケニル」、「置換もしくは非置換のアルキニル」、「置換もしくは非置換のシクロアルキル」、「置換もしくは非置換のシクロアルケニル」、「置換もしくは非置換のアリール」、「置換もしくは非置換のヘテロアリール」、「置換もしくは非置換のヘテロサイクル」、「置換もしくは非置換のアルキルスルホニル」、「置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル」、「置換もしくは非置換のアリールスルホニル」、「置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル」、「置換もしくは非置換のヘテロサイクルスルホニル」、「置換もしくは非置換のアルキルオキシ」、「置換もしくは非置換のアシル」、「置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のヘテロサイクルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルキルカルボニル」、「置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル」、「置換もしくは非置換のアリールカルボニル」、「置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル」または「置換もしくは非置換のヘテロサイクルカルボニル」における置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン、ハロゲン化アルキル（例： CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 ）、ニトロ、ニトロソ、シアノ、アルキル（例：メチル

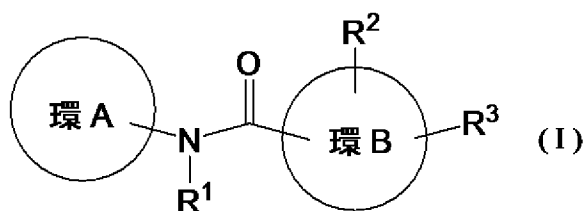
、エチル、イソプロピル、tert-ブチル)、アルケニル(例:ビニル)、アルキニル(例:エチニル)、シクロアルキル(例:シクロプロピル、アダマンチル)、ヒドロキシアルキル(例:ヒドロキシメチル)、シクロアルキルアルキル(例:シクロヘキシルメチル、アダマンチルメチル)、シクロアルケニル(例:シクロプロペニル)、アリール(例:フェニル、ナフチル)、アリールアルキル(例:ベンジル、フェネチル)、芳香族複素環式基(例:ピリジル、フリル)、芳香族複素環アルキル(例:ピリジルメチル)、非芳香族複素環式基(例:ピペリジル)、非芳香族複素環アルキル(例:モルホリルメチル)、アルキルオキシ(例:メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ)、ハロゲン化アルキルオキシ(例:OCF₃)、アルケニルオキシ(例:ビニルオキシ、アリルオキシ)、アリールオキシ(例:フェニルオキシ)、アルキルオキシカルボニル(例:メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、アリールアルキルオキシ(例:ベンジルオキシ)、アミノ(例:アルキルアミノ(例:メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ)、アシルアミノ(例:アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ)、アリールアルキルアミノ(例:ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ、アルキルアミノアルキル(例:ジエチルアミノメチル)、スルファモイル等からなる群から選択される。1~4個の当該置換基で置換されていてもよい。

[0022] 「置換もしくは非置換のアミノ」、「置換もしくは非置換のカルバモイル」、「置換もしくは非置換のチオカルバモイル」、「置換もしくは非置換のスルファモイル」の置換基としては、アルキル、アルケニル、アリール、芳香族複素環式基、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、スルファモイル、アルキルスルホニル、カルバモイル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、芳香族複素環スルホニル、非芳香族複素環スルホニル、アシル、ヒドロキシ、スルホニル、スルフィニ

ル、アミノなどが挙げられる。

[0023] 式(1) :

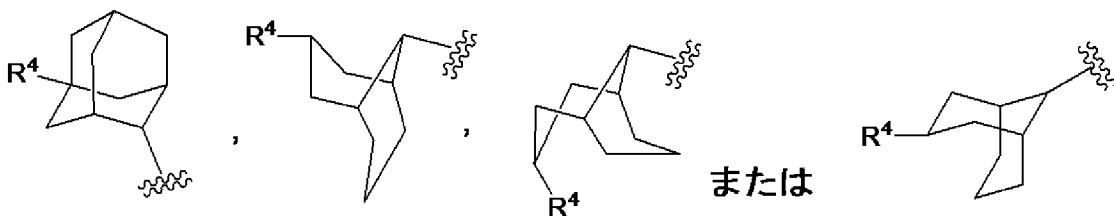
[化13]



で示される化合物における、環A、環B、R¹、R²およびR³の好ましい態様を以下に示す。下記の可能な組合せの化合物が好ましい。

[0024] 環Aとしては、

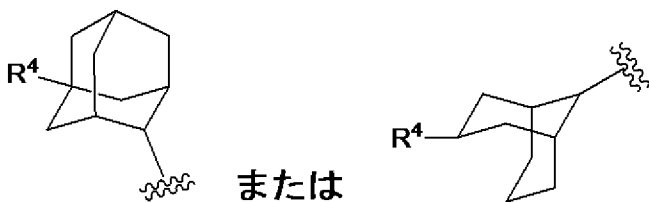
[化14]



が挙げられる。

好ましくは、

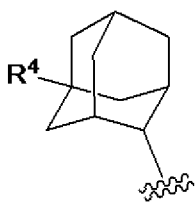
[化15]



が挙げられる。

特に、環Aとしては、

[化16]



が好ましい。

なお、環Aはシン、アンチのいずれの異性体も包含する。

[0025] 環Bとしては、置換もしくは非置換のヘテロアリアルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクルが挙げられる。

好ましくは、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、モルホリノ、モルホリニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロチエニルが挙げられる。

特に、環Bとしては、ピラゾリルが好ましい。

また、環Bは R^2 および R^3 以外の置換基を有していてもよい。

[0026] R^1 としては、水素または置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる。好ましくは、水素、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルが挙げられる。特に水素が好ましい。

[0027] R^2 としては、 $-OR^5$ または $-SR^5$ で示される基が挙げられる。

特に、 $-OR^5$ が好ましい。

別の対応としては、 $-SR^5$ が好ましい。

[0028] R^3 としては、式： $-CH=CH-C(R^aR^b)-R^c-R^d$ で示される基が挙げられる。

R^a および R^b としては、各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたはハロゲンが挙げられる。

好ましくは各々独立して、置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる。

特に好ましくは、共にメチルが挙げられる。

R^c としては、 $-(CH_2)_n-$ （ここで n は0~3の整数である。）が挙げられる。ここで n としては、0または1が好ましく、特に、0が好ましい。

R^d としては、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは

非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、式： $-C(=O)-NR^gR^h$ で示される基または式： $-NR^iR^j$ で示される基が挙げられる。

好ましい R^d としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。

好ましい別の R^d としては、式： $-C(=O)-NR^gR^h$ （ここで R^g および R^h は各々独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである。）で示される基が挙げられる。

好ましいさらに別の R^d としては、式： $-NR^iR^j$ （ここで R^i および R^j は各々独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルである。）で示される基が挙げられる。

R^g および R^h としては、各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルが挙げられる。

R^i および R^j としては、各々独立して水素、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もし

くは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルが挙げられる。

R^4 としては、置換もしくは非置換のアルキルまたは $-OR^6$ が挙げられる。

好ましくは $-OR^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCONR^7R^8$ または $-CH_2NHCOR^{12}$ 、(R^6 は水素または $-CONR^7R^8$ であり、 R^7 および R^8 は各々独立して水素、または置換もしくは非置換のアルキルであり、 R^{12} は置換もしくは非置換のアルキルである。)で示される基である。

R^7 および R^8 としては各々独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる。

好ましくは、各々独立して、水素、メチル、エチルである。

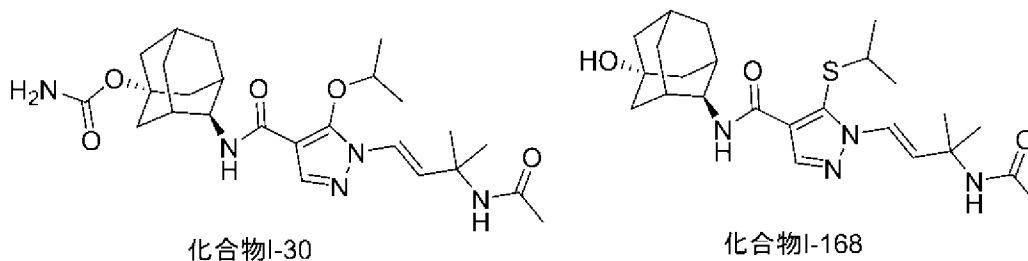
[0029] m および p としては各々独立して1~3の整数があげられる。

m として好ましくは、1または2である。 p として好ましくは、1である。

。

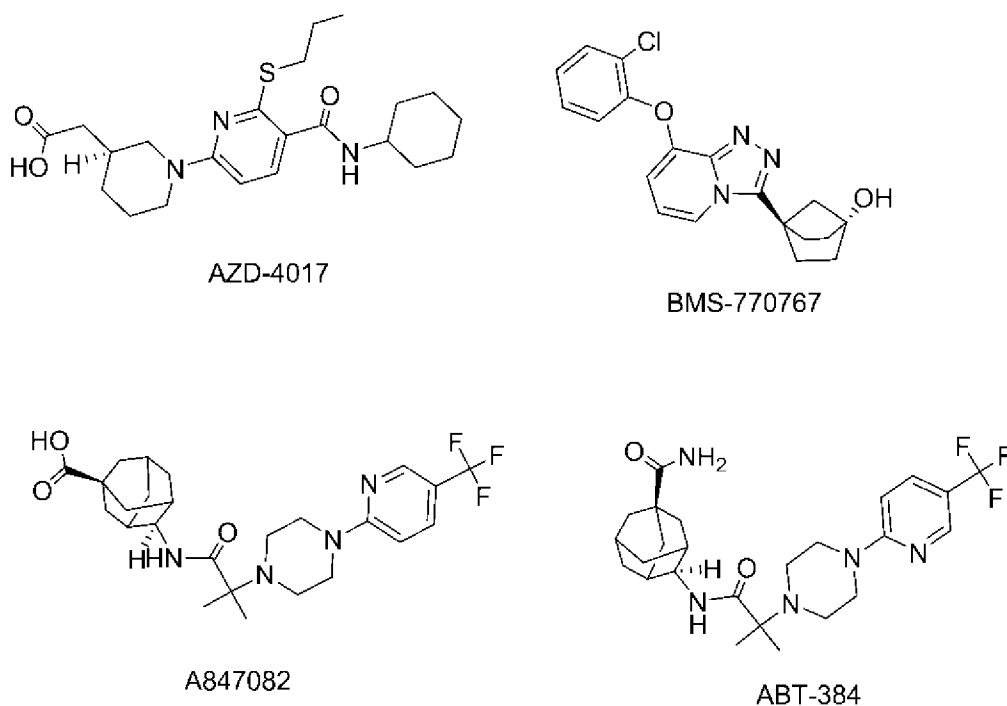
式(1)で示される化合物またはHSD1阻害作用を有する化合物としては、以下の2化合物が特に好ましい。

[化17]



[0030] HSD1阻害作用を有する化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする高グルコルチコイド血症が関与する病態の治療剤および/または予防剤が好ましい。HSD1阻害作用を有する化合物またはその製薬上許容される塩の、化合物としては、以下に示す化合物が挙げられる。

[化18]



[0031] 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、以下の塩が挙げられる。

塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩

；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。

酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

[0032] 溶媒和物とは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、アルコール（例：エタノール）和物や水和物等が挙げられる。水和物としては、1水和物、2水和物等を挙げることができる。

[0033] 「高グルココルチコイド血症」とは、コルチゾール、コルチゾンおよび／またはコルチコステロンが慢性的に基準値よりも多い状態をいい、特に「高コルチゾール血症」を含む。具体的には起床時から2時間以内のコルチゾールが $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、好ましくは $24.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の状態をいう。

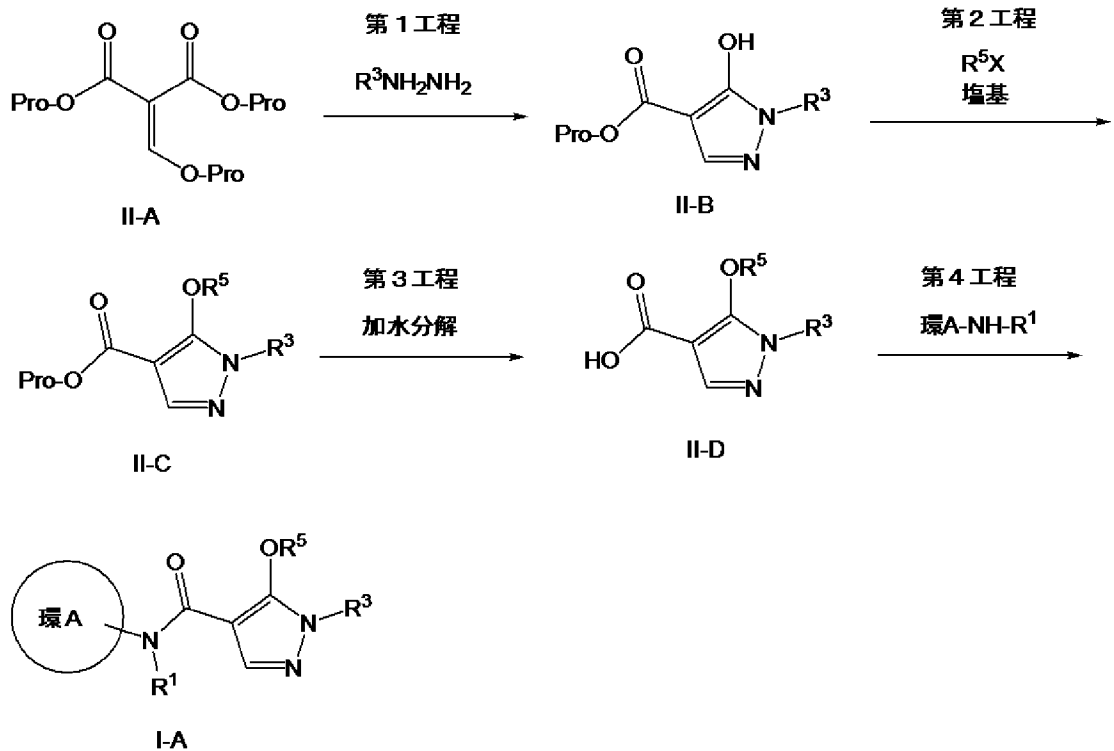
「高グルココルチコイド血症が関与する病態」とは、内因性および／または外因性的の原因により高グルココルチコイド血症の状態になることにより引き起こされる病態をいう。

[0034] 本発明化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは

、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

($R^2 = -OR^5$ である場合)

[化19]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(II-A)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。Proは保護基を意味し、保護基としてはアルキル等が挙げられる。)

[0035] 第1工程

式(II-A)で示される化合物とヒドラジンを反応させ、式(II-B)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)、飽和炭化水素類(例、シクロヘキサン、ヘキサンなど)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、エステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチルなど)、ケトン

類（例、アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル類（例、アセトニトリルなど）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、*t*-ブタノールなど）、水およびそれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくは、アルコール類（例、メタノール、エタノール、*t*-ブタノールなど）を用いることができる。さらに好ましくは、 Pr-OH を用いればよい。室温または使用する溶媒が還流する温度で、0.5～48時間反応させればよい。

[0036] 第2工程

式(11-B)で示される化合物と R^5X で示される化合物を塩基存在下で反応させ、式(11-C)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトンなど）、*N*-ジメチルホルムアミドを用いればよい。塩基としては、例えば金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）、金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなど）、炭酸水素ナトリウム、金属ナトリウム、有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど）、ピリジン、アルキルリチウム（*n*-BuLi、*sec*-BuLi、*tert*-BuLi）等が挙げられる。好ましくは、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）を用いればよい。室温または使用する溶媒が還流する温度で、0.5～48時間反応させればよい。

[0037] 第3工程

式(11-C)で示される化合物を加水分解し、式(11-D)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,

2-ジメトキシエタンなど)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、*t*-ブタノールなど)、水およびそれらの混合溶媒を用いればよい。塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)を用いればよい。-20~40℃で0.5~24時間反応させればよい。

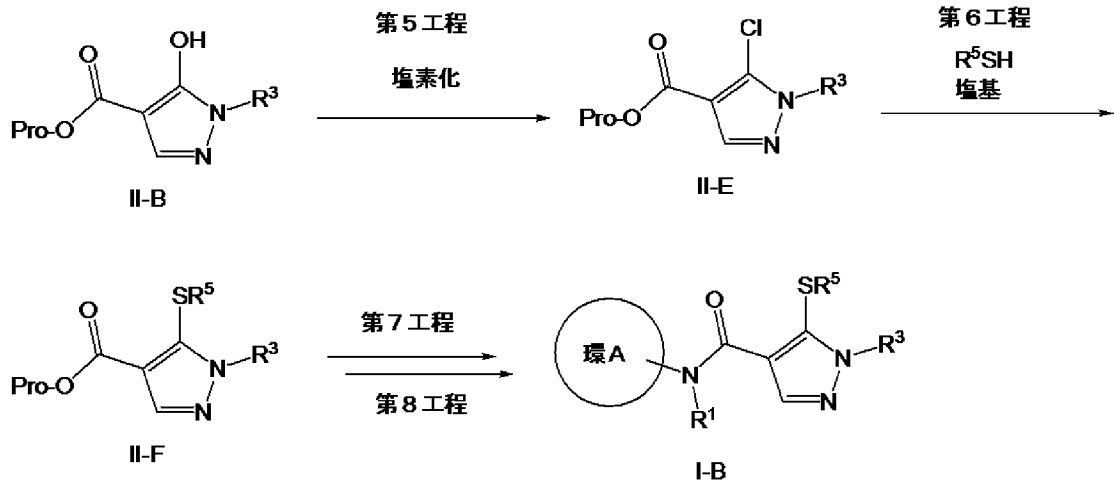
[0038] 第4工程

式(11-D)で示される化合物と式(環A-NH-R¹)で示される化合物を反応させ、式(1-A)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、*N*-ジメチルホルムアミドを用いればよい。塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)を用いればよい。反応は、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSCI)や1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)を縮合剤として用いることができる。なお、添加剤として*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)や*N*-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)を用いることができる。-20℃から使用する溶媒が還流する温度で、0.5~24時間反応させればよい。

(R²=-SR⁵である場合)

[化20]



[0039] 第5工程

式(II-B)で示される化合物のヒドロキシ基を塩素に変換し、式(II-E)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、オキシ塩化リン($POCl_3$)を用いればよい。 $-20^\circ C$ からオキシ塩化リンが還流する温度で、0.5~24時間反応すればよい。

[0040] 第6工程

式(II-E)で示される化合物と R^5SH で示される化合物を塩基存在下で反応させ、式(II-F)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトンなど)、N-ジメチルホルムアミドを用いればよい。塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属水素化物(例、水素化ナトリウムなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)などを用いればよい。室温または使用する溶媒が還流する温度で、0.5~48時間反応させればよい。

[0041] 第7工程

式(II-E)で示される化合物を加水分解し、式(II-F)で示される化合物を製造する工程である。

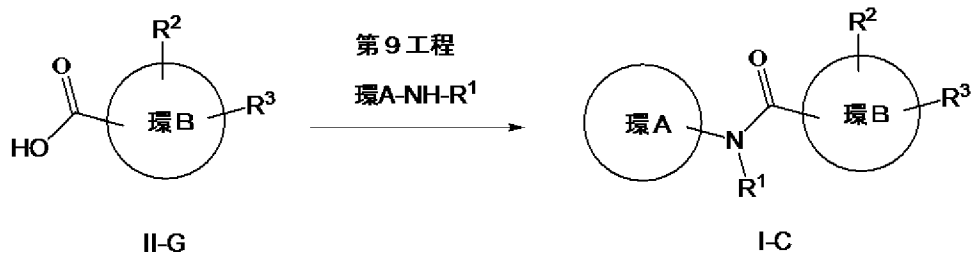
上記、第3工程と同様に行えばよい。

[0042] 第8工程

式(11-F)で示される化合物と式(環A-NH-R¹)で示される化合物を反応させ、式(1-B)で示される化合物を製造する工程である。

上記、第4工程と同様に行えばよい。

[化21]



