

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-508963
(P2009-508963A)

(43) 公表日 平成21年3月5日(2009.3.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 211/56 (2006.01)	C07D 211/56 CSP	4C050
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454	4C054
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/4545	4C063
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	4C064
C07D 401/06 (2006.01)	C07D 401/06	4C065

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-532350 (P2008-532350)
 (86) (22) 出願日 平成18年9月20日 (2006. 9. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年5月16日 (2008. 5. 16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/036652
 (87) 国際公開番号 W02007/038138
 (87) 国際公開日 平成19年4月5日 (2007. 4. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/719, 054
 (32) 優先日 平成17年9月21日 (2005. 9. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/808, 606
 (32) 優先日 平成18年5月26日 (2006. 5. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

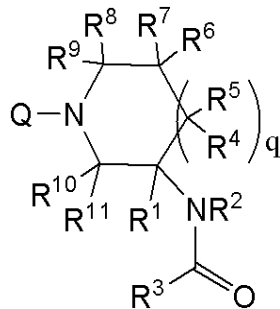
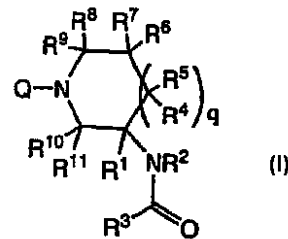
(71) 出願人 505193450
 インサイト・コーポレーション
 INCYTE CORPORATION
 アメリカ合衆国19880デラウェア州ウ
 イルミントン、ルート141・アンド・ヘ
 ンリー・クレイ・ロード、ビルディング・
 イー336、イクスペリメンタル・ステー
 ション
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミド化合物および医薬組成物としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、11- ヒドロキシルステロイドジヒドロゲ
 ナーゼタイプ1の阻害剤、鋳質コルチコイド レセプター
 (MR)のアンタゴニスト、およびその医薬組成物に関す
 る。本発明の該化合物は、11- ヒドロキシルステロイ
 ドジヒドロゲナーゼタイプ1の発現または活性と関連す
 る様々な疾患、および/またはアルドステロン過剰関連
 疾患の処置において有用であり得る。



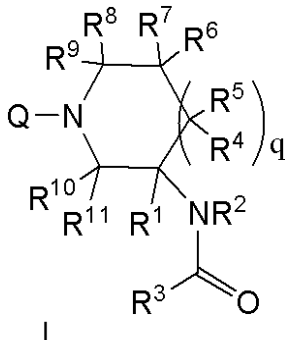
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I:

【化 1】



10

[式中:

Qは、 $-\text{SO}_2\text{-Cy}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-Cy}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ であり；

Cyは、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

R^{A} および R^{B} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択されており、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてもよい；または

20

R^{A} および R^{B} は、それらが結合しているN原子とともに、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい4-20員環ヘテロシクロアルキル環を形成する；

R^1 は、H、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい；

30

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい；

R^3 は、H、 $\text{NR}^{3\text{a}}\text{R}^{3\text{b}}$ 、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい；

40

$\text{R}^{3\text{a}}$ および $\text{R}^{3\text{b}}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい；または

$\text{R}^{3\text{a}}$ および $\text{R}^{3\text{b}}$ は、それらが結合しているN原子とともに、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい4-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、H、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})$

50

)NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}C(O)R^{a'}、NR^{c'}C(O)OR^{b'}、S(O)R^{a'}、S(O)NR^{c'}R^{d'}、S(O)₂R^{a'}、S(O)₂NR^{c'}R^{d'}、SR^{b'}、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2または3のR¹⁴によって置換されているもよい;または

R²およびR³は、それらが結合している窒素および炭素原子と共に、1、2または3のR¹⁴によって置換されているもよい3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R⁴およびR⁵は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3のR¹⁴によって置換されているもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3のR¹⁴によって置換されているもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R⁸およびR⁹は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3のR¹⁴によって置換されているもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R¹⁰およびR¹¹は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3のR¹⁴によって置換されているもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R⁴およびR⁶は、それらが結合している複数の炭素原子と共に、1、2または3のR¹⁴によって置換されているもよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R⁶およびR⁸は、それらが結合している複数の炭素原子と共に、1、2または3のR¹⁴によって置換されているもよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する;

R¹⁴は、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^{a'}、SR^{a'}、C(O)R^{b'}、C(O)NR^{c'}R^{d'}、C(O)OR^{a'}、OC(O)R^{b'}、OC(O)NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}C(O)R^{d'}、NR^{c'}C(O)OR^{a'}、S(O)R^{b'}、S(O)NR^{c'}R^{d'}、S(O)₂R^{b'}、またはS(O)₂NR^{c'}R^{d'}であり;

W、W'およびW''は、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、およびNR^eCONR^fから独立して選択される、ここで各々該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは、ハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、およびC₂₋₈ジアルキルアミノから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されているもよい;

X、X'およびX''は、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで各々該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルが、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、およびC₂₋₈ジアルキルアミノから独立して選択される1以上の置換基によって置換されているもよい;

Y、Y'およびY''は、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^fから独立して選択される、ここで各々該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、またはC₂₋₆アルキニレニルが、ハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、

10

20

30

40

50

および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてもよい;

Z、Z'およびZ''は、H、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、ペンタハロスルファニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで各々該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルが、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ペンタハロスルファニル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、およびS(O)₂NR^cR^dから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてもよい;

10

ここで、同じ原子に結合した2つの-W-X-Y-Zは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい;

ここで、同じ原子に結合した2つの-W'-X'-Y'-Z'は、1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい;

20

ここで、-W-X-Y-ZはH以外である;

ここで、-W'-X'-Y'-Z'はH以外である;

ここで、-W''-X''-Y''-Z''はH以外である;

R^aおよびR^{a'}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい;

30

R^bおよびR^{b'}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい;

40

R^cおよびR^dは、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい

50

; または

R^c および R^d は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;

R^c および R^d は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい; または

R^c および R^d は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;

R^e および R^f は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい; または

R^e および R^f は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する; および

qは1または2である;

但し、

(a) qが1であり、 R^4 がHである場合、 R^5 は-NHC(O) R^9 (式中、 R^9 はハロによって置換されたヘテロアリールである) 以外であり;

(b) Qが-C(O)NR^AR^Bであり、 R^A がH、 C_{1-4} アルキル、またはハロによって置換されたアリールアルキルである場合、 R^B は、COOHにより置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、COO(C_{1-4} アルキル)、ハロにより置換されたアリール、または1または2の C_{1-6} アルキルにより置換されたアリールオキシ以外であり; および

(c) R^3 がN-置換ピペリジン-3-イル以外である]

の化合物、またはその医薬上許容し得る塩またはプロドラッグ。

【請求項2】

Qは、-C(O)NR^AR^Bであり;

R^A は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで各々該 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい; および

R^B は、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてもよいシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルである、

請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項3】

10

20

30

40

50

Qは、 $-C(O)NR^A R^B$ であり；

R^A は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで各々該 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されている；および

R^B は、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されている；シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである、

請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項4】

10

Qは $-C(O)NR^A R^B$ であり；および

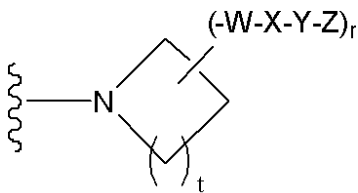
R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されている；4-20員環ヘテロシクロアルキル環を形成する、

請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項5】

R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに下記式を有する部分を形成する：

【化2】



20

[式中、

rは0、1、2、3、4または5であり；および

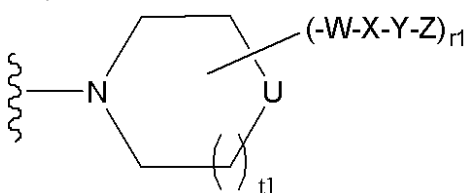
tは1、2、3、4または5である]

請求項4の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項6】

R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、下記式を有する部分を形成する：

【化3】



30

[式中：

r1は、0、1、2または3であり；

t1は、0または1であり；そして

Uは、 CH_2 、NHまたはOである]

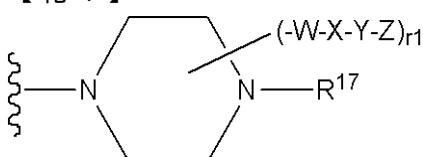
請求項4の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項7】

40

R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、下記式を有する部分を形成する：

【化4】



[式中、

r1は、0、1、2または3であり；

R^{17} は、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで各々該 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1、2または3つ

50

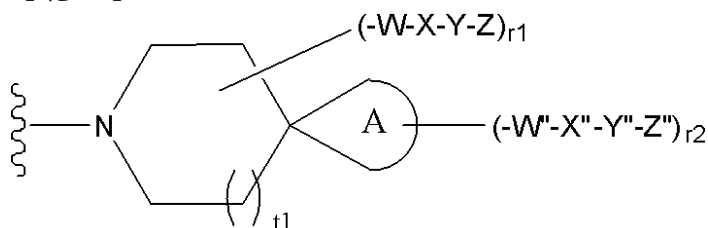
の、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} ハロアルキルによって置換されていてもよい]

請求項4の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項8】

R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、下記式を有する部分を形成する：

【化5】



10

[式中、

環Aは、3-14員環シクロアルキル基または3-14員環ヘテロシクロアルキル基であり；

r_1 は、0、1、2または3であり；および

r_2 は、0、1、2、または3である]

請求項4の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項9】

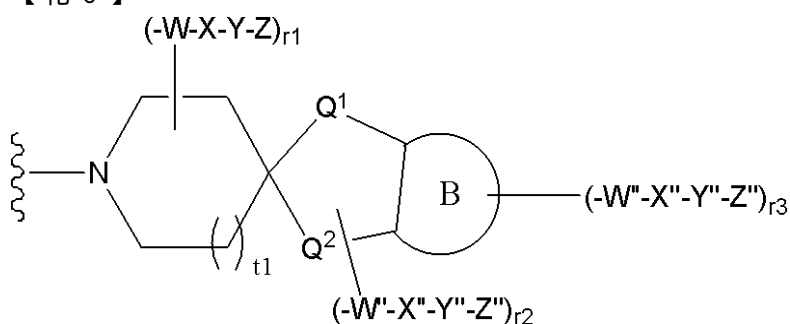
環Aは、5-10員環ヘテロシクロアルキル基である、請求項8の化合物またはその医薬上許容し得る塩。

20

【請求項10】

R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、式IIaまたはIIbを示す部分を形成する：

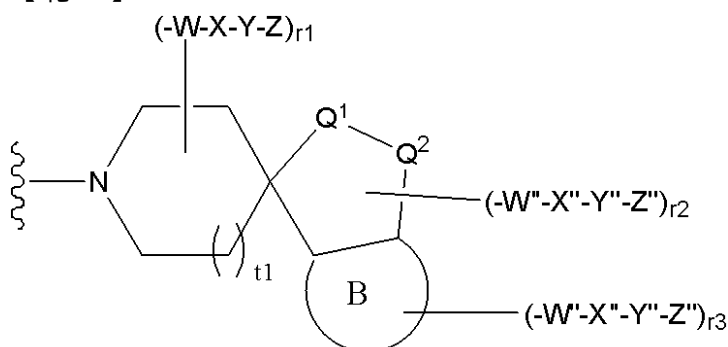
【化6】



30

IIa

【化7】



40

IIb

[式中、

Q^1 は、O、S、NH、 CH_2 、CO、CS、SO、 SO_2 、 OCH_2 、 SCH_2 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 $COCH_2$ 、 $CONH$ 、 COO 、 $SOCH_2$ 、 $SONH$ 、 SO_2CH_2 、または SO_2NH であり；

Q^2 は、O、S、NH、 CH_2 、CO、CS、SO、 SO_2 、 OCH_2 、 SCH_2 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 $COCH_2$ 、 $CONH$ 、 COO 、 $SOCH_2$ 、 $SONH$ 、 SO_2CH_2 、または SO_2NH であり；

環Bは、5-または6-員環縮合アリーールであるか、または5-または6員環縮合ヘテロアリー

50

ル基である；

r1は、0、1または2であり；

r2は、0、1または2であり；

r3は、0、1、または2であり；そして

r1、r2およびr3の合計は0、1、2または3である]