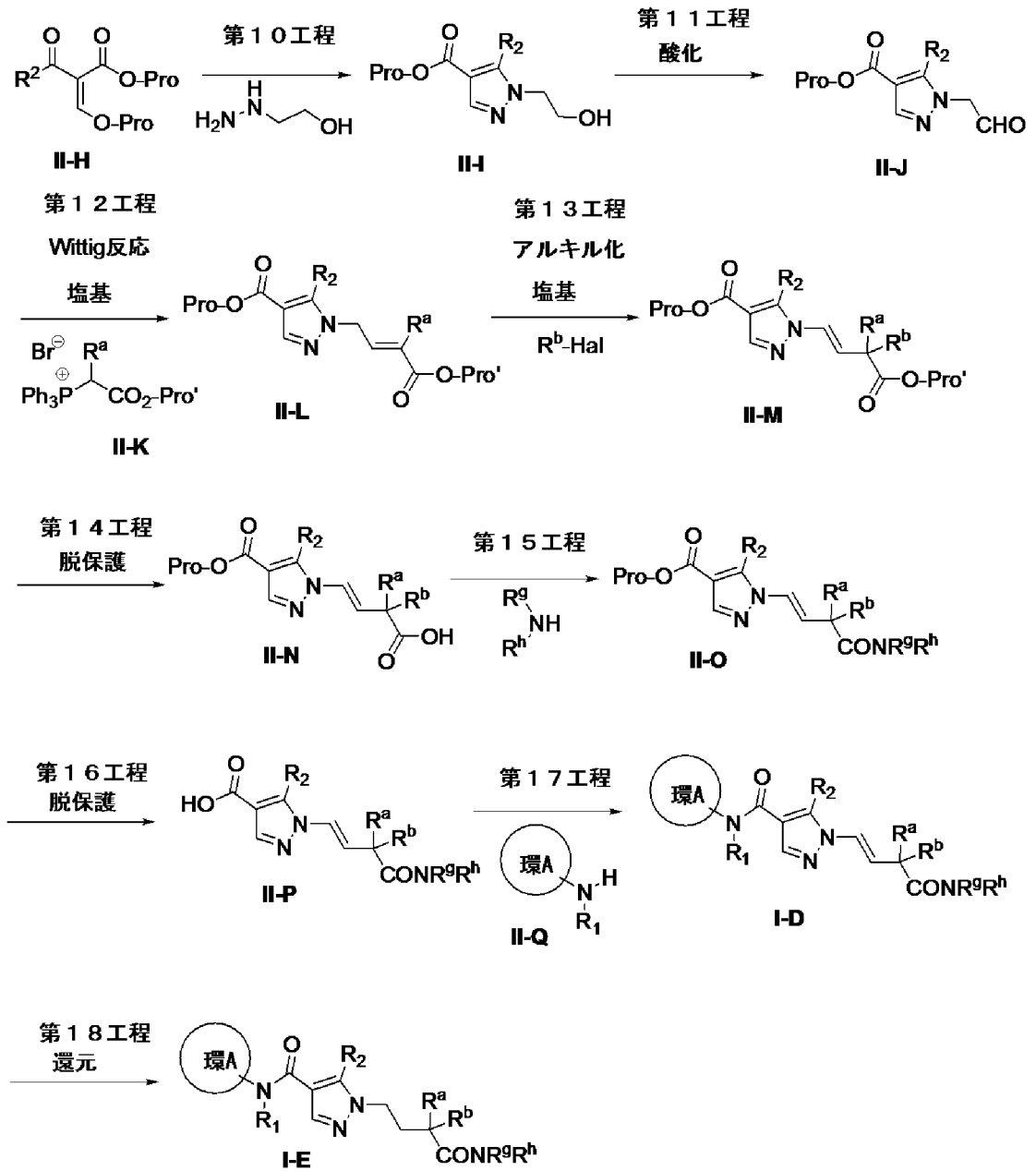
(式中、各記号は前記と同義であり、式(11-G)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。)

[0043] 第9工程

式(11-G)で示される化合物と式(環A-NH-R¹)で示される化合物を反応させ、式(1-C)で示される化合物を製造する工程である。

上記、第4工程と同様に行えばよい。

[化22]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(II-H)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。ProおよびPro'は保護基を意味する。ProおよびPro'としては、メチル基、エチル基、ベンジル基、ベンゾイル基、t-ブチル基等が挙げられる。Halはハロゲンを意味する。)

[0044] 第10工程

式(II-H)で示される化合物とヒドラジンを反応させ、式(II-I)

)で示される化合物を製造する工程である。

上記、第1工程と同様に行えばよい。

[0045] 第11工程

式(11-I)で示される化合物を酸化して式(11-J)で示される化合物を製造する工程である。

酸化剤としては、IBX(2-ヨードキシ安息香酸)、クロム・マンガン・銀等の金属塩や金属酸化物、有機酸化剤を用いることができる。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、アセトニトリルやエステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチルなど)を用いればよい。

室温または使用する溶媒が還流する温度で、0.5~24時間反応させればよい。

本酸化反応工程は、Swern酸化、TEMPO酸化等の条件で行うこともできる。

[0046] 第12工程

式(11-J)で示される化合物と式(11-K)で示される化合物とのWittig反応により、式(11-L)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチルなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。

塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)を用いればよい。

反応は-20~40℃で0.5~48時間行えばよい。

[0047] 第13工程

式(11-L)で示される化合物を塩基存在下でR^b-Halと反応させ、

式 (I I - M) で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程 1 記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類 (例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど) を用いればよい。

塩基としては、工程 2 記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなど)、LDA を用いればよい。

反応は -78 ~ 40 °C で 0.5 ~ 24 時間行えばよい。

[0048] 第 14 工程

式 (I I - M) で示される化合物を強酸性条件下で脱保護し、式 (I I - N) で示される化合物を製造する工程である。

強酸としては、例えばトリフルオロ酢酸や硫酸を用いることができる。

溶媒としては、工程 1 記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど) を用いればよい。

反応は -78 ~ 40 °C で 0.5 ~ 24 時間行えばよい。

[0049] 第 15 工程

式 (I I - N) で示される化合物とアミンを反応させ、式 (I I - O) で示される化合物を製造する工程である。

上記、第 4 工程と同様に行えばよい。

[0050] 第 16 工程

式 (I I - O) で示される化合物を脱保護し、式 (I I - P) で示される化合物を製造する工程である。

上記、第 3 工程と同様に行えばよい。

[0051] 第 17 工程

式 (I I - P) で示される化合物と式 (I I - Q) で示される化合物を反応させ、式 (I - D) で示される化合物を製造する工程である。

上記、第 4 工程と同様に行えばよい。

[0052] 第18工程

式(1-D)で示される化合物を還元し、式(1-E)で示される化合物を製造する工程である。

遷移金属触媒を用いた接触水素添加反応を行えばよい。遷移金属触媒としては、白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケル等を用いることができる。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、アルコール類(例、メタノール、エタノール、t-ブタノールなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)、水およびそれらの混合溶媒等を用いればよい。

反応は、水素および遷移金属触媒存在下で、20~50℃で0.5~48時間行えばよい。

[化23]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(11-R)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。Proは保護基を意味し、保護基としてはメチル基、エチル基、ベンジル基、ベンゾイル基、t-ブチル基等が挙げられる。)

[0053] 第24工程

式(11-R)で示される化合物を式(11-T)で示される化合物に変換する工程である。

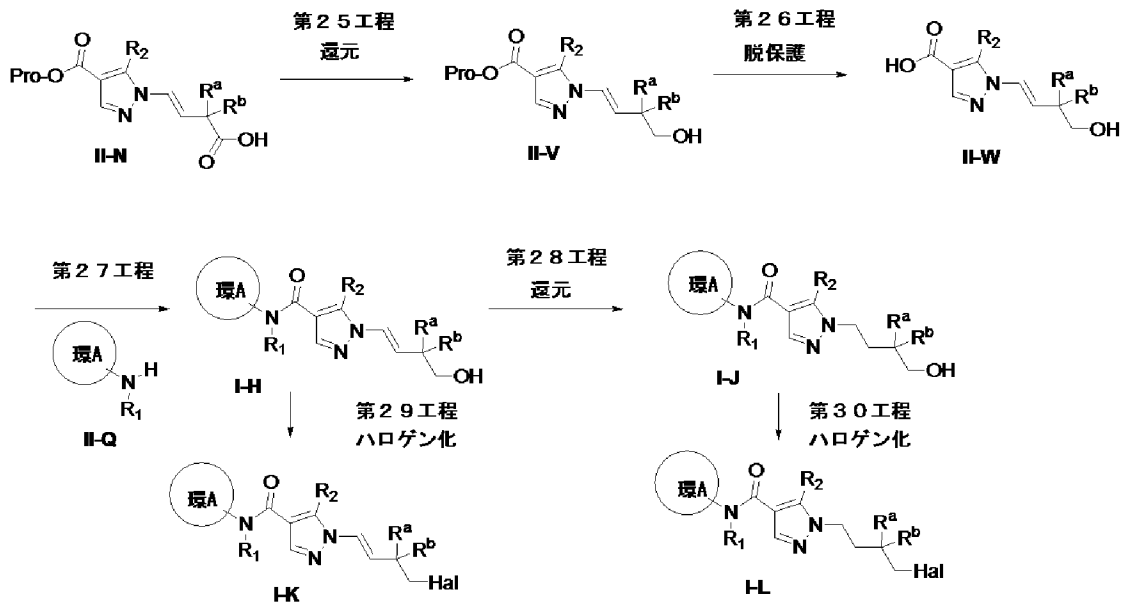
本工程は、RⁱおよびR^jのどちらか一方が水素であり、もう一方が置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリール

オキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクルオキシカルボニルである場合の反応工程である。式(11-R)で示される化合物と対応するアルコールまたはアミンと反応させればよい。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。

-20℃から使用する溶媒が還流する温度で、0.5~24時間反応させればよい。

[化24]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(11-N)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。Proは保護基を意味し、保護基としてはメチル基、エチル基、ベンジル基、ベンゾイル基、t-ブチル基等が挙げられる。Halはハロゲンを意味する。)

[0054] 第25工程

式(11-N)で示される化合物を還元し、式(11-V)で示される化合物を製造する工程である。式(11-N)で示される化合物とクロロ炭酸

エチルを反応させ、活性エステルとした後、還元剤と反応させればよい。

溶媒としては、工程 1 記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど）を用いればよい。

還元剤としては、トリアセトキシヒドロほう酸ナトリウム、水素化ほう素ナトリウム、テトラヒドロほう酸リチウム、ピリジンボラン錯体、テトラヒドロフランボラン錯体、硫化ジメチルーボラン錯体および 2-ピコリンボラン錯体が挙げられる。好ましくは、水素化ほう素ナトリウムである。

-20~50℃で0.5~24時間反応させればよい。

[0055] 第 26 工程

式 (I-I-V) で示される化合物を脱保護し、式 (I-I-W) で示される化合物を製造する工程である。

上記、工程 3 と同様に行えばよい。

[0056] 第 27 工程

式 (I-I-W) で示される化合物と式 (I-I-Q) で示される化合物を反応させ、式 (I-I-H) で示される化合物を製造する工程である。

上記、工程 4 と同様に行えばよい。

[0057] 第 28 工程

式 (I-I-H) で示される化合物を還元し、式 (I-I-J) で示される化合物を製造する工程である。

上記、工程 18 と同様に行えばよい。

[0058] 第 29 工程

式 (I-I-H) で示される化合物をハロゲン化し、式 (I-I-K) で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程 1 記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど）を用いればよい。

ハロゲン化剤としては、DAST ((diethylamino)sulfur trifluoride)

、NCS（N-クロロスクシンイミド）、NBS（N-ブロモスクシンイミド）、 $CB r_4$ 、 $P B r_3$ 、 $P B r_5$ を用いればよい。

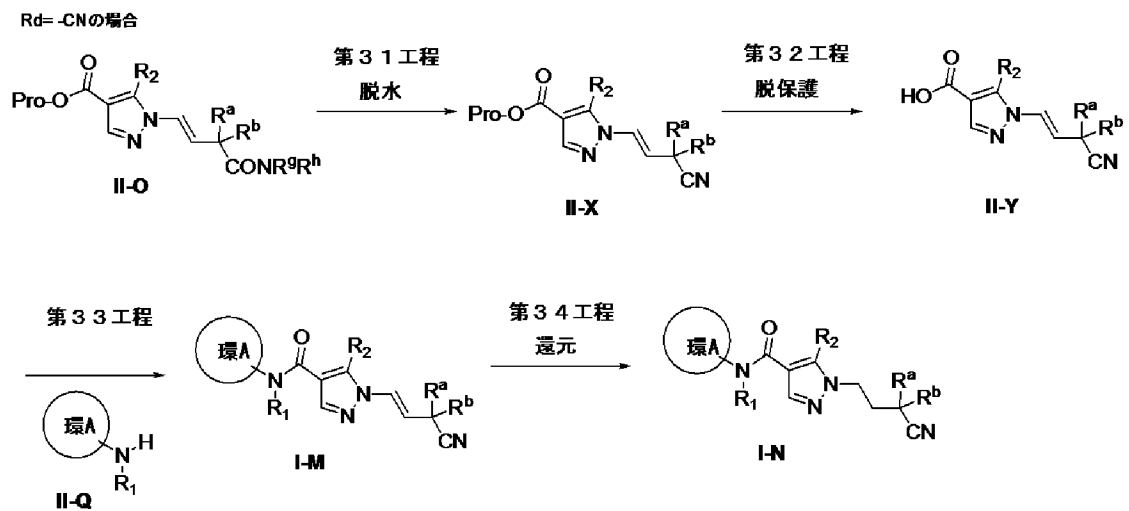
反応は、 $-78^{\circ}C$ から使用する溶媒が還流する温度で、0.5～24時間行えばよい。

[0059] 第30工程

式（I-J）で示される化合物をハロゲン化し、式（I-L）で示される化合物を製造する工程である。

上記、工程29と同様に行えばよい。

[化25]



（式中、 R^g および R^h は水素、それ以外の各記号は前記と同義であり、式（I-I-O）で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。Proは保護基を意味し、保護基としてはメチル基、エチル基、ベンジル基、ベンゾイル基、*t*-ブチル基等が挙げられる。）

[0060] 第31工程

式（I-I-O）で示される化合物を脱水し、式（I-I-X）で示される化合物を製造する工程である。ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど）中、無水トリフルオロ酢酸、ピリジンと $-20^{\circ}C$ ～ $40^{\circ}C$ で0.5～10時間反応させればよい。

[0061] 第32工程

式(11-X)で示される化合物を脱保護し、式(11-Y)で示される化合物を製造する工程である。

上記、工程18と同様に行えばよい。

[0062] 第33工程

式(11-Y)で示される化合物と式(11-Q)で示される化合物を反応させ、式(1-M)で示される化合物を製造する工程である。

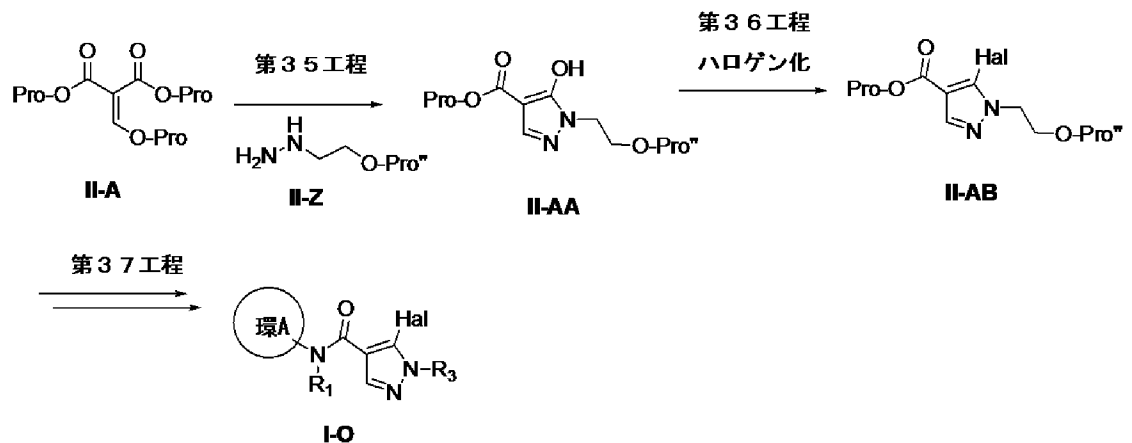
上記、工程4と同様に行えばよい。

[0063] 第34工程

式(1-M)で示される化合物を還元し、式(1-N)で示される化合物を製造する工程である。

上記、工程18と同様に行えばよい。

[化26]



(式中、各記号は前記と同義であり、式(11-A)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。Proは保護基を意味し、保護基としてはメチル基、エチル基、ベンジル基、ベンゾイル基、*t*-ブチル基等が挙げられる。Pro'は保護基を意味し、保護基としては、*t*-ブチル基、トリチル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、シリル基、メタンシルホニル基、アシル基等が挙げられる。)

[0064] 第35工程

式(11-A)で示される化合物と式(11-Z)で示される化合物を反

応させ、式(11-AA)で示される化合物を製造する工程である。

上記、第1工程と同様に行えばよい。

[0065] 第36工程

式(11-AA)で示される化合物をハロゲン化し、式(11-AB)で示される化合物を製造する工程である。

例えば、WO2007/058346の実施例3に記載の条件によりハロゲン化することができる。

塩素化する場合は、オキシ塩化リンを用いて-20℃からオキシ塩化リンが還流する温度で0.5~24時間反応させればよい。このとき、溶媒として工程1記載の溶媒を用いることができるが、使用しなくてもよい。

臭素化する場合は PBr_3 を用いて同様に行うことができる。また、フッ素体は対応する塩素体にフッ化カリウムを作用させることで得ることができる。

[0066] 第37工程

式(11-AB)で示される化合物から、式(1-O)で示される化合物を製造する工程である。

[0067] 本発明化合物の各種の置換基は、(1) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS等を参考にして、導入することができる。

[0068] 本発明化合物は、優れたI型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害活性を有する。従って、I型11βヒドロキシステロイド脱水素酵素が関与する疾患、特に、高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高血糖および/またはシンドロームXなどの疾患の治療または予防に用いることができる。特に、糖尿病の治療または予防においては、有用である。

[0069] 本発明に使用される化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明に使用される化合物は通常の製剤、例えば

錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤若しくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に使用される化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。特に、経口剤として使用する場合は好ましい。

本発明に使用される化合物の製剤は、治療有効量の本発明に使用される化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例：混合する）ことによって製造される。本発明に使用される化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

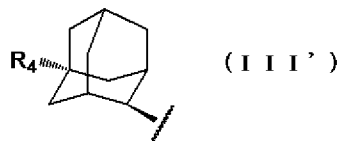
本発明に使用される化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。また投与においては他の治療剤と併用することもできる。