請求項4の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項11】

R^AおよびR^Bは、それらが結合しているN原子とともに、1、2または3のOH、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^dまたはC(O)OR^aにより各々置換されていてもよいピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジニル、3-オキソ-ピペラジニル、アゼパニルまたはアゾカニルを形成し、ここで各々該アリールまたはヘテロアリールは、1、2または3のハロ、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはC₁₋₄ハロアルキルによって置換されていてもよい、
請求項4の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

10

【請求項12】

R²は、Hである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項13】

R³は、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

20

【請求項14】

R³は、OHによって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項15】

R³は、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよいアダマンチルである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項16】

R³は、OHによって置換されていてもよいアダマンチルである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

30

【請求項17】

R³は、NR^{3a}R^{3b}であり；および

R^{3a}およびR^{3b}は、それらが結合しているN原子とともに、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい4-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する、
請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項18】

R³は、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよい8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルである、
請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

40

【請求項19】

R³は、OHにより置換されていてもよい8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルである、
請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項20】

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、各々Hである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項21】

R¹は、Hである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項22】

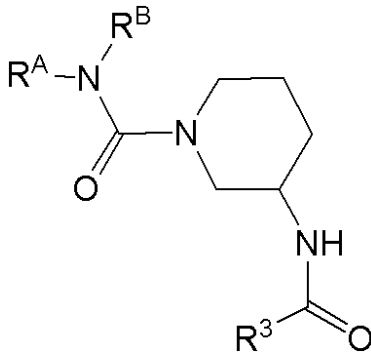
R²は、Hである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項23】

50

式III:

【化8】



10

III

[式中、 R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい4-20員環ヘテロシクロアルキル環を形成する]を有する、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項24】

R^3 は、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである、請求項23に記載の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

20

【請求項25】

-W-X-Y-Zは、各々独立して、OH、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリアルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ または $C(O)OR^a$ であり、ここで各々該アリアルまたはヘテロアリアルは、1、2または3つのハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} ハロアルキルによって置換されていてもよい、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項26】

-W'-X'-Y'-Z'は、OHである、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項27】

-W''-X''-Y''-Z''は、アリアル、 $C(O)R^b$ または $C(O)OR^a$ である、請求項1の化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

30

【請求項28】

下記の群から選択される化合物、またはその医薬上許容し得る塩：

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(モルフォリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド；

(3S)-N-シクロヘキシル-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル]カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキサミド；

40

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-[(4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド；

N-[(3S)-1-[(3R)-3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル]-4-ヒドロシアダマンタン-1-カルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジ

50

- ン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{3-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-{{(3S)-1-[[4-シアノピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{(3R)-3-シアノピロリジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-{{(3S)-1-[[4-ピリジン-4-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-{{(3S)-1-[[4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- (3-エンド)-N-[(3S)-1-(アゼパン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド ;
- (3-エンド)-N-[(3S)-1-(アゾカン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-{{4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-{{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(4-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{3-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(2,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ;
- N-((3S)-1-{{4-(2,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-

- イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-(2-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-ピリジン-4-イル}ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-ピリジン-2-イル}ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-ピリミジン-2-イル}ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-ピラジン-2-イル}ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-[[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-[[アセチルピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル]-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 エチル 4-[[((3S)-3-{{4-ヒドロキシ-1-アダマンチル}カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート;
 N-((3S)-1-{{4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-エチルピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-[[シアノ-4-フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル]ピペリジン-3-イル}-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{3-オキソ-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デス-8-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1'H-スピロ-[インドール-3,4'-ピペリジン]-1'-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-[[フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル}カルボニル]ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 N-((3S)-1-{{4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル}カルボニル]ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ-[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル}カルボニル]ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-[[ヒドロキシ-4-フェニル]ピペリジン-1-イル}カルボニル]ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;
 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{1'H,3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル}ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド;

カルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド;

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ-[4.5]デス-8-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド;

N-((3S)-1-(1,4'-ピペリジン-1'-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル]-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド;

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[[4-(1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド;

tert-ブチル {1-(((3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}カルバメート;

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-((4-[フェニル(プロピオニル)アミノ]ピペリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド;

N-((3S)-1-[(4-ベンジルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;

N-((3S)-1-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;

tert-ブチル 8-(((3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デカン-2-カルボキシレート;

tert-ブチル 4-(((3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート;

(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-((3S)-1-((4-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド;

(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド;

(3-エンド)-N-((3S)-1-[[4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド;

(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド;

(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド;

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(3-オキソピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド;

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(3-オキソ-1'H,3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド;

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[[3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド;

1-(((3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド;

N-((3S)-1-[[2-(シクロペンチルカルボニル)-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デス-8-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;

メチル 8-(((3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デカン-2-カルボキシレート;

N-((3S)-1-[[4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;

メチル 4-(((3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート;

エチル 4-(((3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート;

10

20

30

40

50

N-[(3S)-1-({4-[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-3-イル]-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド;

メチル {1-[(3S)-3-{{4-ヒドロキシ-1-アダマンチル}カルボニル}アミノ]ピペリジン-1-イル}カルボニル]ピペリジン-4-イル}カルバメート;

N-((3S)-1-{{4-(ベンゾイルアミノ)ピペリジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド; および

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(1'H-スピロ-[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド。

【請求項 29】

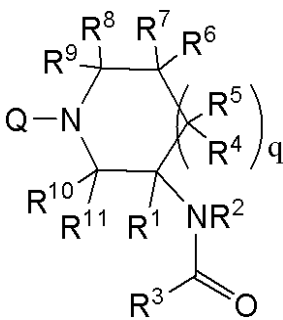
請求項1~28のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容し得る塩および医薬上許容し得る担体を含む、組成物。

10

【請求項 30】

11 HSD1またはMRを、式I:

【化 9】



20

I

[式中、

Qは、 $-\text{SO}_2\text{-Cy}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-Cy}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ であり;

Cyは、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり;

R^{A} および R^{B} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてもよい;または

30

R^{A} および R^{B} は、それらが結合しているN原子とともに、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい4-20員環ヘテロシクロアルキル環を形成する;

R^1 は、H、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい;

40

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい;

R^3 は、H、 $\text{NR}^{\text{3a}}\text{R}^{\text{3b}}$ 、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、また

50

はヘテロシクロアルキルであり、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい；

R^{3a} および R^{3b} は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択され、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい；または

R^{3a} および R^{3b} は、それらが結合しているN原子とともに、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい4-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、H、 $OC(O)R^{a'}$ 、 $OC(O)OR^{b'}$ 、 $C(O)OR^{b'}$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^{a'}$ 、 $NR^cC(O)OR^{b'}$ 、 $S(O)R^{a'}$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^{a'}$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 $SR^{b'}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい；または

R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素および炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；または

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；または

R^6 および R^7 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；または

R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；または

R^4 および R^6 は、それらが結合している複数の炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する；または

R^6 および R^8 は、それらが結合している複数の炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R^{14} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 $OR^{a'}$ 、 $SR^{a'}$ 、 $C(O)R^{b'}$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^{a'}$ 、 $OC(O)R^{b'}$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^{d'}$ 、 $NR^cC(O)OR^{a'}$ 、 $S(O)R^{b'}$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^{b'}$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ であり；

W、W'およびW''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、 NR^e 、CO、COO、CONR^e、SO、 SO_2 、SONR^e、および NR^eCONR^f から独立して選択される、ここで各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニルまたは C_{2-6} アルキニレニルは、ハロ、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてもよい；

X、X'およびX''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキ

ニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルが、ハロ、CN、NO₂、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい；

Y、Y'およびY''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、およびNR^eCONR^fから独立して選択される、ここで各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、または C_{2-6} アルキニレニルが、ハロ、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてもよい；

Z、Z'およびZ''は、H、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、ペンタハロスルファニル、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで各々該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ペンタハロスルファニル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、およびS(O)₂NR^cR^dから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてもよい；

ここで同じ原子に結合した2つの-W-X-Y-Zは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで同じ原子に結合した2つの-W'-X'-Y'-Z'は、1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで、-W-X-Y-ZはH以外である；

ここで、-W'-X'-Y'-Z'はH以外である；

ここで、-W''-X''-Y''-Z''はH以外である；

R^aおよびR^{a'}は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；

R^bおよびR^{b'}は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール

10

20

30

40

50

アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；
 R^c および R^d は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；または

R^c および R^d は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R^c および R^d は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；または

R^c および R^d は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R^e および R^f は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；または

R^e および R^f は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；および

qは、1または2である]

の化合物、またはその医薬上許容し得る塩またはプロドラッグと接触させることを含む、
 11 HSD1またはMRを調節する方法。

【請求項31】

調節が阻害である、請求項30の方法。

【請求項32】

患者における11 HSD1またはMRの発現または活性に関連する疾患患者の治療方法であって、該患者に治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬上許容し得る塩またはプロドラッグを投与することを含む方法：

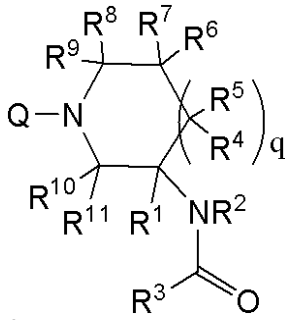
10

20

30

40

【化10】



10

[式中、

Qは-SO₂-Cyであり、-C(O)O-Cyまたは-C(O)NR^AR^Bであり；

Cyは、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

R^AおよびR^Bは、H、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されてい

20

てもよい；または

R^AおよびR^Bは、それらが結合しているN原子とともに、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい4-20員環ヘテロシクロアルキル環を形成する；

R¹は、H、C(O)OR^{b'}、S(O)R^{a'}、S(O)NR^{c'}R^{d'}、S(O)₂R^{a'}、S(O)₂NR^{c'}R^{d'}、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで該C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2または3のR¹⁴によって置換されていてもよい；

30

R²は、H、C₁₋₆アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで該C₁₋₆アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、1、2または3のR¹⁴によって置換されていてもよい；

R³は、H、NR^{3a}R^{3b}、C₁₋₆アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、ここで該C₁₋₆アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい；

40

R^{3a}およびR^{3b}は、H、C₁₋₆アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい；または

R^{3a}およびR^{3b}は、それらが結合しているN原子とともに、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい4-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、H、OC(O)R^{a'}、OC(O)OR^{b'}、C(O)OR^{b'}、OC(O)NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}C(O)R^{a'}、NR^{c'}C(O)OR^{b'}、S(O)R^{a'}、S(O)NR^{c'}R^{d'}、S(O)₂R^{a'}、S(O)₂NR^{c'}R^{d'}、SR^{b'}、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀ハロアルキル、C₂₋₁₀アルケニル、C₂₋₁₀アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリール

50

アルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい;または

R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素および炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^6 および R^7 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^4 および R^6 、それらが結合している複数の炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^6 および R^8 は、それらが結合している複数の炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する;

R^{14} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ である;

W、W'およびW''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、 NR^e 、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、およびNR^eCONR^fから独立して選択される、各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニルまたは C_{2-6} アルキニレニルは、ハロ、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてもよい;

X、X'およびX''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、ハロ、CN、 NO_2 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1以上の置換基によって置換されていてもよい;

Y、Y'およびY''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、 NR^e 、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、およびNR^eCONR^fから独立して選択される、各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、または C_{2-6} アルキニレニルは、ハロ、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1、2または3置換基によって置換されていてもよい;

Z、Z'およびZ''は、H、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)$

10

20

30

40

50

)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、ペンタハロスルファニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで各々該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ペンタハロスルファニル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、およびS(O)₂NR^cR^dから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてもよい；

10

ここで、同じ原子に結合した2つの-W-X-Y-Zは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで、同じ原子に結合した2つの-W'-X'-Y'-Z'は、1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで、-W-X-Y-ZはH以外である；

ここで、-W'-X'-Y'-Z'はH以外である；

ここで、-W''-X''-Y''-Z''はH以外である；

20

R^aおよびR^{a'}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；

R^bおよびR^{b'}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；

30

R^cおよびR^dは、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；または

40

R^cおよびR^dは、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

50

R^c および R^d は、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；または

10

R^c および R^d は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R^e および R^f は、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；または