[0070] 以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

なお、

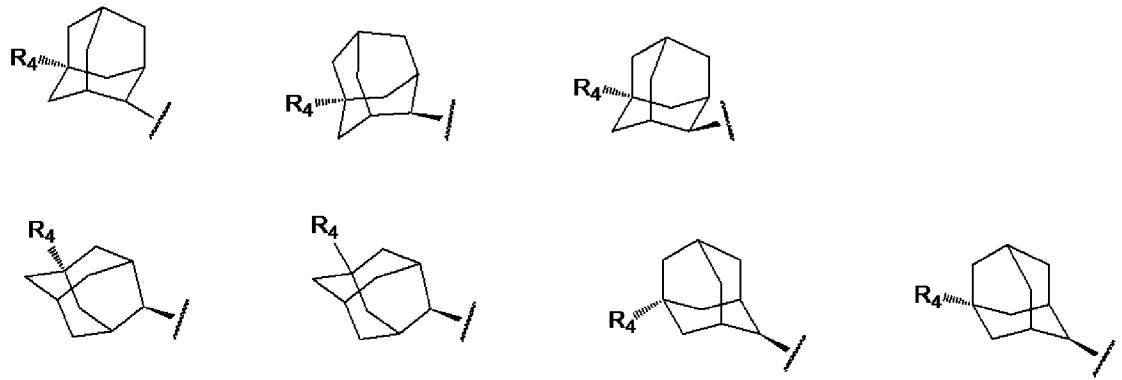
式 (III')

[化27]



で示される基は以下の基と同等である。

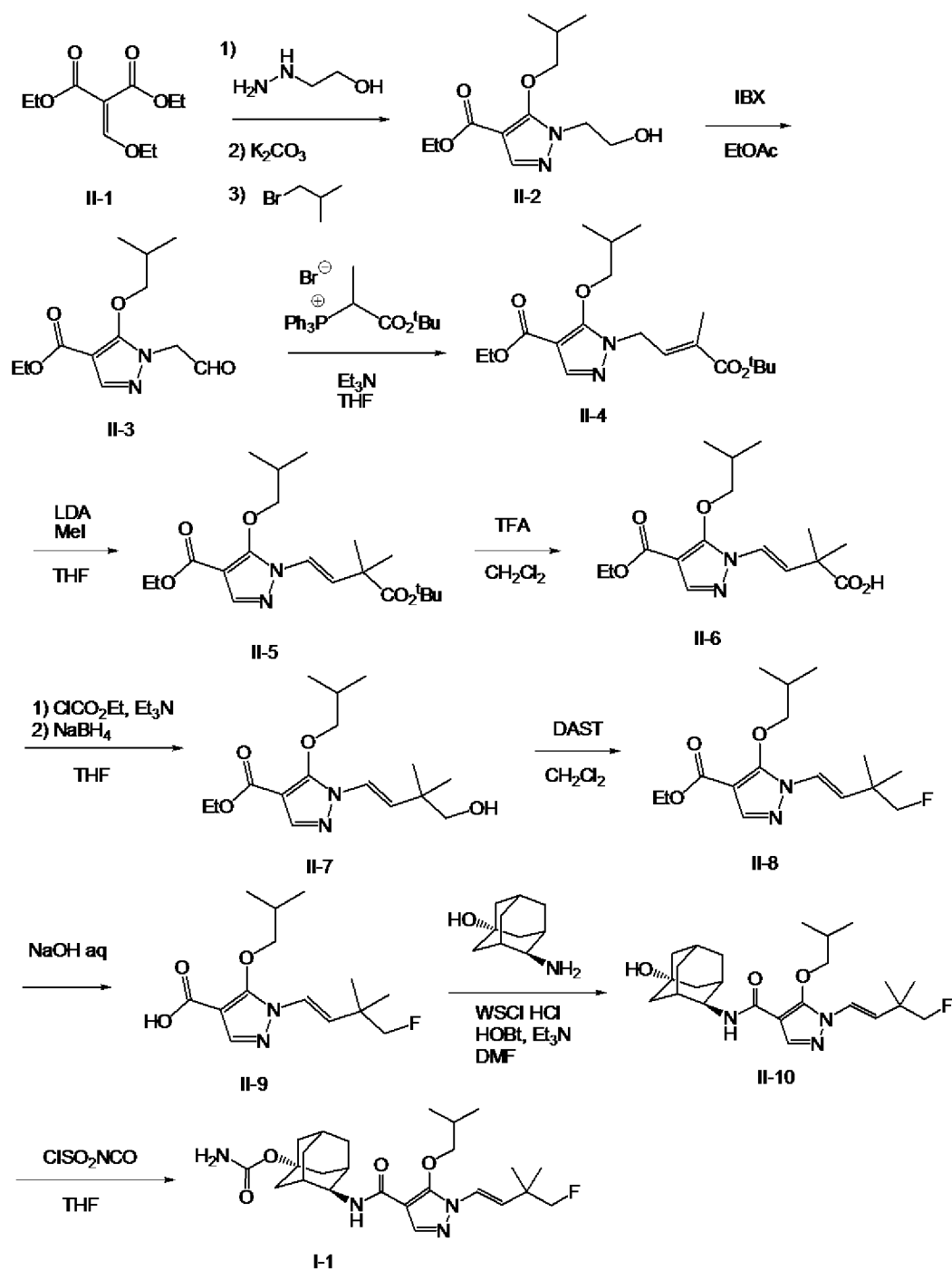
[化28]



実施例 1

[0071]

[化29]



化合物 I-1 (エトキシメチレンマロン酸ジエチル、10g) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (50ml) へ、80%ヒドラジンエタノール (4.4g) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 (50ml) を約15分かけて滴下した。その後、炭酸カリウム (6.4g) を加え、80℃にて2時間攪拌後、臭化イソブチル (7.6mL) を加え、120℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応混合液を0.5M 塩酸に注ぎ、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、続いて飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後に溶媒を留去した。残渣を少量の酢酸エチルに溶解し、氷冷下、ヘキサンを加え析出した結晶を濾取した。乾燥し化合物 11-2 (4.6g)を得た。

化合物 11-2 (5.7g)の酢酸エチル溶液(160ml)にIBX(7.5g)を加え、6時間加熱還流を行った。反応終了後、不溶物をろ過し、溶媒を留去して化合物 11-3 (5.6g)を得た。精製することなく次の反応に用いた。

化合物 11-3 (5.6g)のテトラヒドロフラン溶液(40ml)にホスホニウム塩(13.5g)を加え、そこにトリエチルアミン(3.4g)を20分かけて滴下した。その後、室温で3時間攪拌した。反応終了後、水(40ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 11-4 (5.2g)を得た。

ジイソプロピルアミン(1.3ml)のテトラヒドロフラン溶液(60ml)を -78°C に冷却し、*n*-ブチルリチウム(3.25ml、2.8Mヘキサン溶液)を滴下した。同温度にて30分間攪拌した後に、化合物 11-4 (2.8g)のテトラヒドロフラン溶液(40ml)を加え、更に30分間攪拌した。次にヨードメタン(1.4ml)を加え、 0°C まで徐々に昇温した。3時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 11-5 (2.42g)を得た。

化合物 11-5 (19.4g)のジクロロメタン溶液(100ml)にトリフルオロ酢酸(50ml)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、水(100ml)で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物 11-6 (16.6g)を得た。

化合物 11-6 (237mg)のテトラヒドロフラン溶液(3ml)に 0°C でトリエチルアミン(152 μl)、クロロ炭酸エチル(84 μl)を加え、室温にて1時間攪拌した。次に、 0°C にて水素化ほう素ナトリウム(69mg)、水(1ml)を加え、20分間

攪拌した。反応終了後、塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 11-7 (185mg) を得た。

化合物 11-7 (185mg) のジクロロメタン溶液 (5ml) を -78°C に冷却し、DAST (102 μl) を加え、同温度で 30 分攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 11-8 (62mg) を得た。

化合物 11-8 (61.6mg) のテトラヒドロフラン (1ml) - メタノール (1ml) 混合液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応終了後、2N 塩酸水溶液を加えて酸性とした後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、化合物 11-9 (60.1mg) を得た。精製することなく次の反応に用いた。

化合物 11-9 (60.1mg) のジメチルホルムアミド溶液 (3ml) にヒドロキシアダマンタンアミン (38.8mg)、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 (48.5mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (8.5mg)、トリエチルアミン (50 μl) を加え、室温にて 18 時間攪拌した。反応終了後、2N 塩酸水溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 11-10 (62mg) を得た。

化合物 11-10 (54mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1.2ml) を -45°C に冷却し、クロロスルホニルイソシアナート (22 μl) を加え、 -30°C で 2 時間攪拌した。次に炭酸水素ナトリウム (74mg)、水 (24 μl) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 11-1 (51mg) を得た。

(化合物 I - 1) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 0.95(d, J=6.6Hz, 6H), 1.30(s, 3H), 1.36(s, 3H), 1.41(d, J=12.4Hz, 2H), 1.94-2.10(m, 12H), 2.46-2.53(m, 2H), 3.94(s, 1H), 4.10(d, J=6.3Hz, 2H), 6.08-6.16(m, 1H), 6.20(br, 2H), 6.92(d, J=14.2Hz, 1H), 7.50(d, J=6.6Hz, 1H), 7.94(s, 1H)

以下に示した化合物も同様に合成した。各化合物については、NMR または $\log k'$ の測定結果を示した。

ここで、 $\log k'$ とは親油性の程度を表す値であり、以下の式により算出される。

$$\log k' = \log (t_R - t_0) / t_0$$

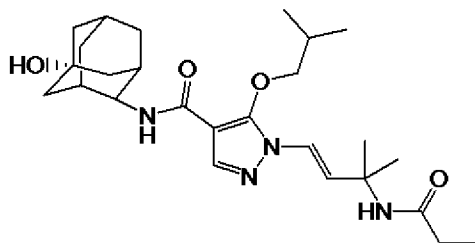
t_R : グラジエント条件下における化合物の保持時間

t_0 : カラムに保持されない標準物質の保持時間

測定には X Terra MS C18 5 μ m、2.1 \times 100 mm のカラム (Waters 製) を使用し、流速 0.25 mL / 分で アセトニトリル / pH 6.8 buffer (5 : 95 ~ 95 : 5 / 20 分) の直線勾配をかけて測定した。

実施例 2

[0072] [化30]

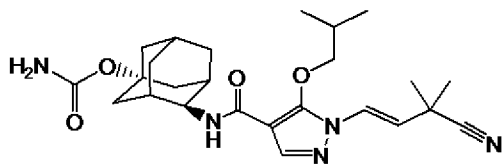


(化合物 I - 6) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 0.96(t, J=7.5Hz, 3H), 0.97(d, J=6.6Hz, 6H), 1.32-1.36(m, 2H), 1.40(s, 6H), 1.58-1.75(m, 6H), 1.89-2.11(m, 8H), 3.86-3.91(m, 1H), 4.07(d, J=6.3Hz, 2H), 4.42(s, 1H), 6.35(d, J=14.1Hz, 1H), 6.76(d, J=14.1Hz, 1H), 7.38(d, J=6.9Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.95(s, 1H)

実施例 3

[0073]

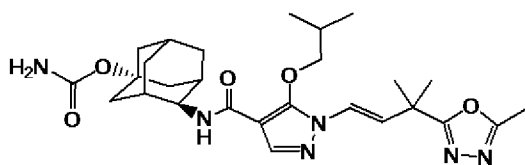
[化31]



(化合物 1-7) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 0.98(d, J=6.8Hz, 6H), 1.42(d, J=13.1Hz, 2H), 1.52(s, 6H), 1.95-2.11(m, 12H), 3.96(s, 1H), 4.15(d, J=6.3Hz, 2H), 6.20(br, 2H), 6.24(d, J=14.2Hz, 1H), 7.10(d, J=14.2Hz, 1H), 7.55(d, J=6.1Hz, 1H), 8.04(s, 1H)

実施例 4

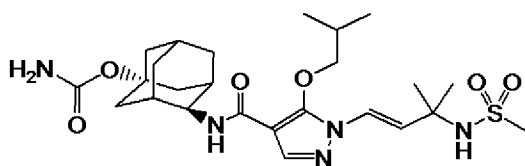
[0074] [化32]



(化合物 1-8) $\log k' = 0.883$

実施例 5

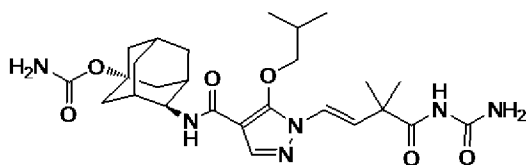
[0075] [化33]



(化合物 1-9) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 0.97(d, J=6.6Hz, 6H), 1.40-1.44(m, 8H), 1.94-2.10(m, 12H), 2.90(s, 3H), 3.94-3.96(m, 1H), 4.11(d, J=6.3Hz, 2H), 6.20(br, 2H), 6.33(d, J=14.4Hz, 1H), 6.92(d, J=14.4Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.50(d, J=6.8Hz, 1H), 7.98(s, 1H)

実施例 6

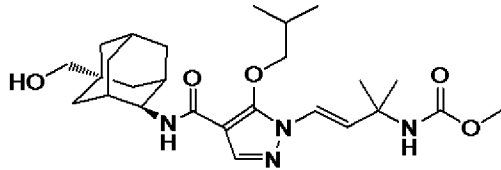
[0076] [化34]



(化合物 1-18) $\log k' = 0.866$

実施例 7

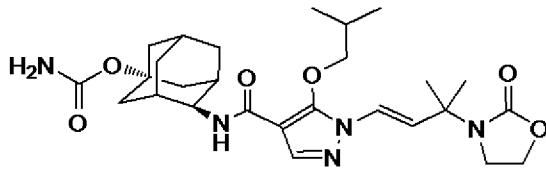
[0077] [化35]



(化合物 1-19) $\log k' = 0.907$

実施例 8

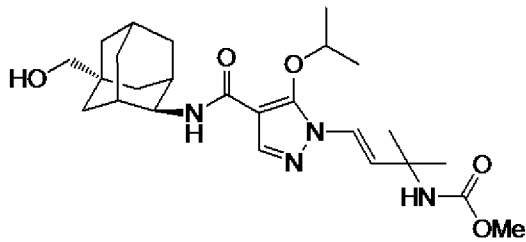
[0078] [化36]



(化合物 1-22) $\log k' = 0.879$

実施例 9

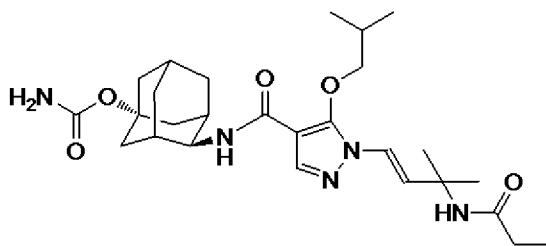
[0079] [化37]



(化合物 1-23) $\log k' = 0.864$

実施例 10

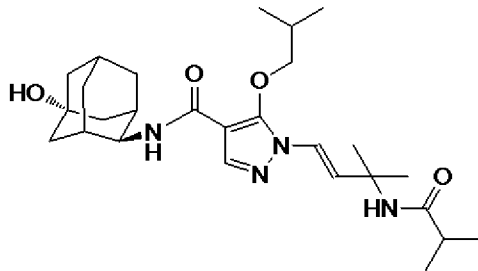
[0080] [化38]



(化合物 1-24) $\log k' = 0.876$

実施例 11

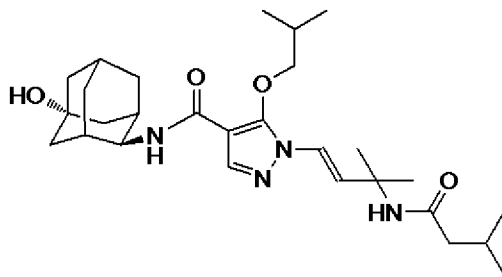
[0081] [化39]



(化合物 1-25) $\log k' = 0.87$

実施例 12

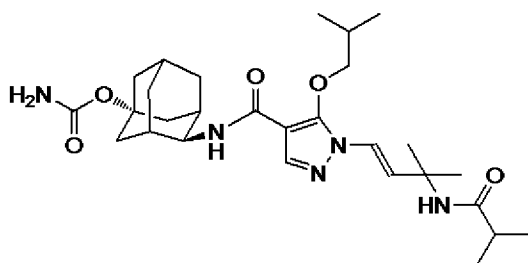
[0082] [化40]



(化合物 1-26) $\log k' = 0.895$

実施例 13

[0083] [化41]

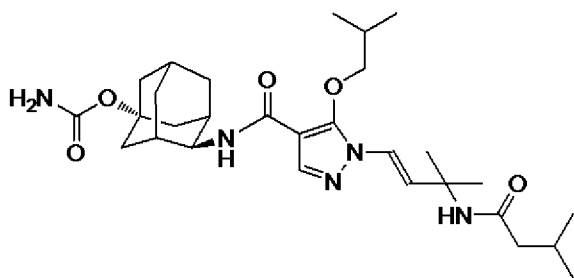


(化合物 1-27) $\log k' = 0.903$

実施例 14

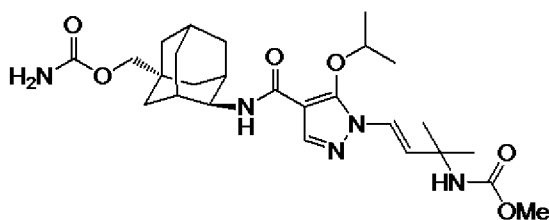
[0084]

[化42]

(化合物 1 - 28) $\log k' = 0.927$

实施例 15

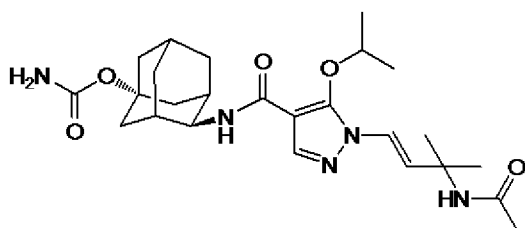
[0085] [化43]



(化合物 1 - 29) NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.39(d, J=6.3Hz, 6H), 1.51(s, 6H), 1.55-2.11(m, 13H), 3.62(s, 3H), 3.73(s, 2H), 4.14-4.16(m, 1H), 4.61(br, 2H), 4.67-4.75(m, 1H), 4.83(m, 1H), 6.36(d, J=14.2Hz, 1H), 6.53(d, J=7.3Hz, 1H), 6.83(d, J=14.2Hz, 1H), 7.86(s, 1H)

实施例 16

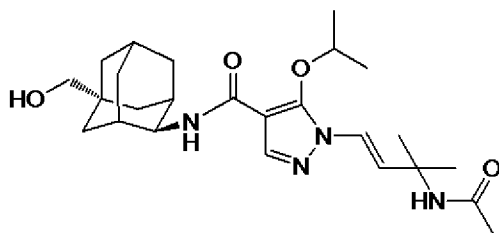
[0086] [化44]



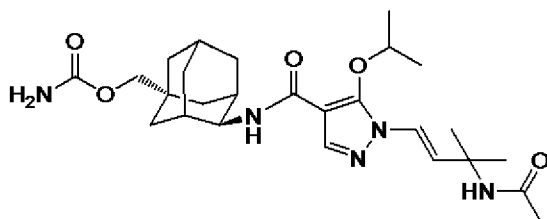
(化合物 1 - 30) NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.39(d, J=6.3Hz, 6H), 1.54(s, 6H), 1.59-1.78(m, 4H), 1.96(s, 3H), 2.13-2.29(m, 9H), 4.20-4.23(m, 1H), 4.43(br, 2H), 4.67-4.75(m, 1H), 5.46(s, 1H), 6.36(d, J=14.2Hz, 1H), 6.47(d, J=7.6Hz, 1H), 6.81(d, J=14.2Hz, 1H), 7.85(s, 1H)