20

R^e および R^f は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；および

qは1または2である]。

【請求項 33】

疾患が、肥満、糖尿病、グルコース不耐性、インスリン耐性、高血糖、アテロ - ム性動脈硬化症、高血圧、脂質異常症、認知障害、認知症、うつ病、緑内障、心血管障害、骨粗しょう症、炎症、メタボリック症候群、冠動脈疾患、2型糖尿病、高コルチゾール血症、アンドロゲン過剰、または多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)である、請求項32の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1 (11 HSD1) および/または鉱質コルチコイド受容体(MR)のモジュレーター、その組成物およびそれを用いる方法に関する。

【0002】

(本発明の背景)

発明の背景

糖質コルチコイドは、脂肪代謝、機能および分布を調節するステロイドホルモンである。脊椎動物において、糖質コルチコイドは、発生、神経生物学、炎症、血圧、代謝およびプログラム細胞死に対する顕著かつ多様な生理効果も有する。ヒトにおいて、主要な内因的に産生される糖質コルチコイドはコルチゾールである。コルチゾールは、視床下部-下垂体-副腎系 (HPA) 軸と称される短期神経内分泌フィードバック回路の制御下で副腎皮質の束状層において合成される。コルチゾールの副腎による産生は、下垂体前葉によって産生および分泌される因子である副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の制御下で進行する。下垂体前葉におけるACTHの産生はそれ自体、視床下部の室傍核によって産生される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) によって高度に調節され、誘導される。HPA 軸は制限された限界内に循環コルチゾール濃度を維持し、日内最高 (diurnal maximum) にて、またはス

40

50

ストレスの多い時期に正に駆動し、下垂体前葉におけるACTH 産生および視床下部におけるCRH産生を抑制するコルチゾールの能力に起因する、負のフィードバックループによって迅速に減弱される。

【0003】

アルドステロンは副腎皮質によって産生されるもう一つのホルモンである；アルドステロンは、ナトリウムおよびカリウムの恒常性を調節する。50年前、ヒト疾患におけるアルドステロン過剰の役割が、原発性アルドステロン症候群の説明において報告された(Conn、(1955)、J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17)。現在では、アルドステロンのレベル上昇が心臓および腎臓に対する有害な効果に関連しており、心不全と高血圧との両方における罹患率と死亡率とに対する主な寄与因子であることが明らかになっている。

10

【0004】

核内ホルモン受容体スーパーファミリーの2つのメンバー、即ち糖質コルチコイド受容体 (GR)および鉱質コルチコイド受容体 (MR)が、コルチゾール機能をインピボで媒介している一方、アルドステロンの主な細胞内受容体はMRである。これらの受容体は「リガンド依存的転写因子」とも称される。というのは、それらの機能性は、そのリガンド(例えば、コルチゾール)に結合している受容体に依存するからである；リガンドが結合すると、これらの受容体は、DNA-結合ジンクフィンガードメインおよび転写活性化ドメインを介して直接的に転写を調節する。

【0005】

歴史的には、糖質コルチコイド作用の主な決定因子は3つの主な因子に起因するとされていた:1)糖質コルチコイド(主にHPA 軸によって駆動される)の循環レベル、2)循環中の糖質コルチコイドのタンパク質結合、および3) 標的組織内の細胞内受容体密度。最近、糖質コルチコイド機能の第四の決定因子が同定された:それは糖質コルチコイド-活性化および不活性化酵素による組織特異的プレ受容体代謝である。これらの11-ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (11-β-HSD) 酵素は、糖質コルチコイドホルモンの調節によりGRおよびMRの活性化を調節するプレ受容体制御酵素として作用する。現在までに、2つの異なる11-ベータ-HSDのアイソザイムがクローニングされ、特徴決定されている: 11β HSD1 (11-ベータ-HSD タイプ1、11β HSD1、HSD11B1、HDL、およびHSD11Lとも称される)および11β HSD2である。11β HSD1および11β HSD2はホルモンの活性のコルチゾール(げっ歯類におけるコルチコステロン)と不活性のコルチゾン(げっ歯類における11-デヒドロコルチコステロン)との相互変換を触媒する。11β HSD1はラットおよびヒト組織において広範に分布している；この酵素と対応するmRNAの発現は、肺、精巣において検出され、肝臓および脂肪組織においてもっとも豊富に検出されている。11β HSD1はインタクタン細胞および組織においては主にNADPH-依存的 オキシレダクターゼとして優先的に作用するが、不活性コルチゾンからのコルチゾールの活性化を触媒し(Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)、糖質コルチコイドの GRへのアクセスを調節することが報告されている。逆に、11β HSD1は11-ベータ-脱水素および逆の11-オキシレダクション反応の両方を触媒する。逆に、11β HSD2発現は主に腎臓、胎盤、結腸および唾液腺といった鉱質コルチコイド標的組織において見られ、コルチゾールからコルチゾンへの不活性化を触媒するNAD-依存的デヒドロゲナーゼとして作用し(Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17)、高レベルの受容体-活性コルチゾールなどの糖質コルチコイド過剰からMRを保護することが判っている(Blum、et al.、(2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216)。

20

30

40

【0006】

インピトロでは、MRは同等の親和性にてコルチゾールおよびアルドステロンに結合する。しかしアルドステロン活性の組織特異性は、11β HSD2 の発現によって与えられる(Funder et al. (1988)、Science 242: 583-585)。コルチゾールからコルチゾンへの11β HSD2 によるMRの部位での不活性化により、アルドステロンがこの受容体にインピボで結合することが可能となる。アルドステロンのMRへの結合の結果、リガンドにより活性化されたMRがシャペロンタンパク質を含む複数タンパク質複合体から解離し、MRが核内に移行し、そ

50

してそれは標的遺伝子プロモーターの調節領域におけるホルモン応答要素に結合する。腎臓の遠位ネフロン内において、血清および糖質コルチコイド誘導性キナーゼ-1 (sgk-1) 発現の誘導により、上皮ナトリウムチャンネルを介したNa⁺イオンおよび水の吸収、およびカリウム排出が導かれ、次いで体液量過剰および高血圧がもたらされる(Bhargava et al., (2001)、Endo 142: 1587-1594)。