实施例 17

[0087] [化45]

(化合物 1-31) $\log k' = 0.819$ **実施例 18**

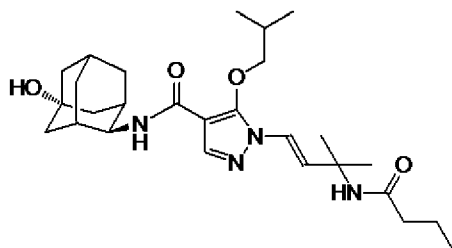
[0088] [化46]



(化合物 1-32) NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.39(d, J=6.3Hz, 6H), 1.54(s, 6H), 1.56-2.10(m, 13H), 1.96(s, 3H), 3.73(s, 2H), 4.14-4.16(m, 1H), 4.63(br, 2H), 4.67-4.75(m, 1H), 5.48(s, 1H), 6.36(d, J=14.2Hz, 1H), 6.56(d, J=7.8Hz, 1H), 6.82(d, J=14.2Hz, 1H), 7.86(s, 1H)

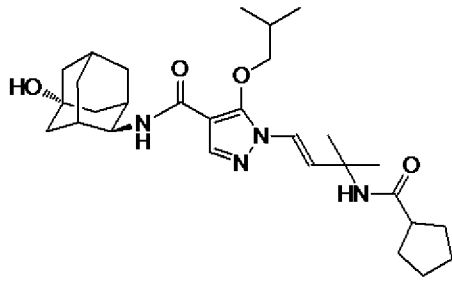
実施例 19

[0089] [化47]

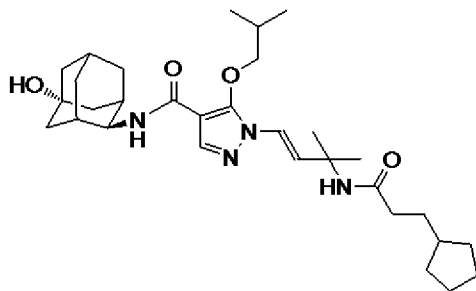
(化合物 1-34) $\log k' = 0.877$ **実施例 20**

[0090]

[化48]

(化合物 1-35) $\log k' = 0.921$ **実施例 21**

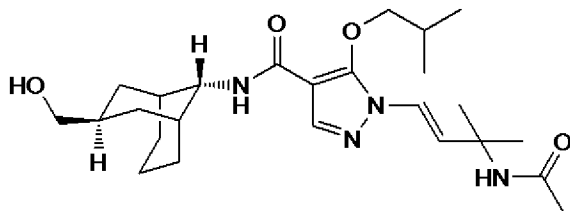
[0091] [化49]



(化合物 1-36) NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 1.08(d, J=6.6Hz, 6H), 1.47-1.74(m, 19H), 1.54(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.89-1.98(m, 2H), 2.10-2.24(m, 6H), 3.98(d, J=6.9Hz, 2H), 4.14-4.20(m, 1H), 5.42(s, 1H), 6.38(d, J=14.4Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 6.86(d, J=14.4Hz, 1H), 7.80(s, 1H).

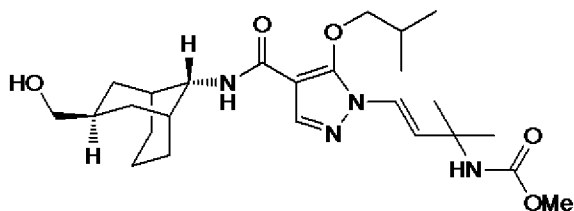
実施例 22

[0092] [化50]

(化合物 1-43) $\log k' = 0.851$ **実施例 23**

[0093]

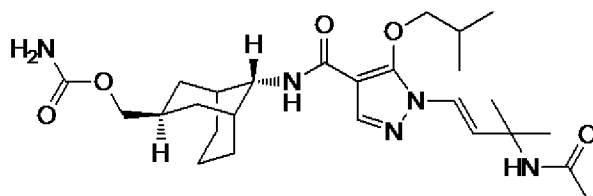
[化51]



(化合物 1-44) NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.08(d, J=6.7Hz, 6H), 1.51(s, 6H), 1.58-2.06(m, 13H), 2.07-2.20(m, 1H), 2.24-2.36(m, 1H), 3.41(d, J=6.2Hz, 2H), 3.62(s, 3H), 3.98(d, J=6.7Hz, 2H), 3.99-4.02(m, 1H), 4.82(s, 1H), 6.37(d, J=14.2Hz, 1H), 6.49(d, J=7.6Hz, 1H), 6.87(d, J=14.2Hz, 1H), 7.82(s, 1H)

実施例 24

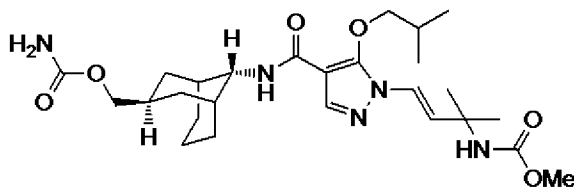
[0094] [化52]



(化合物 1-45) $\log k' = 0.865$

実施例 25

[0095] [化53]

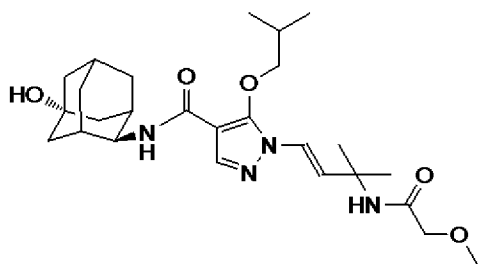


(化合物 1-46) $\log k' = 0.913$

実施例 26

[0096]

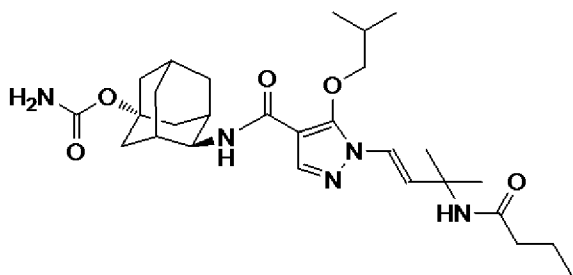
[化54]



(化合物 1-47) NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1.08(d, J=6.6Hz, 6H), 1.51-1.84(m, 8H), 1.58(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.88-1.98(m, 2H), 2.06-2.24(m, 4H), 3.41(s, 3H), 3.80(s, 2H), 3.98(d, J=6.6Hz, 2H), 4.14-4.20(m, 1H), 6.35(d, J=8.1Hz, 1H), 6.41(d, J=14.1Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 6.87(d, J=14.1Hz, 1H), 7.81(s, 1H).

実施例 27

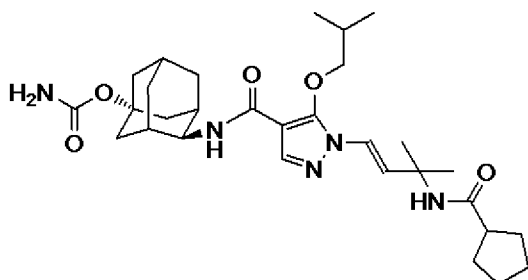
[0097] [化55]



(化合物 1-48) NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.85(t, J=7.2Hz, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H), 1.35-1.56(m, 4H), 1.40(s, 6H), 1.90-2.16(m, 14H), 3.91-3.98(m, 1H), 4.07(d, J=6.3Hz, 2H), 6.21(br, 2H), 6.35(d, J=14.4Hz, 1H), 6.76(d, J=14.4Hz, 1H), 7.47(d, J=6.3Hz, 1H), 7.72(s, 1H).

実施例 28

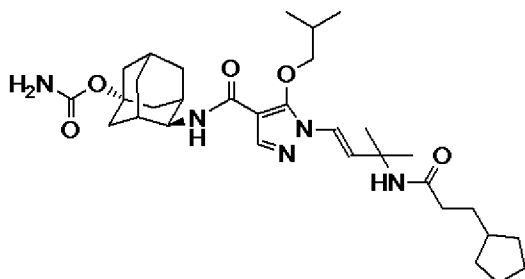
[0098] [化56]



(化合物 1-49) $\log k' = 0.945$

実施例 29

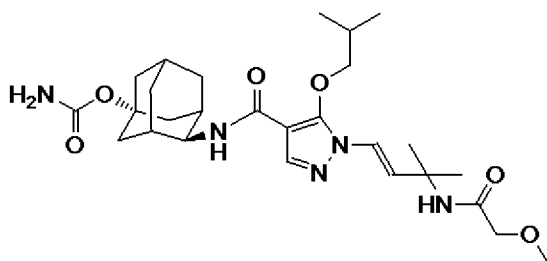
[0099] [化57]



(化合物 1-50) $\log k' = 0.989$

実施例 30

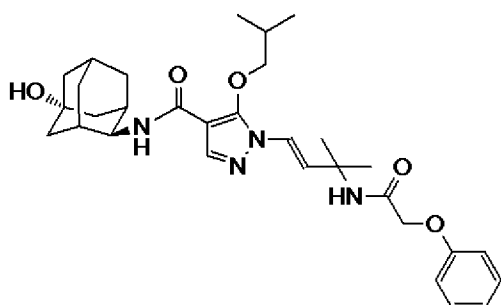
[0100] [化58]



(化合物 1-51) $\log k' = 0.882$

実施例 31

[0101] [化59]

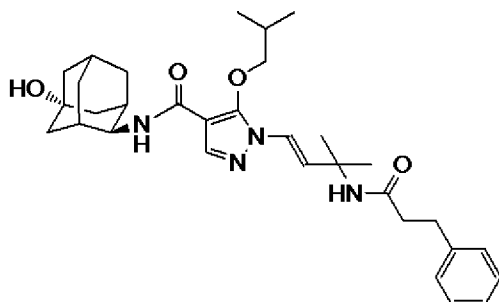


(化合物 1-52) NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1.07(d, J=6.6Hz, 6H), 1.51-1.84(m, 8H), 1.60(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.88-1.98(m, 2H), 2.05-2.24(m, 4H), 3.99(d, J=6.6Hz, 2H), 4.14-4.20(m, 1H), 4.39(s, 2H), 6.36(d, J=7.5Hz, 1H), 6.44(d, J=14.4Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 6.86-6.96(m, 3H), 7.00

-7.06(m, 1H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.81(s, 1H).

実施例 32

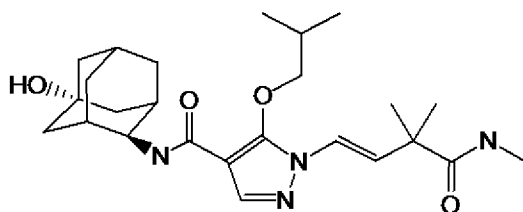
[0102] [化60]



(化合物 1 - 5 3) NMR (CDCl₃): δ (ppm) 1.09(d, J=6.9Hz, 6H), 1.38-1.84(m, 8H), 1.47(s, 3H), 1.63(s, 3H), 1.88-2.00(m, 2H), 2.08-2.26(m, 4H), 2.42(t, J=7.5Hz, 2H), 2.93(t, J=7.5Hz, 2H), 3.99(d, J=6.9Hz, 2H), 4.12-4.20(m, 1H), 5.29(s, 1H), 6.33(d, J=14.1Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 6.84(d, J=14.1Hz, 1H), 7.14-7.32(m, 5H), 7.82(s, 1H).

実施例 33

[0103] [化61]

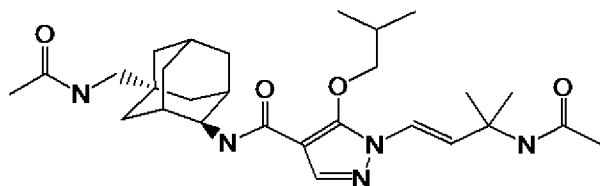


(化合物 1 - 5 5) NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 0.97(d, J=6.6Hz, 6H), 1.27(s, 6H), 1.35(d, J=12.1Hz, 2H), 1.61-1.72(m, 6H), 1.89-2.04(m, 6H), 2.57(d, J=4.3Hz, 3H), 3.87-3.91(m, 1H), 4.10(d, J=6.3Hz, 2H), 4.44(s, 1H), 6.33(d, J=14.2Hz, 1H), 6.78(d, J=14.7Hz, 1H), 7.39(d, J=6.1Hz, 1H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.98(s, 1H)

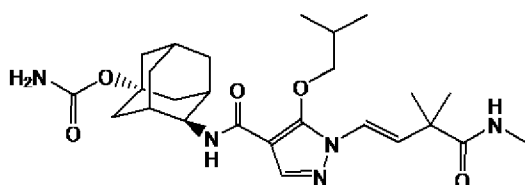
実施例 34

[0104]

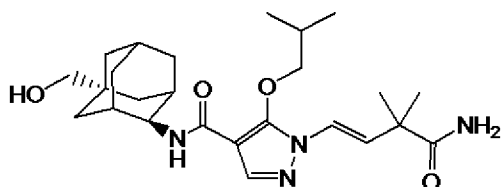
[化62]

(化合物 1-56) $\log k' = 0.838$ **実施例 35**

[0105] [化63]

(化合物 1-61) $\log k' = 0.841$ **実施例 36**

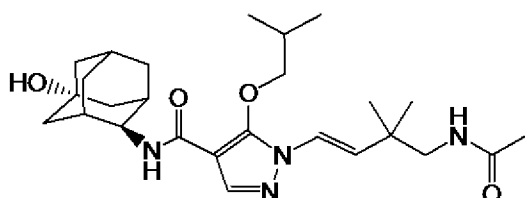
[0106] [化64]



(化合物 1-63) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 0.98(d, J=6.8Hz, 6H), 1.27(s, 6H), 1.39-1.51(m, 8H), 1.87-2.03(m, 6H), 3.00(d, J=5.6Hz, 2H), 3.88(s, 1H), 4.10(d, J=6.3Hz, 2H), 4.37(t, J=5.6Hz, 1H), 6.37(d, J=14.4Hz, 1H), 6.81(d, J=14.4Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.41(d, J=7.1 Hz, 1H), 7.98(s, 1H)

実施例 37

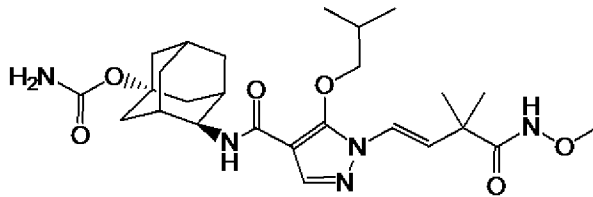
[0107] [化65]



(化合物 1-64) $\log k' = 0.814$

实施例 38

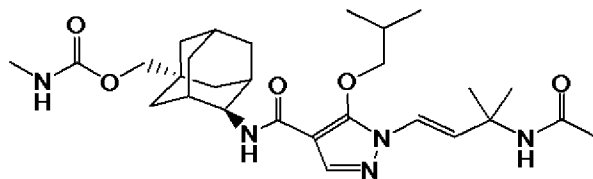
[0108] [化66]



(化合物 1-65) $\log k' = 0.838$

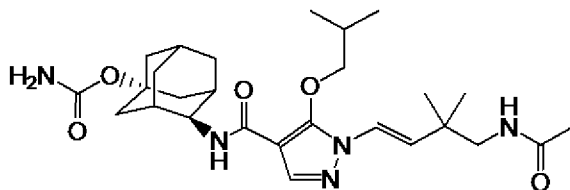
实施例 39

[0109] [化67]



(化合物 1-66) $\log k' = 0.886$

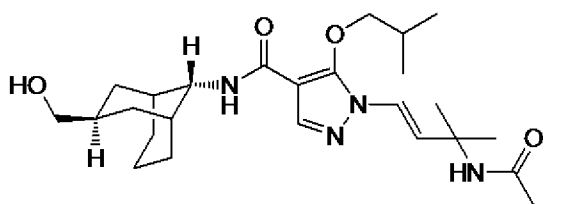
[0110] [化68]



(化合物 1-68) $\log k' = 0.85$

实施例 40

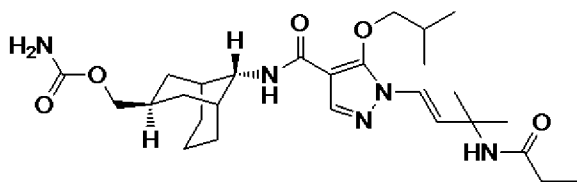
[0111] [化69]



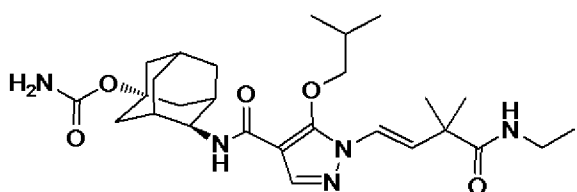
(化合物 1-69) $\log k' = 0.866$

实施例 41

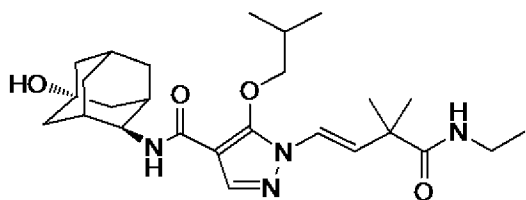
[0112] [化70]

(化合物 1-70) $\log k' = 0.882$ **实施例 42**

[0113] [化71]

(化合物 1-71) $\log k' = 0.868$ **实施例 43**

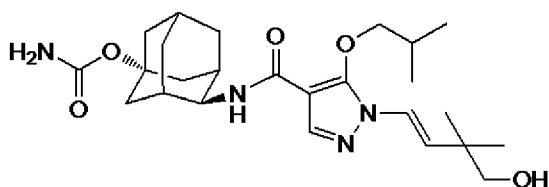
[0114] [化72]



(化合物 1-72) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 0.96-1.01(m, 9H), 1.27(s, 6H), 1.34(d, J=12.1Hz, 2H), 1.61-1.72(m, 6H), 1.89-2.04(m, 6H), 3.03-3.08(m, 2H), 3.89(s, 1H), 4.10(d, J=6.6Hz, 2H), 4.44(s, 1H), 6.34(d, J=14.4Hz, 1H), 6.78(d, J=14.4Hz, 1H), 7.39(d, J=6.6Hz, 1H), 7.57(t, J=5.4Hz, 1H), 7.98(s, 1H)

实施例 44

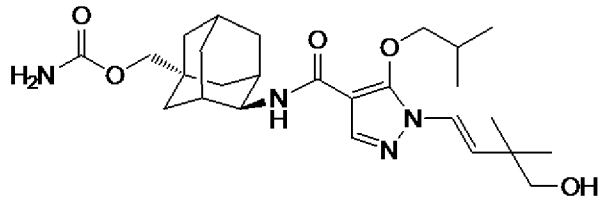
[0115] [化73]



(化合物 1-73) $\log k' = 0.876$

实施例 45

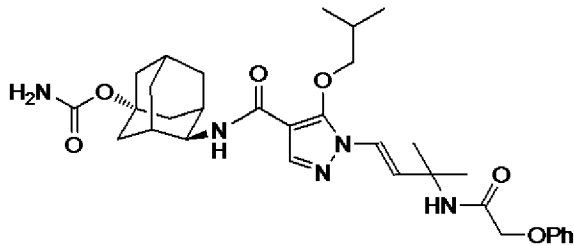
[0116] [化74]