【 0 0 0 7 】

ヒトにおいて、アルドステロン濃度の上昇は、内皮機能不全、心筋梗塞、左心室萎縮、および死亡に関係する。これらの悪影響を調節する試みにおいて、多数の処置戦略がアルドステロン過敏性の制御およびその結果として起こる高血圧およびそれに関連する心血管への影響の減弱に用いられている。アンジオテンシン-変換酵素 (ACE)の阻害およびアンジオテンシントイプ1受容体 (AT1R)の遮断は、レンニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)に直接に影響する2つの戦略である。しかし、ACE阻害およびAT1Rアンタゴニズムは最初にアルドステロン濃度を低下させるが、長期治療ではこのホルモンの循環濃度はベースラインレベルに戻ってしまう(「アルドステロンエスケープ」として知られる)。重要なことに、MRアンタゴニストであるスピロノラクトンまたはエプレレノンの共投与は直接的にこのエスケープ機構の有害効果を阻止し、劇的に患者の死亡率を低下させる(Pitt et al., New England J. Med. (1999)、341: 709-719; Pitt et al., New England J. Med. (2003)、348: 1309-1321)。それゆえ、MRアンタゴニズムは、高血圧および心血管疾患の多くの患者、特に標的器官損傷の危険がある高血圧の患者の重要な治療戦略であり得る。

10

20

【 0 0 0 8 】

11-ベータ-HSD酵素をコードする遺伝子のいずれかにおける突然変異は、ヒトの病理と関係している。例えば、11 HSD2は、そのコルチゾールデヒドロゲナーゼ活性が、コルチゾールによる間違った占有から本質的に非選択性のMRを保護する役割をする、アルドステロン-感受性組織、例えば、遠位ネフロン、唾液腺、および結腸粘膜において発現している(Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989)。11 HSD2に突然変異を有する個体は、このコルチゾール-不活性化の活性に欠損があり、その結果、高血圧、低カリウム血症、およびナトリウム貯留を特徴とする明らかな鉱質コルチコイド過剰(「SAME」とも称される)の症候を示す(Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205)。同様に、組織特異的糖質コルチコイドバイオアベイラビリティの主要な調節因子である11

30

HSD1、および共に局在するNADPH-産生酵素、ヘキソース6-ホスファートデヒドロゲナーゼ(H6PD)をコードする遺伝子における突然変異は、コルチゾン還元酵素欠乏症(CRD)を導き得、ここでコルチゾンのコルチゾールへの活性化は起こらず、その結果、副腎皮質刺激ホルモン-媒介性アンドロゲン過剰が起こる。CRD患者は、実質的にすべての糖質コルチコイドをコルチゾン代謝産物(テトラヒドロコルチゾン)として排出し、この中にはコルチゾール代謝産物(テトラヒドロコルチゾール)は少ないかまたは存在しない。経口コルチゾンにより攻撃されると、CRD患者は異常に低い血漿コルチゾール濃度を示す。これら個体は、ACTH-媒介性アンドロゲン過剰(多毛症、月経不順、高アンドロゲン症)という、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)と類似した表現型を示す(Draper et al. (2003) Nat. Gene

40

【 0 0 0 9 】

糖質コルチコイド可動域(excursions)の制御におけるHPA軸の重要性は、分泌または作用の過剰または欠損によるHPA軸における恒常性の破壊の結果、それぞれクッシング症候群またはアジソン病となるという事実から明らかである(Miller and Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524)。クッシング症候群(副腎または下垂体腫瘍から起こる全身的な糖質コルチコイド過剰を特徴とする希な疾患)患者または糖質コルチコイド治療を受ける患者は可逆的内臓脂肪型肥満を発症する。興味深いことに、クッシング症候群患者の表現型はリーブン(Reaven's)メタボリック症候群(シンドロームXまたはインスリン耐性症候群としても知られる)と非常に類似しており、その症状としては、内臓肥満、グルコース不耐性、イ

50

ンスリン耐性、高血圧、2型糖尿病および高脂血症が挙げられる(Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131)。しかし、ヒト肥満に多い形態における糖質コルチコイドの役割は未だに明らかではない。というのは、循環糖質コルチコイド濃度は、メタボリック症候群患者の多くにおいて上昇していないからである。実際、標的組織に対する糖質コルチコイド作用は、循環レベルのみならず、細胞内濃度にも依存し、脂肪組織および骨格筋において局所的に増強した糖質コルチコイドの作用がメタボリック症候群において証明されている。活性糖質コルチコイドを不活性形態から再生し、細胞内糖質コルチコイド濃度の調節において中心的な役割を果たす¹¹ HSD1の酵素活性が、肥満個体からの蓄積脂肪において一般的に上昇していることを示す証拠が蓄積されてきている。これは肥満およびメタボリック症候群における局所糖質コルチコイド再活性化のための役割を示唆する。

10

【0010】

不活性循環コルチゾンからコルチゾールを再生する能力を¹¹ HSD1が有しているため、糖質コルチコイド機能の増幅におけるその役割についてかなりの注目が集まっている。¹¹ HSD1は、多くの重要なGRに富む組織、例えば、代謝に非常に重要な組織、例えば、肝臓、脂肪、および骨格筋において発現しており、それ自体、インスリン機能の糖質コルチコイド-媒介性アンタゴニズムの組織特異的増強を補助すると考えられている。a)糖質コルチコイド過剰(クッシング症候群)とメタボリック症候群との表現型が類似しており、後者においては正常な循環糖質コルチコイドであること、およびb)組織特異的に不活性コルチゾンから活性コルチゾールを¹¹ HSD1が作ることが出来ることを考慮すると、中心性肥満および脂肪組織における¹¹ HSD1の活性上昇に起因するシンドロームXにおける関連する代謝合併症の結果、「網(omentum)のクッシング疾患」が起こることが示唆される(Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213)。実際、¹¹ HSD1は肥満げっ歯類およびヒトの脂肪組織において上方制御されることが示されている(Livingstone et al. (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988)。