(化合物 1-74) $\log k' = 0.896$

实施例 46

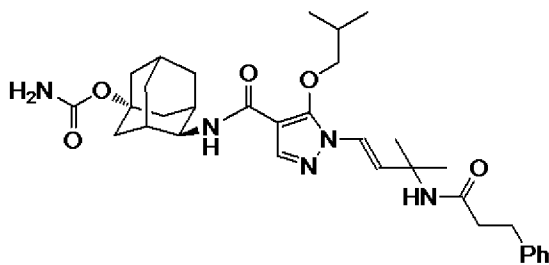
[0117] [化75]



(化合物 1-75) $\log k' = 0.95$

实施例 47

[0118] [化76]

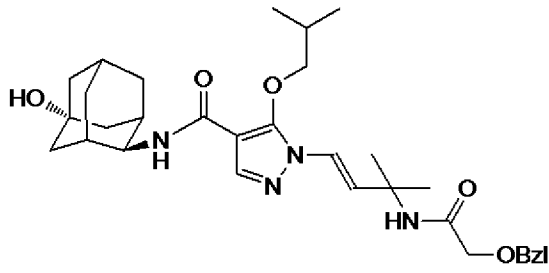


(化合物 1-76) $\log k' = 0.946$

实施例 48

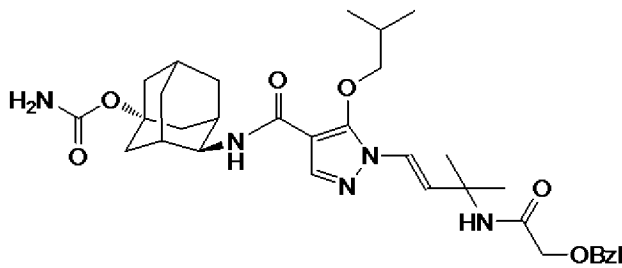
[0119]

[化77]

(化合物 1-77) $\log k' = 0.926$

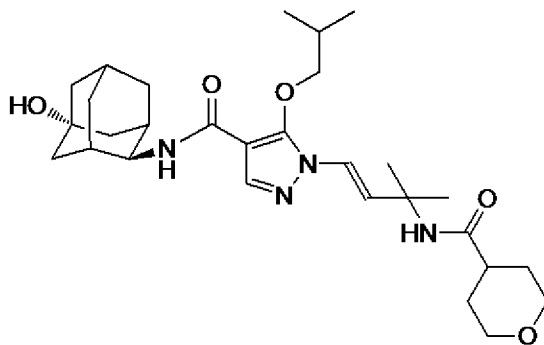
実施例 49

[0120] [化78]

(化合物 1-78) $\log k' = 0.955$

実施例 50

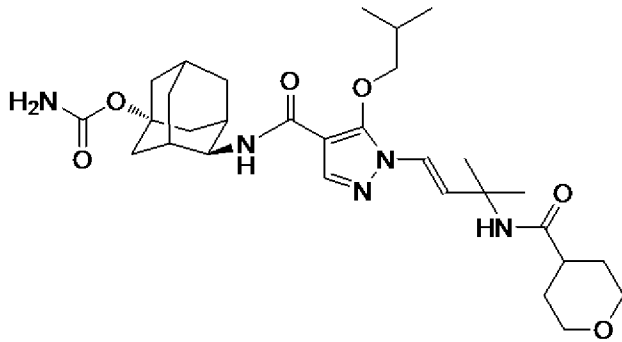
[0121] [化79]

(化合物 1-79) $\log k' = 0.818$

実施例 51

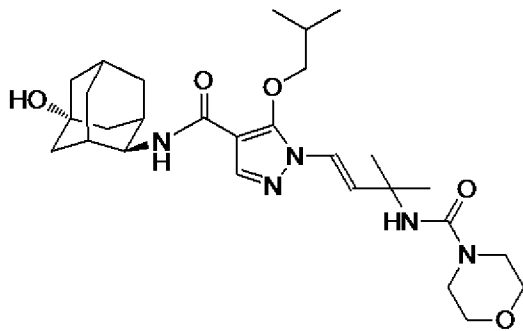
[0122]

[化80]

(化合物 1-80) $\log k' = 0.852$

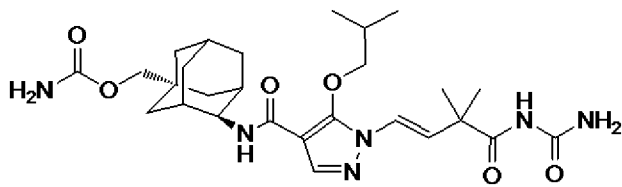
実施例 52

[0123] [化81]

(化合物 1-81) $\log k' = 0.813$

実施例 53

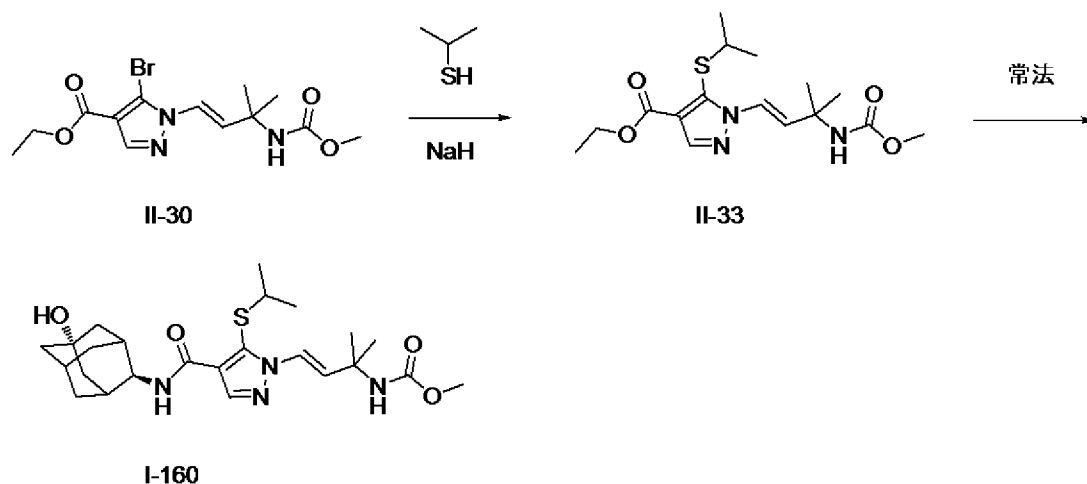
[0124] [化82]

(化合物 1-83) $\log k' = 0.87$

実施例 54

[0125]

[化83]



プロパン-2-チオール(413 μ l)のジメチルホルムアミド溶液(8ml)に、氷冷下、60%水素化ナトリウム(169mg)を加え、室温で1時間攪拌した。その後、化合物II-30(800mg)のジメチルホルムアミド溶液(8ml)を滴下し、さらに2時間攪拌した。反応終了後、1N塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物II-33(738mg)を得た。

化合物II-33より、上記の実施例と同様に化合物I-160を合成した。

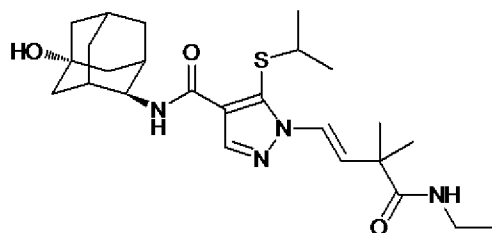
(化合物I-160) NMR(CDCl₃); δ (ppm) 1.28 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.53-2.20 (m, 19H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.25 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.56 (d, J=14.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=14.2Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.20 (s, 1H)

以下に示した化合物も同様にして合成した。

実施例 55

[0126]

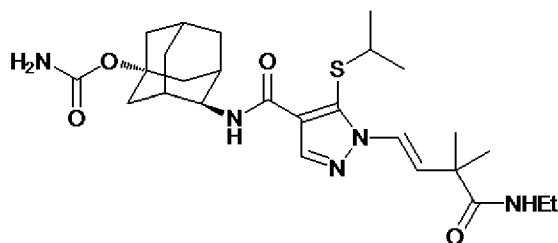
[化84]



(化合物 1-161) NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.58-2.22 (m, 13H), 3.24-3.34 (m, 3H), 4.26 (brs, 1H), 5.76 (brs, 1H), 6.64 (d, J=14.2Hz, 1H), 7.42 (d, J=14.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.22 (s, 1H)

実施例 56

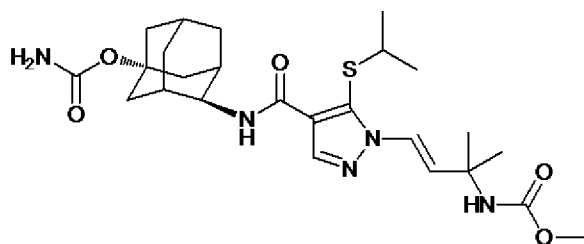
[0127] [化85]



(化合物 1-162) NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.64-2.28 (m, 13H), 3.24-3.34 (m, 3H), 4.30 (brs, 1H), 4.55 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 6.64 (d, J=13.9Hz, 1H), 7.42 (d, J=13.9Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.

実施例 57

[0128] [化86]

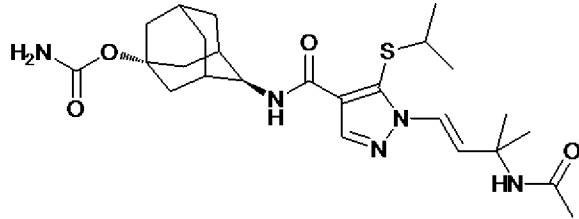


(化合物 1-164) NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.28 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.54 (s, 6H), 1.64-2.28 (m, 13H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.30 (

d, J=7.1Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 6.56 (d, J=13.9Hz, 1H),
7.39 (d, J=13.9Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.20 (s, 1H)

実施例 58

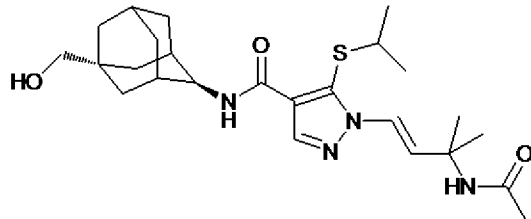
[0129] [化87]



(化合物 I - 1 6 5) NMR (d6-DMSO); δ (ppm) 1.17 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.38-1.56 (m, 8H), 1.77-2.18 (m, 14H), 3.32-3.40 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 6.00-6.40 (s, 2H), 6.55 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.29 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.79-7.90 (m, 2H), 8.07 (s, 1H)

実施例 59

[0130] [化88]

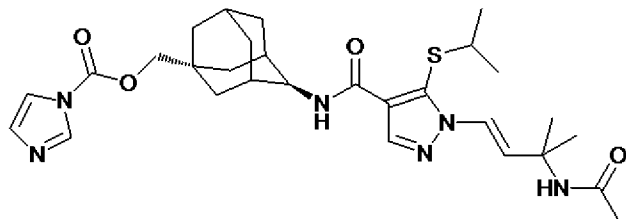


(化合物 I - 1 6 6) NMR (d6-DMSO); δ (ppm) 1.18 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.38-1.58 (m, 8H), 1.77-2.18 (m, 14H), 3.02 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.39 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.55 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.29 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)

実施例 60

[0131]

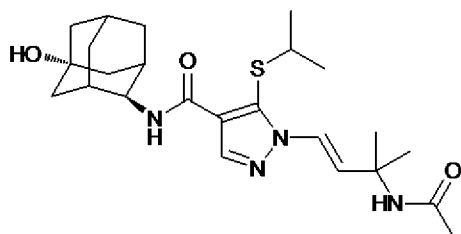
[化89]



(化合物 1 - 1 6 7) NMR (d₆-DMSO); δ (ppm) 1.18 (d, J=5.6Hz, 6H), 1.44 (s, 6H), 1.50-2.07 (m, 16H), 3.32-3.40 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 3H), 6.55 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.29 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.33 (s, 1H)

実施例 61

[0132] [化90]

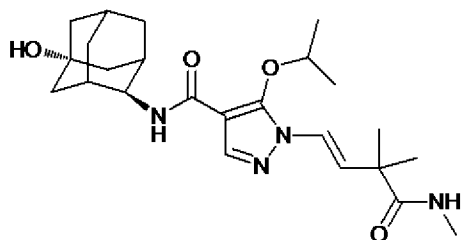


(化合物 1 - 1 6 8) NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.29 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.57-2.20 (m, 22H), 3.31-3.38 (m, 1H), 4.25 (d, J=6.6Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.55 (d, J=14.2Hz, 1H), 7.39 (d, J=14.2Hz, 1H), 7.96 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.19 (s, 1H)

上記実施例と同様に、以下の化合物を合成した。

実施例 62

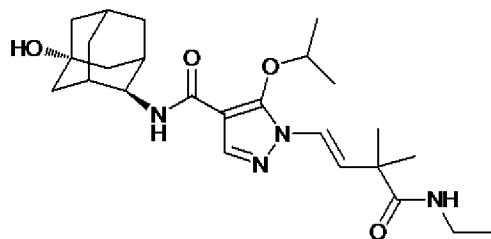
[0133] [化91]



(化合物 I - 169) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 1.25–2.03 (m, 25H), 2.58 (d, J=4.3Hz, 3H), 3.90 (brs, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.88–4.94 (m, 1H), 6.35 (d, J=14.2Hz, 1H), 6.77 (d, J=14.2Hz, 1H), 7.30 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.52 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H)

实施例 63

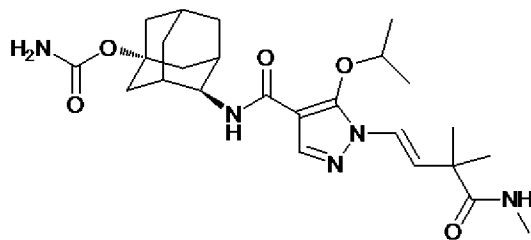
[0134] [化92]



(化合物 I - 170) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 1.00 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.25–2.03 (m, 25H), 3.04–3.10 (m, 2H), 3.89 (brs, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.89–4.94 (m, 1H), 6.35 (d, J=14.4Hz, 1H), 6.77 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.57 (t, J=5.2Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)

实施例 64

[0135] [化93]

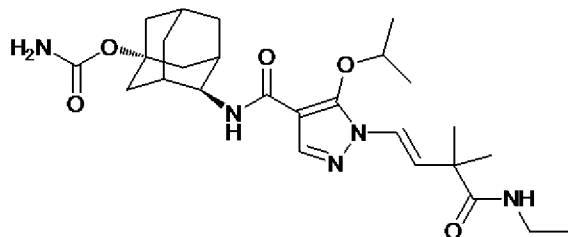


(化合物 I - 171) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 1.26–2.10 (m, 25H), 2.58 (d, J=4.6Hz, 3H), 3.97 (brs, 1H), 4.89–4.96 (m, 1H), 6.19 (brs, 2H), 6.35 (d, J=14.4Hz, 1H), 6.77 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H)

实施例 65

[0136]

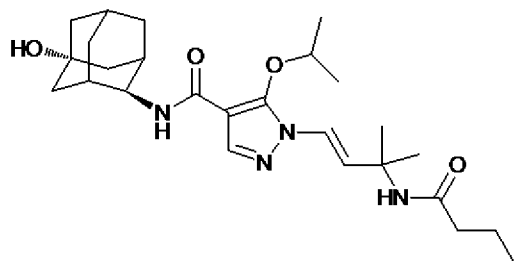
[化94]



(化合物 1 - 1 7 2) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.25-2.10 (m, 25H), 3.04-3.11 (m, 2H), 3.96 (brs, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 6.20 (brs, 2H), 6.35 (d, J=14.4Hz, 1H), 6.77 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.57 (t, J=5.4Hz, 1H), 8.04 (s, 1H)

実施例 66

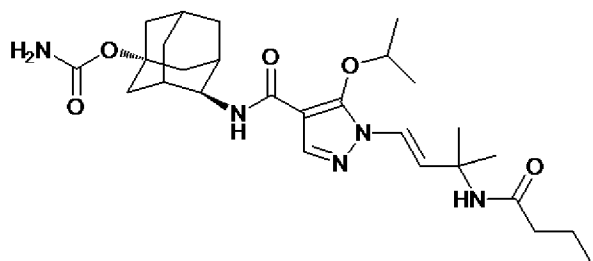
[0137] [化95]



(化合物 1 - 1 7 3) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.24 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.33-2.07 (m, 23H), 3.88 (brs, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.87-4.93 (m, 1H), 6.35 (d, J=14.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)

実施例 67

[0138] [化96]

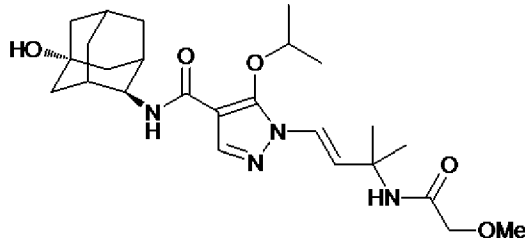


(化合物 1 - 1 7 4) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.

24 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.40–2.10 (m, 23H), 3.96 (brs, 1H), 4.89–4.95 (m, 1H), 6.20 (brs, 2H), 6.36 (d, J=14.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)

実施例 68

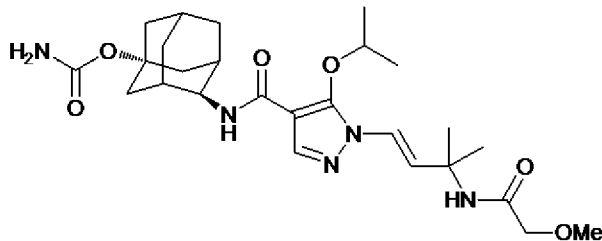
[0139] [化97]



(化合物 I - 179) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 1.25 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.35–2.03 (m, 19H), 3.31 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.89 (brs, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.86–4.93 (m, 1H), 6.39 (d, J=14.4Hz, 1H), 6.79 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H)

実施例 69

[0140] [化98]



(化合物 I - 180) NMR (DMSO-d₆); δ (ppm) 1.25 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.41–2.10 (m, 19H), 3.31 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.95 (brs, 1H), 4.87–4.94 (m, 1H), 6.19 (brs, 2H), 6.39 (d, J=14.4Hz, 1H), 6.79 (d, J=14.4Hz, 1H), 7.36–7.40 (m, 2H), 8.02 (s, 1H)

[0141] (試験例 1)

11 β -HSD1阻害剤の評価法 (ヒト11 β -HSD1 に対する化合物の評価)

阻害剤を、50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.5)、ウシ血清アルブミン (1 mg/ml)、NADPH (0.42 mg/ml)、グルコース-6-リン酸 (1.26 mg/ml)、

グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、酵素で構成される反応溶液中で室温で30分間プレインキュベーション後、基質コルチゾン ($5\mu\text{M}$) を添加した (全量で $10\mu\text{l}$)。37°Cで2時間反応後、XL-665標識コルチゾール溶液 ($5\mu\text{l}$)、Cryptate標識抗コルチゾール抗体溶液 ($5\mu\text{l}$) を添加し、室温で2時間反応後、蛍光強度 (HTRF法) を測定した。実験ごとに濃度既知のコルチゾールで作成した標準曲線からコルチゾール濃度を算出した。

阻害剤を含まない時に生成されたコルチゾール濃度をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率をプロットした阻害曲線から阻害剤の $11\beta\text{-HSD1}$ に対する50%阻害濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

[0142] (試験例2)

$11\beta\text{-HSD1}$ 阻害剤の評価法 (マウス $11\beta\text{-HSD1}$ に対する化合物の評価)

阻害剤を、50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.5)、ウシ血清アルブミン (1 mg/ml)、NADPH (0.42 mg/ml)、グルコース-6-リン酸 (1.26 mg/ml)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、酵素で構成される反応溶液中で室温で30分間プレインキュベーション後、基質 11-デヒドロコルチコステロン ($2\mu\text{M}$) を添加した (全量で $10\mu\text{l}$)。37°Cで2時間反応後、XL-665標識コルチゾール溶液 ($5\mu\text{l}$)、Cryptate標識抗コルチゾール抗体溶液 ($5\mu\text{l}$) を添加し、室温で2時間反応後、蛍光強度を測定した (HTRF法)。実験ごとに濃度既知のコルチコステロンで作成した標準曲線からコルチコステロン濃度を算出した。

阻害剤を含まない時に生成されたコルチコステロン濃度をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率をプロットした阻害曲線から阻害剤の $11\beta\text{-HSD1}$ に対する50%阻害濃度 (IC_{50} 値) を算出した。

[0143] 試験例1及び2の結果を以下に示す。

化合物1-7 : ヒト $\text{IC}_{50}=3.4\text{ nM}$ 、マウス $\text{IC}_{50}=0.41\text{ nM}$

化合物1-9 : ヒト $\text{IC}_{50}=11\text{ nM}$ 、マウス $\text{IC}_{50}=1.7\text{ nM}$

化合物1-29 : ヒト $\text{IC}_{50}=8.7\text{ nM}$ 、マウス $\text{IC}_{50}=0.19\text{ nM}$

化合物1-30 : ヒト $\text{IC}_{50}=35.1\text{ nM}$ 、マウス $\text{IC}_{50}=2\text{ nM}$

化合物 I-36 : ヒト $IC_{50} = 1.2 \text{ nM}$ 、マウス $IC_{50} = 1 \text{ nM}$

化合物 I-63 : ヒト $IC_{50} = 1.4 \text{ nM}$ 、マウス $IC_{50} = 0.21 \text{ nM}$

化合物 I-77 : ヒト $IC_{50} = 0.62 \text{ nM}$ 、マウス $IC_{50} = 0.23 \text{ nM}$

化合物 I-168 : ヒト $IC_{50} = 6.6 \text{ nM}$ 、マウス $IC_{50} = 1.6 \text{ nM}$

[0144] (試験例3)

糖尿病に対する11 β -HSD1 阻害剤の経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物 6週齢の雄性C57BL/6J Jc1マウスを日本クレアより購入し、1週間の予備飼育の後、7週齢で実験に使用した。

(2) 飼育条件 マウスは、飼育環境として温度は $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度は $55 \pm 10\%$ に設定され、照明は8:00~20:00点灯、20:00~8:00消灯のサイクルに設定されている。予備飼育中、実験期間中は固形飼料 (CE-2、日本クレア) および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 個体およびケージの識別 マウスの尾に油性インクで個体番号を記し識別を行った。ケージには試験責任者名、入荷日、系統、性別、供給元を記したラベルを付け、予備飼育中は20匹/ケージで飼育した。実験開始後は3匹/ケージで飼育した。

(4) 投与量、群分けの設定 経口投与、静脈内投与の投与量により、以下のように群を設定した。

経口投与 20 mg/kg ($n=3$)

静脈内投与 5 mg/kg ($n=3$)

(5) 投与液の調製 調製法は以下に示した。経口投与媒体として、0.5%メチルセルロース (1500cP) を用い懸濁液を調整した。静脈内投与媒体として、N,N-ジメチルアセトアミド/ポリエチレングリコール400 (=1/2) を用い、可溶化溶液を調整した。

(6) 投与方法 経口投与は、 10 mL/kg の割合で経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、 2.5 mL/kg の割合でガラスシリンジにより尾静脈から投与した。

(7) 評価項目 採血は心臓からの時点採血とし、血漿中薬物濃度をHPLC

またはLC/MS/MSを用いて測定した。

(8) 統計解析 血漿中濃度推移について、非線型最小プログラムWinNonlin (登録商標) を用いて血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCからバイオアベイラビリティを算出した。

[0145] 抽出脂肪組織を用いたHSD1阻害活性評価法

実験には9-10週齢の雄性ob/obマウスを用いた。動物に被験化合物30-50mg/kgを経口投与し、8および16時間後に抱水クロラル麻酔下に内臓脂肪を抽出して脂肪中HSD1活性を測定した。被験化合物のHSD1阻害活性は0.5%メチルセルロース溶液を経口投与し、同様の処置を施した動物の脂肪中HSD1活性を100として阻害率を算出した。

抽出した内臓脂肪 約200 mgに3倍量のリン酸緩衝液(50 mM リン酸ナトリウム (pH 7.5)、ウシ血清アルブミン(1 mg/ml))を加えてホモジネート溶液を調製し、HSD1酵素活性測定に供した。HSD1酵素活性測定は60 μ lの反応液(50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.5)、ウシ血清アルブミン(1 mg/ml)、NADPH (0.42 mg/ml)、グルコース-6-リン酸 (1.26 mg/ml)、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ)と脂肪ホモジネート溶液20 μ lを混和し、10 μ M 11-DHC溶液20 μ lを基質として添加後、反応を開始した。反応は37°Cで60分間行い、200 μ l酢酸エチルの添加により反応を停止させた。分析用の内部標準としてデキサメタゾン溶液10 μ l (20 pmol/ μ l)を添加後、遠心し(1500 rpm x 3 min, r.t.)、上清150 μ lを採取した。上清は減圧乾燥後、得られた残渣を水-メタノール溶液(H₂O : メタノール = 45 : 55) 60 μ lに溶解し、HPLCでコルチコステロンを定量した。コルチコステロンの測定は内部標準品デキサメタゾン量との相対比で検量線を予め作成し、それを基に算出した。

[0146] (試験例4)

インビトロモデル 細胞培養

C2C12 : マウス筋芽細胞株C2C12細胞を、以下に記載される適当な培地で培

養し、37°C、95~98%湿度および5%CO₂で維持した。

通常培養では、DMEM Low Glucose (GIBCO) +10%ウシ胎児血清 (FBS, GIBCO) +Penicillin (100units/mL, GIBCO) +Streptomycin (100ug/mL, GIBCO) で培養した。

細胞を分化させるためには、通常培養の培地での培養開始24時間後、DMEM Low Glucose (GIBCO) +2%ウマ血清 (HS, GIBCO) +Penicillin (100units/mL, GIBCO) +Streptomycin (100ug/mL, GIBCO) で培養した。分化させた細胞を用いる際には、3日以上、本培地で培養した細胞を利用した。

[0147] (試験例5)

C2C12細胞におけるコルチゾン処置によるAtrogin、MuRF1発現変化に対する化合物の効果

本試験例では、*in vitro*におけるグルココルチコイドのAtrogin、MuRF1発現に対する効果、コルチゾン処置によるAtrogin、MuRF1発現上昇に対する化合物の効果を検証した。

コルチゾン処置によるAtrogin、MuRF1発現増加に対する化合物の効果

分化させたC2C12細胞に対して各濃度の化合物1-168 (Compound H) を処置し、その1時間後、1uMコルチゾン (シグマ) 処置した。さらにその24時間後、RNAeasy mini kit(QIAGEN)を用いて、メーカー推奨プロトコルに準じてtotal RNAを抽出した。

抽出したtotal RNAは、High Capacity cDNA Reverse Transcription Kits (Applied Biosystems) を用いて、標準プロトコルに準じてcDNAへ逆転写した。定量的PCRには、Power SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems) を用いた。なお、内在性コントロールとしてRPS18を使用した。

マウスAtroginの発現量を測定するために使用したプライマー配列は、
FWプライマー：CTGGAAATAATGGATGGCCACA；
RVプライマー：TGGAAACCAAGGCTCCCAAG
を用いた。

マウスMuRF1の発現量を測定するために使用したプライマー配列は、

FWプライマー：TGTCTCACGTGTGAGGTGCCTA；
RVプライマー：CACCCAGCATGGAGATGCAGTTAC
を用いた。

マウスRPS18の発現量を測定するために使用したプライマー配列は、
FWプライマー：TTCTGGCCAACGGTCTAGACAAC；
RVプライマー：CCAGTGGTCTTTGGTGTGCTGA
を用いた。

結果、1 μ Mコルチゾン処置はAtrogin、MuRF1 mRNA発現量をそれぞれ2.23倍、1.50倍に増加させ、化合物I-168 (Compound H) の前処置によりこれら遺伝子発現増加は用量依存的かつ有意に抑制された。本結果から、*in vitro*において11 β -HSD1阻害剤がコルチゾンに誘発される筋萎縮を抑制することが示された (図1)。

[0148] (試験例6)

筋肉中11 β -HSD1活性に対する化合物単回経口投与の効果

本試験例では、化合物経口投与による筋肉中11 β -HSD1活性の抑制効果を検証した。

単回投与から1時間後の筋肉中11 β -HSD1活性

雄性成体マウスCBF1マウス (10-12週齢、日本クレア) に化合物I-168 (Compound H) 0.1-10mg/kgの懸濁液を経口投与し、投与1時間後に腓腹筋を摘出し、摘出後直ちに凍結した。

腓腹筋に対して組織量の3倍量ホモジナイズ溶液 (100mM Tris-HCl (pH7.5), 150mM NaCl) を加え、4度に維持した部屋のなかでTissueLyser II (Qiagen) を用いて筋組織を粉砕することで、筋ホモジネートを作成した。

筋ホモジネート20 μ Lに対して、1.9mg/mL Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (シグマ)、5.8mg/mL Glucose-6-phosphate (シグマ)、0.5% Glucose-6-phosphate dehydrogenase (シグマ)を含む50mM sodium phosphate buffer (pH 7.5) 緩衝溶液を60 μ L、さらに反応基質 (11-dehydrocorticosterone、10 μ M) を20 μ Lを加えた。その後、2時間、37 $^{\circ}$ Cでインキュベートした。反応終

了後、酢酸エチルを利用してステロイドを抽出し、HPCL(2690 (Waters, Separations module), 2487 (Waters, Dual λ absorbance detector), LichroCA RT 75-4 Supersphere 60 RP-select B (Merck KGaA, Column))を用いて抽出液中に含まれるステロイド濃度を定量した。

結果、化合物経口投与は、筋ホモジネートのコルチコステロン産生を用量依存的に抑制し、10mg/kg投与によりコルチコステロン産生が99%抑制された。本結果は、化合物の経口投与1時間後の腓腹筋において、 11β -HSD1の活性が十分に抑制されていることを示す(図2)。

化合物初回投与から24時間後の筋肉中 11β -HSD1活性

雄性成体マウスCBF1マウス(10-12週齢、日本クレア)に化合物I-168 (Compound H) 3-30mg/kgの懸濁液を経口投与した。初回投与から6時間後、初回投与と同じ用量の化合物を経口投与した。さらに、初回投与から24時間後、腓腹筋を摘出し、摘出後直ちに凍結した。

腓腹筋に対して組織量の3倍量ホモジナイズ溶液(100mM Tris-HCl(pH7.5), 150mM NaCl)を加え、4度に維持した部屋のなかでTissueLyser II (Qiagen)を用いて筋組織を粉砕することで、筋ホモジネートを作成した。

筋ホモジネート20 μ Lに対して、1.9mg/mL Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(シグマ)、5.8mg/mL Glucose-6-phosphate(シグマ)、0.5% Glucose-6-phosphate dehydrogenase (シグマ)を含む50mM sodium phosphate buffer(pH 7.5)緩衝溶液を60 μ L、さらに反応基質(11-dehydrocorticosterone、10 μ M)を20 μ L加えた。その後、2時間、37°Cでインキュベートした。反応終了後、酢酸エチルを利用してステロイドを抽出し、HPCL(2690 (Waters, Separations module), 2487 (Waters, Dual λ absorbance detector), LichroCART 75-4 Supersphere 60 RP-select B (Merck KGaA, Column))を用いて抽出液中に含まれるステロイド濃度を定量した。

結果、化合物初回投与から24時間後において、筋ホモジネートのコルチコステロン産生が抑制され、30mg/kgでは約47%抑制された。本結果から、化合物初回投与24時間後の腓腹筋においても、 11β -HSD1の活性が抑制さ

れることを確認した（図3）。

[0149]（試験例7）

コルチゾンペレット移植によるマウスへの影響と化合物反復経口投与の効果

本試験例では、コルチゾンの徐放ペレットをマウスの皮下に移植することによる影響と、それに対する化合物の反復投与の効果を検証した。

C57BL/6J（オス10週齢，日本クレア）に、麻酔下、コルチゾンペレットを皮下に移植し、コルチゾンペレット移植動物を作成した。コルチゾンペレットを移植してから、9日間、0.5%メチルセルロース（和光純薬）に溶解した化合物I-168（Compound H）30mg/kgを10mL/kgの投与量で1日2回の投与間隔で、経口投与した。体重は、移植当日、移植後2日、3日、5日、8日、9日目に測定した。摂餌量は、移植後6日目から24時間の餌消費量を算出した。握力試験は、移植後8日目にDEF002(SD instruments)を用いて実施した。移植後9日目には、麻酔下、腹部大動脈より採血を行った後、前脛骨筋(tibialis anterior, TA)、腓腹筋(gastronemius, GA)、長指伸筋(extensor digitorum longus, EDL)、足底筋(plantaris, PLANT)を分離し、重量を測定した。得られた採血から、血漿を分離し、酢酸エチルを利用してステロイドを抽出し、H PCL(2690 (Waters, Separations module), 2487 (Waters, Dual λ absorbance detector), LichroCART 75-4 Supersphere 60 RP-select B (Merck KGaA, Column))を用いて抽出液中に含まれるステロイド濃度を定量した。

結果、コルチゾンペレットを移植することにより、血中コルチゾン濃度とコルチゾール濃度が増加した。コルチゾンペレット移植動物に化合物を反復投与することにより、血中コルチゾン濃度はさらに増加し、血中コルチゾール濃度は減少した。また、コルチゾンペレットを移植することにより、体重と摂餌量が減少し、TA、GA、EDL、plantの重量が減少し、握力が低下した（図4および5）。コルチゾンペレット移植によるこれら影響は、化合物の反復投与により抑制された。

[0150]（試験例8）

コルチコステロン投与によるマウスへの影響と化合物反復経口投与の効果

本試験例では、コルチコステロンをマウスに投与することによる影響と、それに対する化合物の反復投与の効果を検証した。

C57BL/6J（オス10週齢，日本クレア）にコルチコステロン溶液（シグマ・アルドリッチ、1%エタノールに溶解、30ug/mLもしくは100ug/mLとして給水）を与え、同時に化合物1-30（30mg/kg，10mL/kg）を1日2回、経口投与した。

投薬開始4週目に動物を解剖し、皮下脂肪（図6）、精巢上体脂肪（図7）、腓腹筋（図8）、前脛骨筋重量（図9）を測定した。コルチコステロンの用量依存的に脂肪重量が増加し、この増加が化合物1-30によって有意に抑制された。

また、骨格筋重量はコルチコステロンにより用量依存的に低下し、この低下は化合物1-30によって有意に抑制された。

解剖時の血中グルコース、および血中脂質を測定したところ、コルチコステロンにより血中グルコースに変化は起きなかったが、中性脂肪（図10）、および遊離脂肪酸（図11）が用量依存的に増加し、いずれに変化も化合物1-30によって抑制された。

以上の結果により、コルチコステロンの過剰に伴って出現する脂肪蓄積、筋萎縮、脂質異常症が化合物1-30によって抑制されることが示唆された。

[0151] 以下に示す製剤例1～8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、それらの製薬的に許容される塩、又はそれらの水和物を意味する。

[0152]（製剤例1）

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 <u>(mg/カプセル)</u>
活性成分	250
デンプン（乾燥）	200

ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460 mg

[0153] (製剤例2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース (微結晶)	400
二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	665 mg

成分を混合し、圧縮して各重量665 mgの錠剤にする。

[0154] (製剤例3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	<u>重量</u>
活性成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント22 (クロロジフルオロメタン)	<u>74.00</u>
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、 -30°C に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

[0155] (製剤例4)

活性成分60 mgを含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60 mg
デンプン	45 mg
微結晶性セルロース	35 mg

ポリビニルピロリドン（水中10%溶液）	4 mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	<u>1 mg</u>
合計	150 mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. のふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

[0156]（製剤例5）

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80 mg
デンプン	59 mg
微結晶性セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2 mg</u>
合計	200 mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

[0157]（製剤例6）

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225 mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000 mg</u>
合計	2225 mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

[0158] (製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1.25ml
安息香酸溶液	0.10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

[0159] (製剤例8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

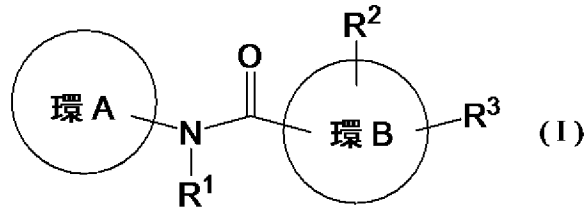
産業上の利用可能性

[0160] 以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物は高グルココルチコイド血症が関与する病態の優れた治療剤および／または予防剤として非常に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

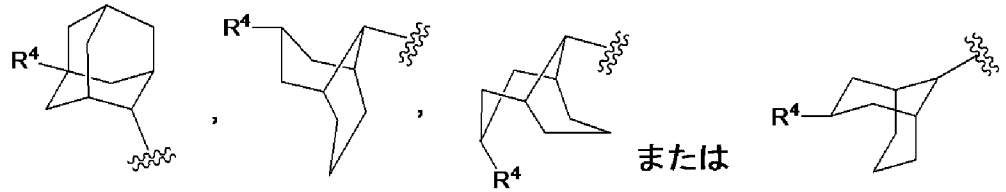
[化1]



(式中、

環Aは、

[化2]



であり、

環Bは置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり、

R^1 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 は $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、

R^3 は式： $-CH=CH-C(R^aR^b)-R^c-R^d$ で示される基であり、

R^a および R^b は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたはハロゲンであり、

R^c は $-(CH_2)_n-$ (ここで n は0~3の整数である。) であり、

R^d は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリー

ル、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、式： $-C(=O)-NR^gR^h$ で示される基または式： $-NR^iR^j$ で示される基であり、

R^g および R^h は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり

R^i および R^j は各々独立して水素、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボ

ニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルであり、

R^4 は置換もしくは非置換のアルキルまたは $-OR^6$ であり、

R^5 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

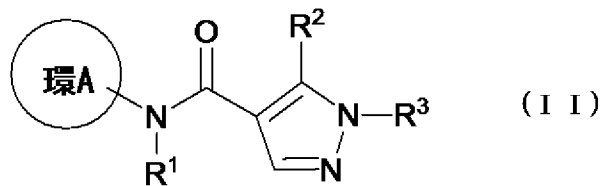
R^6 は水素または $-CONR^7R^8$ であり、

R^7 および R^8 は各々独立して水素、または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項2] 式(1)で示される化合物が、

式(11)：

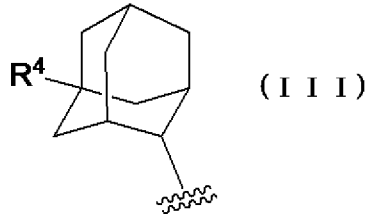
[化3]



(式中、環A、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、請求項1と同義である。)で示される化合物である請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項3] 環Aが式(111)：

[化4]