20

【0011】

この知見のさらなる支持がマウストラנסジェニックモデルにおける研究から得られた。マウスにおける¹¹ HSD1のaP2 プロモーターの制御下での脂肪-特異的過剰発現によって、ヒトメタボリック症候群を顕著に想起させる表現型が生じる(Masuzaki et al. (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。重要なことに、この表現型は、総循環コルチコステロンの上昇なしに起こり、むしろ蓄積脂肪内のコルチコステロンの局所的産生によって引き起こされる。これらマウスにおける¹¹ HSD1の活性上昇(2-3倍)は、ヒト肥満において観察されるものと非常に類似している(Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421)。これは、不活性糖質コルチコイドから活性糖質コルチコイドへの局所的な¹¹ HSD1-媒介性変換が全身インスリン感受性に顕著な影響をもたらしていることを示唆する。

30

【0012】

このデータに基づくと、¹¹ HSD1の欠失は活性糖質コルチコイドレベルの組織特異的欠損に起因するインスリン感受性の上昇および耐糖性を導きうると予測される。これは、実際、相同時組換えにより作られた¹¹ HSD1-欠損マウスを用いた研究において示された通りである(Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938)。これらマウスは、完全に¹¹-ケトレダクターゼ活性を欠いており、¹¹ HSD1は、不活性¹¹-デヒドロコルチコステロンから活性コルチコステロンを作成することが出来る唯一の活性をコードしているということが確認される。¹¹ HSD1-欠損マウスは、食餌およびストレス誘導性高血糖に耐性であり、肝臓糖新生酵素(PEPCK、G6P)の誘導の減弱を示し、脂肪内におけるインスリン感受性の上昇を示し、脂質プロファイルが改善されている(トリグリセリドの低下および心保護的HDLの上昇)。さらに、これら動物は高脂肪食-誘導性肥満に対する抵抗性を示す。さらに、¹¹-デヒドロコルチコステロンに対する細胞

40

50

内コルチコステロンを不活性化する11 デヒドロゲナーゼ酵素、即ち11 HSD2の脂肪組織過剰発現により、高脂肪食事に対する体重増加を減少させ、糖耐性を改善し、インスリン感受性を高める。これらをもとに、これらのトランスジェニックマウス研究により、肝臓および末梢インスリン感受性の制御における糖質コルチコイドの局所的再活性化のための役割が確認され、11 HSD1活性の阻害は、多数の糖質コルチコイド-関連障害、例えば、肥満、インスリン耐性、高血糖、および高脂血症の治療における利益を有しうることが示唆される。

【0013】

この仮説を支持するデータが公表された。最近、11 HSD1がヒトにおける中心性肥満の発病およびメタボリック症候群の出現における役割を果たしているということが報告された。11 HSD1遺伝子の発現の上昇は肥満女性における代謝異常に関連しており、この遺伝子の発現上昇は肥満個体の脂肪組織におけるコルチゾンからコルチゾールへの局所的変換の上昇に寄与していると考えられる(Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17)。

10

【0014】

新規クラスの11 HSD1 阻害剤であるアリアルスルホンアミドチアゾールは、マウス高血糖性株において、肝臓インスリン感受性を改善し、血糖値を低下させることが示された(Barf et al. (2002) *J. Med. Chem.* 45: 3813-3815; Alberts et al. *Endocrinology* (2003) 144: 4755-4762)。さらに最近、11 HSD1の選択的阻害剤は遺伝的に糖尿病の肥満マウスにおける重篤な高血糖を寛解させることができることが報告された。また、構造的に異なる一連の化合物、アダマンチルトリアゾールを使用するデータから(Hermanowski-Vosatka et al. (2005) *J. Exp. Med.* 202: 517-527)、インスリン耐性および糖尿病の齧歯類モデルにおける効果が示され、さらにアテロ - ム性動脈硬化症のマウスモデルにおいても効力が示されている。これは、おそらく齧歯類血管壁中のコルチコステロンの局所効果を示唆するものである。したがって、11 HSD1は、メタボリック症候群の治療のための有望な医薬標的である(Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62)。

20

【0015】

A. 肥満およびメタボリック症候群

上記のように、多数の証拠により、11 HSD1 活性の阻害が、グルコース不耐性、インスリン耐性、高血糖、高血圧、高脂血症、および/または アテロ - ム性動脈硬化症/冠動脈性心臓病を含む、肥満および/またはメタボリック症候群集団の症状との戦いにおいて有効であり得ることが示唆されている。糖質コルチコイドはインスリン作用の公知のアンタゴニストであり、細胞内コルチゾンからコルチゾールへの変換の阻害による局所的糖質コルチコイドレベルの低下は、肝臓および/または末梢インスリン感受性を向上させ、内臓脂肪蓄積を強力に低減する。上記のように、11 HSD1ノックアウトマウスは高血糖に抵抗性であり、重要な肝臓糖新生酵素の誘導の減弱を示し、脂肪におけるインスリン感受性の顕著な上昇を示し、改善された脂質プロファイルを有する。さらに、これら動物は高脂肪食-誘導性肥満に対する抵抗性を示す(Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938)。複数の化学骨格を有するインビボでの薬理試験により、インスリン耐性、グルコース不耐性、脂質異常症、高血圧、およびアテロ - ム性動脈硬化症を調節する際の11bHSD1の重要な役割が確認されている。したがって、11 HSD1の阻害は、肝臓、脂肪、骨格筋および心臓において多数の有益効果を有すると予測され、特にメタボリック症候群および/または肥満の成分の軽減に関する有益効果を有すると予測される。

30

40

【0016】

B. 膵臓機能

糖質コルチコイドは膵臓ベータ細胞からのインスリンのグルコース刺激性分泌を阻害することが知られている(Billaudel and Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11: 555-560)。クッシング症候群および糖尿病のズッカー-fa/faラットの両方において、グルコース刺

50

激性インスリン分泌が顕著に低下している(Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504)。11 HSD1 mRNAおよび活性は、ob/ob マウスの膵島細胞において報告されており、この活性の11 HSD1阻害剤であるカルベノキソロンによる阻害は、グルコース刺激性インスリン放出を改善する(Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844)。したがって、11 HSD1の阻害は、グルコース刺激性インスリン放出の促進効果および膵臓のベータ細胞不全を減衰する可能性を包含する膵臓に対する有益効果を有すると予測される。