(式中、 R^4 は請求項1と同義である。)で示される基である請求項1または2記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項4] R^1 が水素である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項5] R^2 が $-OR^5$ (ここで R^5 は請求項1と同義である。)である請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項6] R^2 が $-SR^5$ (ここで R^5 は請求項1と同義である。)である請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項7] R^5 が置換もしくは非置換のアルキルである請求項1～6のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項8] R^a および R^b が各々独立して、置換もしくは非置換のアルキルである請求項1～7記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関

与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項9] R^d がハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項10] R^d が式： $-C(=O)-NR^gR^h$ （ここで R^g および R^h は各々独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである。）で示される基である請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項11] R^d が式： $-NR^iR^j$ （ここで R^i および R^j は各々独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルである。）で示される基である請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項12] R^4 が $-OR^6$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCONR^7R^8$ または $-CH_2NHCOR^{12}$ 、（ここで R^{12} は置換もしくは非置換のアルキル、 R^6 ～ R^8 は請求項1と同義である。）である請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

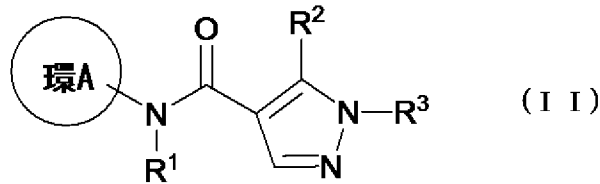
[請求項13] R^7 および R^8 が各々独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキル

ルキルである請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項14] 式 (I) で示される化合物が、

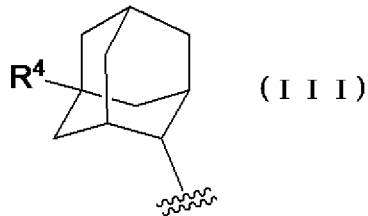
式 (I I) :

[化5]



(式中、環 A が式 (I I I) :

[化6]



(式中、 R^4 が $-OH$ または、 $-OC(=O)NH_2$ である。) で示される基であり、

R^1 が水素であり、

R^2 が $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、

R^5 がイソプロピルであり、

R^3 が式： $-CH=CH-C(CH_3)_2-NH-C(=O)-CH_3$

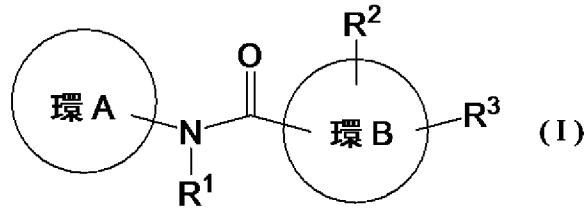
である) である請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療剤および／または予防剤。

[請求項15] 高グルココルチコイド血症が関与する病態が、筋委縮である、請求項 1 記載の治療剤および／または予防剤。

[請求項16] 高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療および／または予防

のための式 (I) :

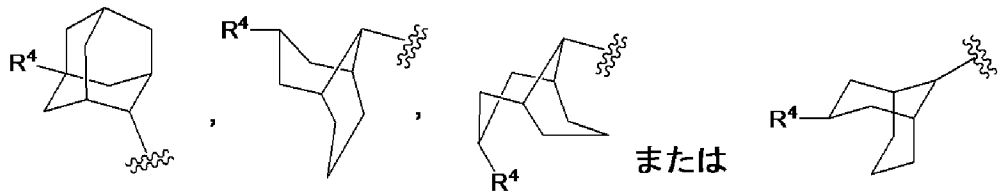
[化7]



(式中、

環 A は、

[化8]



であり、

環 B は置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり、

R^1 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 は $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、

R^3 は式： $-CH=CH-C(R^a R^b)-R^c-R^d$ で示される基であり、

R^a および R^b は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたはハロゲンであり、

R^c は $-(CH_2)_n-$ (ここで n は 0~3 の整数である。) であり、

、

R^d は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の

非芳香族複素環式基、式： $-C(=O)-NR^gR^h$ で示される基または式： $-NR^iR^j$ で示される基であり、

R^g および R^h は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり

R^i および R^j は各々独立して水素、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは

は非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルであり、

R^4 は置換もしくは非置換のアルキルまたは $-OR^6$ であり、

R^5 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

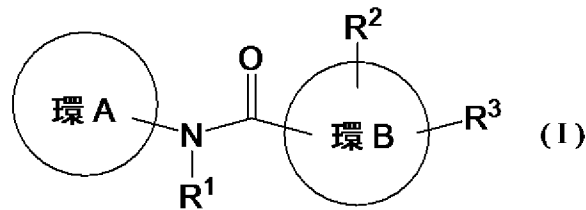
R^6 は水素または $-CONR^7R^8$ であり、

R^7 および R^8 は各々独立して水素、または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項17]

式(1) :

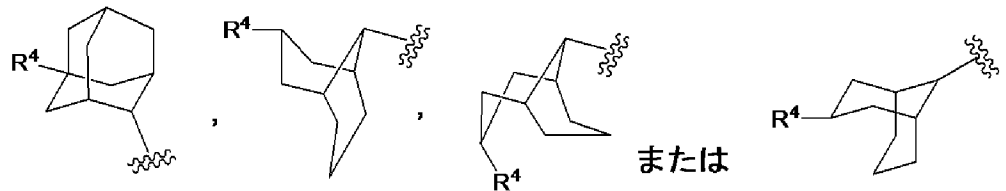
[化9]



(式中、

環Aは、

[化10]



であり、

環Bは置換もしくは非置換の芳香族複素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環であり、

R^1 は水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^2 は $-OR^5$ または $-SR^5$ であり、

R^3 は式： $-CH=CH-C(R^aR^b)-R^c-R^d$ で示される基であり、

R^a および R^b は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたはハロゲンであり、

R^c は $-(CH_2)_n-$ （ここで n は0~3の整数である。）であり、

R^d は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、式： $-C(=O)-NR^gR^h$ で示される基または式： $-NR^iR^j$ で示される基であり、

R^g および R^h は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり

R^i および R^j は各々独立して水素、カルボキシ、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置

換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルまたは置換もしくは非置換のスルファモイルであり、

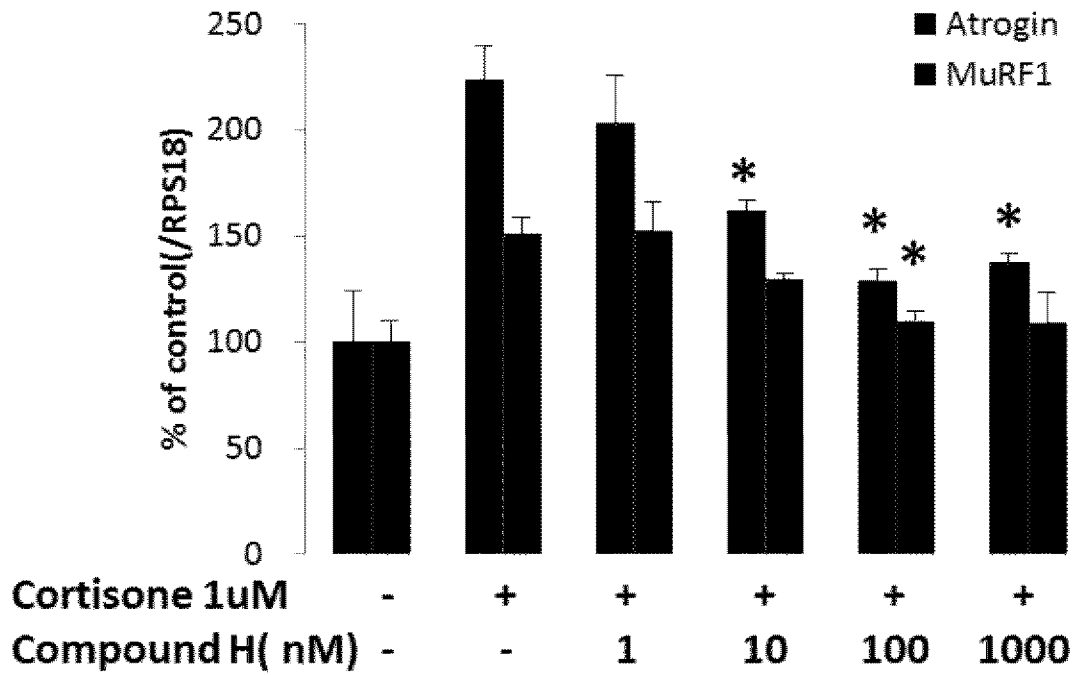
R^4 は置換もしくは非置換のアルキルまたは $-OR^6$ であり、

R^5 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基であり、

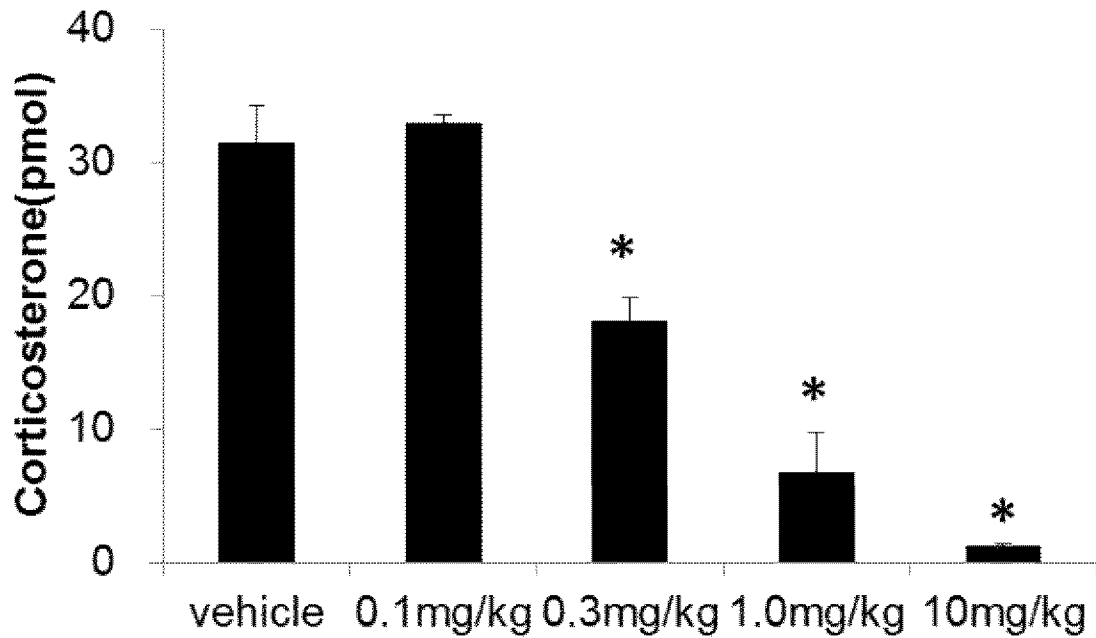
R^6 は水素または $-CONR^7R^8$ であり、

R^7 および R^8 は各々独立して水素、または置換もしくは非置換のアルキルである)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として投与することを特徴とする、高グルココルチコイド血症が関与する病態の治療および／または予防方法。

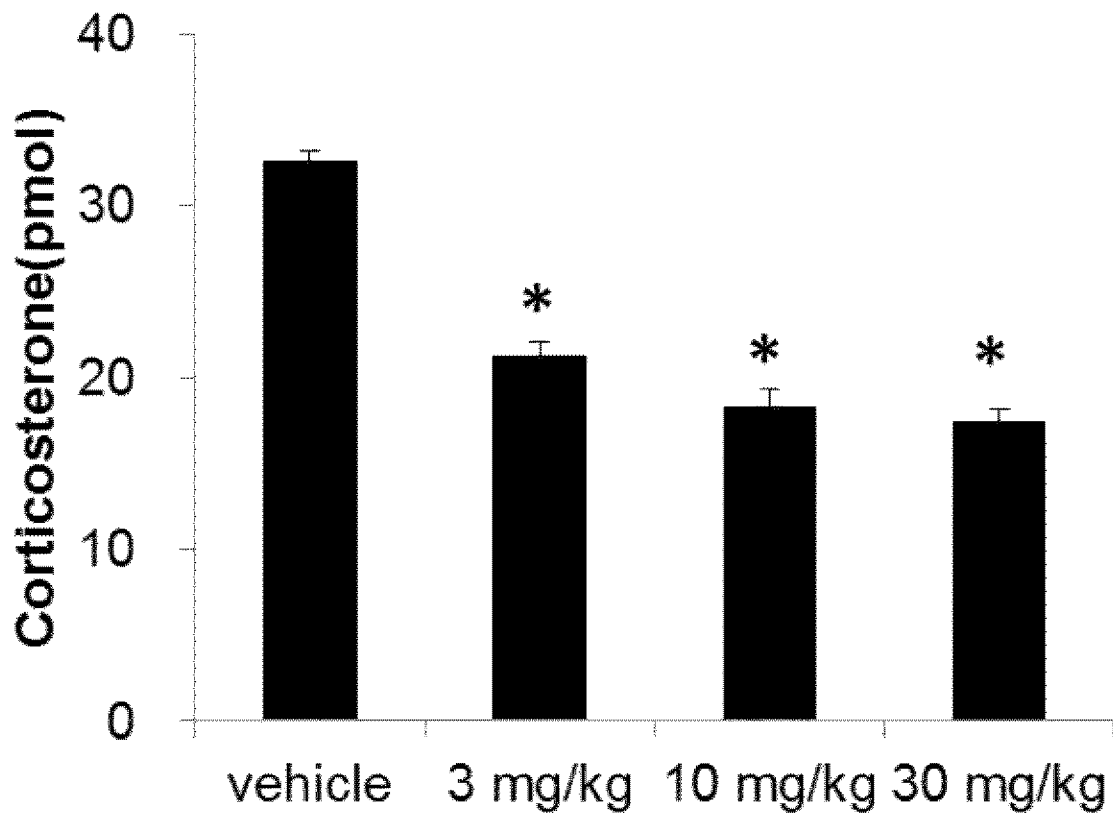
[図1]



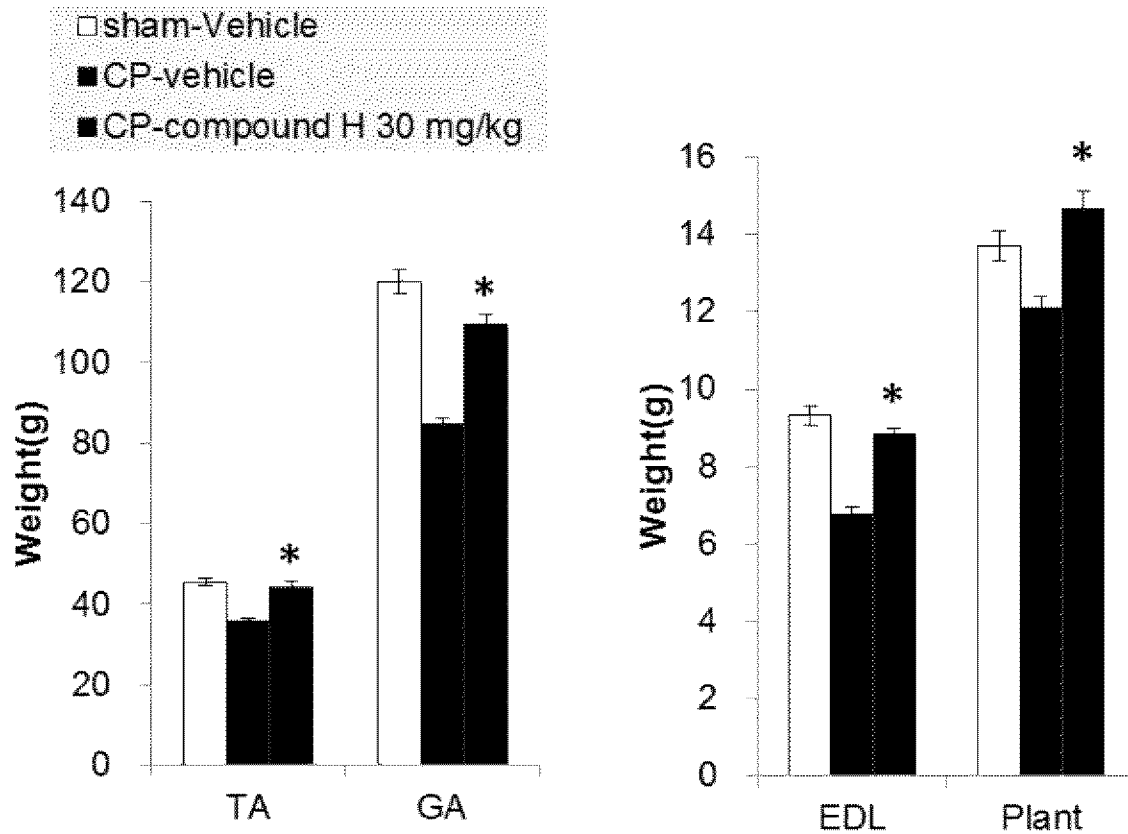
[図2]



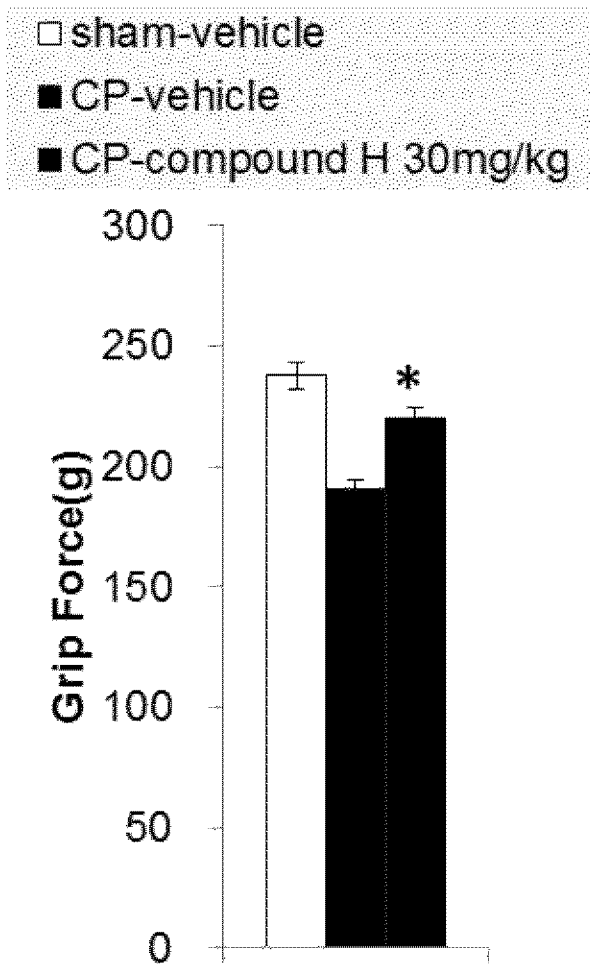
[圖3]



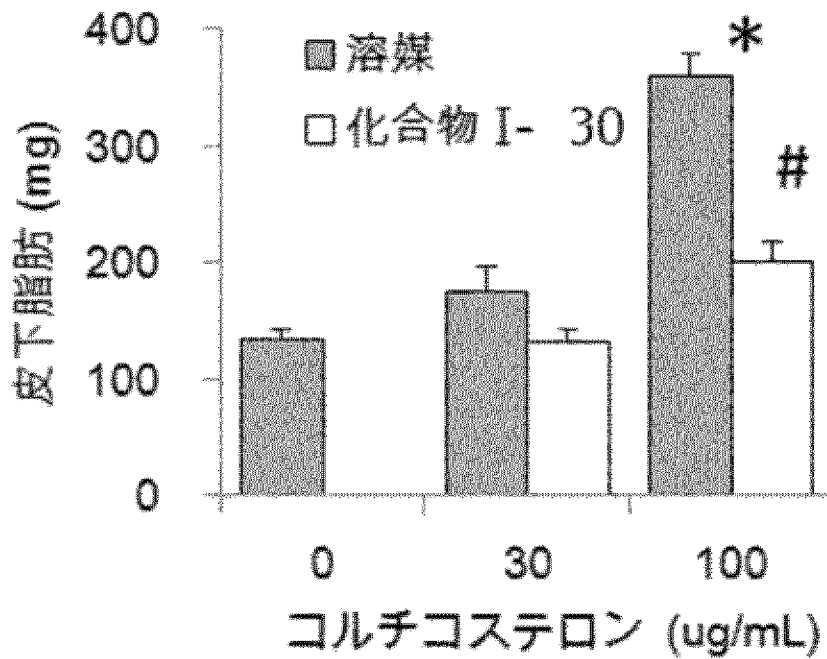
[圖4]



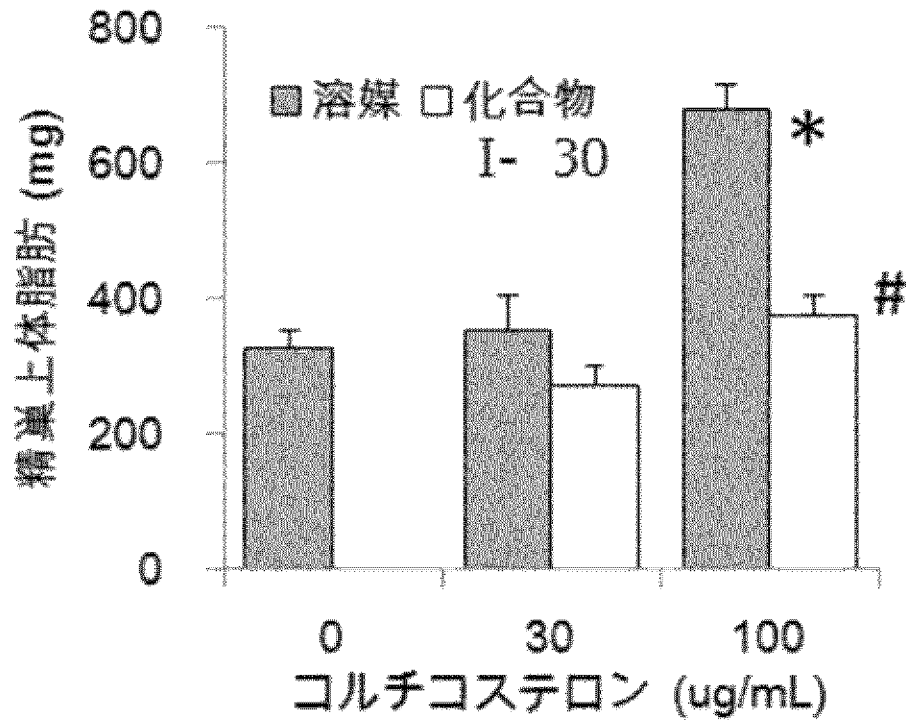
[図5]



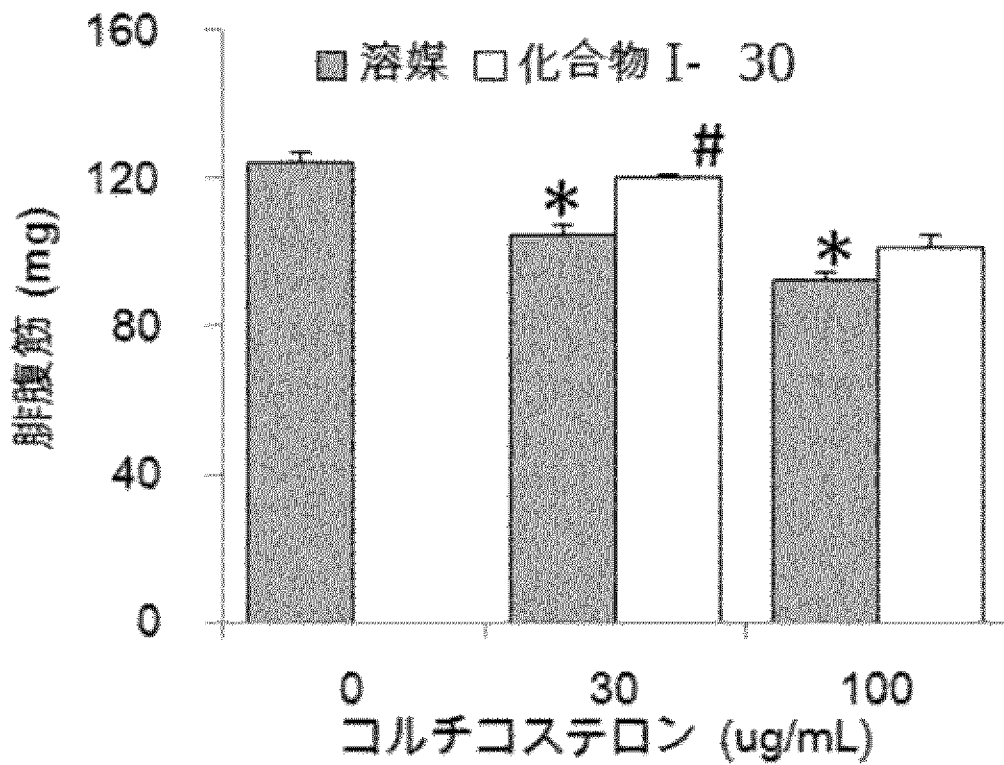
[図6]



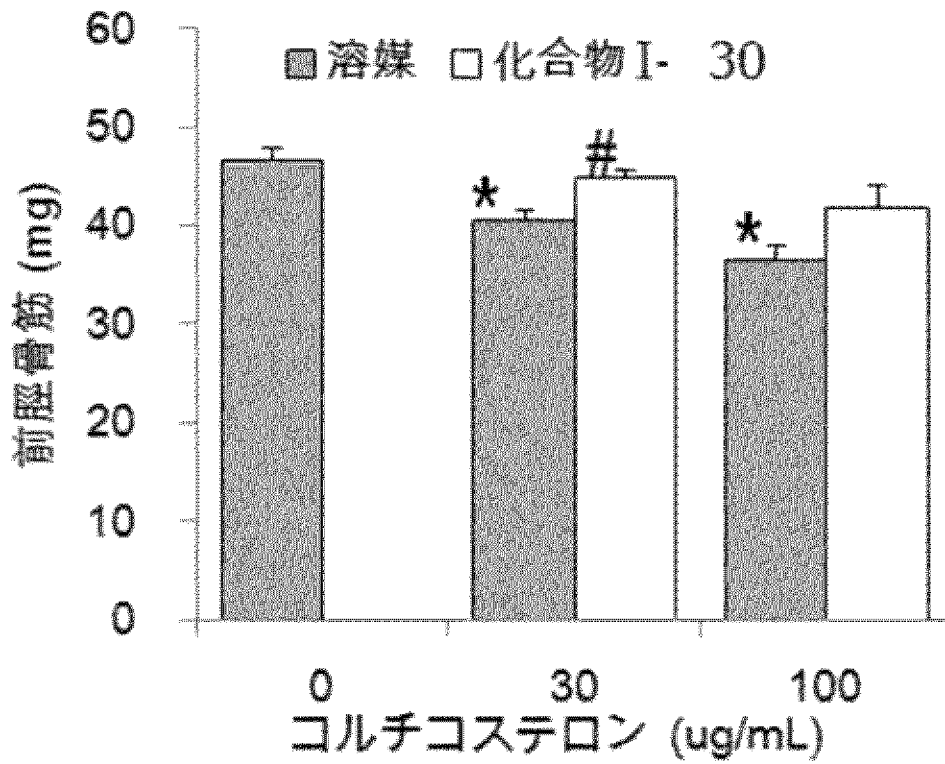
[図7]



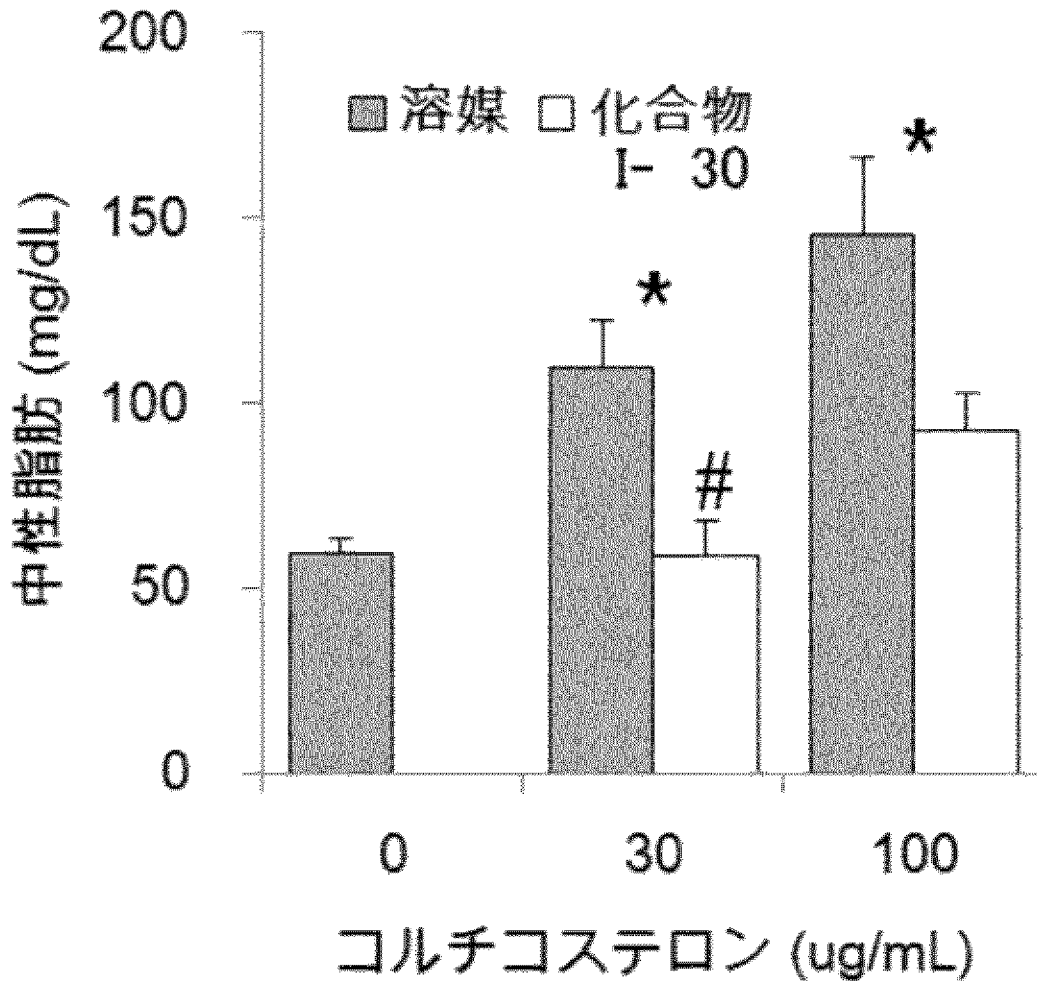
[図8]



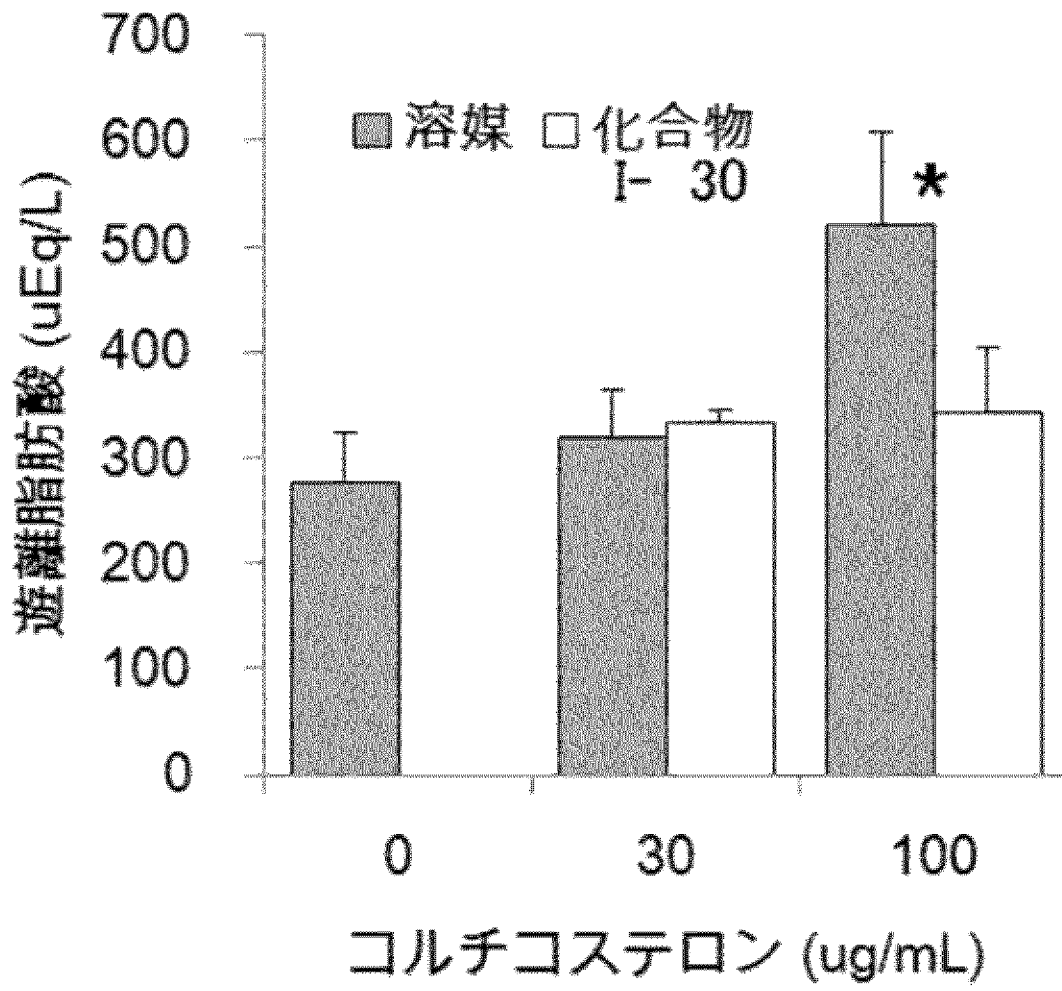
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/085471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/4245,
A61K31/5377, A61P5/46, A61P21/02, A61P43/00, C07D231/18, C07D231/20,
C07D403/12, C07D405/12, C07D413/06, C12N9/99, C12N15/09

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2008/142986 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 27 November 2008 (27.11.2008), claim 22; examples 168, 171 & US 2010/0240659 A1 claim 22; examples 168, 171 & JP 4671369 B2 & JP 2011-98974 A & EP 2163543 A1 & CN 101754954 A & KR 10-2014-0057689 A	1-14, 16, 17 15
X Y	WO 2007/58346 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 24 May 2007 (24.05.2007), claims; compound C-215 & US 2009/0170832 A1 claims; compound C-215 & EP 1953145 A1 & KR 10-2008-0067353 A & CN 101312951 A & KR 10-1024227 B1 & CN 102659659 A & JP 4276280 B2	1-14, 16, 17 15

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 01 February 2017 (01.02.17)	Date of mailing of the international search report 14 February 2017 (14.02.17)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/085471

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/124781 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 20 September 2012 (20.09.2012), claim 29 & US 2014/0012013 A1 claim 29 & EP 2687515 A1 & CN 103547571 A & KR 10-2014-0014223 A	16
X	WO 2011/078101 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 30 June 2011 (30.06.2011), claim 5 & US 2012/0259128 A1 claim 5 & JP 5686413 B2 & EP 2518051 A1 & CN 102762531 A & TW 201125851 A	16
Y	HASSAN-SMITH, Z. et al., 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and age-associated muscle weakness in mice: Implications for human ageing, The Lancet, 2014, Vol. 383, SUPPL. 1, pp. S53, 'Interpretation'	15
Y	HASSAN-SMITH, Z. et al., Identification of an 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulated gene expression profile common to glucocorticoid and age associated myopathies, Endocrine Reviews, 2013, Vol. 34, No. 3, SUPPL. 1, Abstract Number: SAT-15, final sentence	15
Y	Hirotoshi TANAKA et al., "Molecular mechanism for glucocorticoid-induced muscle atrophy", Biomedical gerontology, 2011, vol.35, no.3, pages 11 to 16, paragraph of 1.Hajime ni	15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/085471

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P5/46(2006.01)i, A61P21/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D231/18(2006.01)n, C07D231/20(2006.01)n, C07D403/12(2006.01)n,
C07D405/12(2006.01)n, C07D413/06(2006.01)n, C12N9/99(2006.01)n,
C12N15/09(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/5377, A61P5/46, A61P21/02, A61P43/00, C07D231/18, C07D231/20, C07D403/12, C07D405/12, C07D413/06, C12N9/99, C12N15/09

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2008/142986 A1 (塩野義製薬株式会社) 2008. 11. 27, 請求項 2 2, 実施例 1 6 8, 1 7 1 等 & US 2010/0240659 A1, claim 22, example 168, 171 & JP 4671369 B2 & JP 2011-98974 A & EP 2163543 A1 & CN 101754954 A & KR 10-2014-0057689 A	1-14, 16, 17 15
Y		
X	WO 2007/58346 A1 (塩野義製薬株式会社) 2007. 05. 24, 特許請求の範囲、化合物 C-215 & US 2009/0170832 A1, claims, compound C-215 & EP 1953145 A1 & KR 10-2008-0067353 A & CN 101312951 A & KR 10-1024227 B1 & CN 102659659 A & JP 4276280 B2	1-14, 16, 17 15
Y		

☑ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.02.2017

国際調査報告の発送日

14.02.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 明子

4U

3230

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2012/124781 A1 (塩野義製薬株式会社) 2012.09.20, 請求項 2 9 & US 2014/0012013 A1, claim 29 & EP 2687515 A1 & CN 103547571 A & KR 10-2014-0014223 A	1 6
X	WO 2011/078101 A1 (塩野義製薬株式会社) 2011.06.30, 請求項 5 & US 2012/0259128 A1, claim 5 & JP 5686413 B2 & EP 2518051 A1 & CN 102762531 A & TW 201125851 A	1 6
Y	HASSAN-SMITH, Z. et al., 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and age-associated muscle weakness in mice: Implications for human ageing, The Lancet, 2014, Vol. 383, SUPPL. 1, pp. S53, 'Interpretation'	1 5
Y	HASSAN-SMITH, Z. et al., Identification of an 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulated gene expression profile common to glucocorticoid and age associated myopathies, Endocrine Reviews, 2013, Vol. 34, No. 3, SUPPL. 1, Abstract Number: SAT-15, final sentence	1 5
Y	田中廣壽ら, グルココルチコイドによる筋萎縮の分子機構, 基礎老化研究, 2011, Vol.35, No.3, p.11-16, 1. はじめにの項	1 5

発明の属する分野の分類

A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P5/46(2006.01)i, A61P21/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D231/18(2006.01)n,
C07D231/20(2006.01)n, C07D403/12(2006.01)n, C07D405/12(2006.01)n,
C07D413/06(2006.01)n, C12N9/99(2006.01)n, C12N15/09(2006.01)n