【 0 0 1 7 】

C. 認知および痴呆症

穏やかな認知障害は老化の一般的な特徴であり、最終的には痴呆症の進行につながりうる。老化した動物およびヒトの両方において、一般的認知機能の個体間相違は糖質コルチコイドに対する長期曝露における可変性と関係していた(Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73)。さらに、特定の脳小領域における糖質コルチコイド過剰に対する慢性曝露を引き起こすHPA 軸の調節不全は認知機能の減退に寄与していると提案されている(McEwen and Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216)。11 HSD1 は脳において豊富であり、複数の小領域、例えば、海馬、前頭葉、および小脳において発現している(Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6)。一次(primary)海馬細胞の11 HSD1 阻害剤であるカルベノキソロンによる処理は、細胞を興奮性アミノ酸神経毒性の糖質コルチコイド-媒介性悪化から保護する(Rajan et al. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70)。さらに、11 HSD1-欠損マウスは老化と関係する糖質コルチコイド-関連海馬機能不全から保護される(Yau et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721)。2つの無作為二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー研究において、カルベノキソロンの投与は、言語の流暢性および言語の記憶を改善した(Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6)。したがって、11 HSD1の阻害は、脳における糖質コルチコイドへの曝露を低減し、認知障害、認知症、および/またはうつ病を包含する神経細胞機能に対する有害な糖質コルチコイド効果に対して保護を与えると予測される。

【 0 0 1 8 】

D. 眼圧

糖質コルチコイドは、臨床眼科における広範な症状のために局所的小および全身的に利用できる。これら治療計画に伴う一つの特定の合併症は、副腎皮質ステロイド誘導性緑内障である。この病理は、眼圧(IOP)の顕著な上昇によって特徴づけられる。そのもっとも進行した非治療形態において、IOPは部分的視野欠損を導き得、最終的に失明を導きうる。IOPは水性体液産生と排液との関係によって生じる。水性体液産生は非色素上皮細胞(NPE)において起こり、その排液は小柱網の細胞を介して行われる。11 HSD1はNPE細胞に局在しており(Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042)、その機能はおそらくこれら細胞における糖質コルチコイド活性の増幅と関係している。この知見は、遊離コルチゾール濃度が水性体液中のコルチゾンを大幅に上回っている(14:1の比)という観察により確認された。眼における11 HSD1の機能的な重要性は、健康ボランティアにおいて阻害剤であるカルベノキソロンを用いて評価された(Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042)。カルベノキソロン処置の7日後、IOPは18%低下した。したがって、11 HSD1の眼における阻害は、局所的糖質コルチコイド濃度およびIOPを低下させ、緑内障およびその他の視覚障害の管理において有益効果をもたらすと予測される。

【 0 0 1 9 】

E. 高血圧

脂肪細胞に駆動される高血圧性物質、例えば、レプチンおよびアンジオテンシノゲンは、肥満関連高血圧の発病に関与していると提案されている(Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738)。aP 2-11 HSD1 トランスジェニックマウスにおいて過剰に分泌されるレプチンは(Masuzaki e

10

20

30

40

50

t al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)、血圧を調節する経路を含む様々な交感神経系経路を活性化できる(Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154)。さらに、レニン-アンジオテンシン系(RAS)は血圧の主な決定因子であることが示されている(Walker et al. (1979) Hypertension 1: 287-291)。肝臓および脂肪組織によって産生されるアンジオテンシノゲンはレニンの重要な基質であり、RAS 活性化を引き起こす。血漿アンジオテンシノゲンレベルはaP2-11 HSD1 トランスジェニックマウスにおいて顕著に上昇し、アンジオテンシン IIおよびアルドステロンも同様である(Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。これらの力によりおそらくaP2-11 HSD1 トランスジェニックマウスにおいて観察される血圧の上昇が導かれる。これらマウスの低用量のアンジオテンシン II 受容体アンタゴニストによる処理により、この高血圧が解消した(Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。このデータにより脂肪組織および肝臓における局所的糖質コルチコイド再活性化の重要性が例証され、高血圧が11 HSD1 活性により引き起こされるか、または悪化することが示唆される。したがって、11 HSD1の阻害および脂肪および/または肝臓糖質コルチコイドレベルの低下は、高血圧および高血圧関連心血管障害に対して有益な効果を有すると予測される。

10

【0020】

F. 骨疾患

糖質コルチコイドは骨組織に対する有害効果を有しうる。中程度の糖質コルチコイド用量への連続した曝露により骨粗鬆症が導かれ得(Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447)、骨折の危険が上昇する。インビトロでの実験により、骨再吸収細胞(破骨細胞としても知られる)と骨形成細胞(造骨細胞)との両方に対する糖質コルチコイドの有害効果が確認された。11 HSD1は、おそらく破骨細胞と造骨細胞との混合物であるヒト一次造骨細胞および成体骨からの細胞の培養物中に存在していることが示され(Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381)、11 HSD1 阻害剤であるカルベノキシロンは、骨小塊形成に対する糖質コルチコイドの負の効果を減弱することが示された(Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125)。したがって、11 HSD1の阻害は、造骨細胞と破骨細胞内の局所的糖質コルチコイド濃度を低下させ、様々な形態の骨疾患、例えば、骨粗鬆症において有益効果をもたらすと予測される。

20

【0021】

11 HSD1の低分子阻害剤が、現在、例えば上記のような11 HSD1-関連疾患の治療または予防のために開発されつつある。例えば、特定のアミドに基づく阻害剤がWO 2004/089470、WO 2004/089896、WO 2004/056745、およびWO 2004/065351において報告されている。

30

11 HSD1のアンタゴニストがヒト臨床試験において評価された(Kurukulasuriya, et al., (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53)。

【0022】

糖質コルチコイド-関連障害、メタボリック症候群、高血圧、肥満、インスリン耐性、高血糖、高脂血症、2型糖尿病、アンドロゲン過剰(多毛症、月経不順、高アンドロゲン症)および多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)における11 HSD1の役割を示す実験データを考慮すると、11 HSD1レベルでの糖質コルチコイドシグナル伝達を調節することによるこれら代謝経路の増強または抑制を目的とする治療薬が望ましい。

40

【0023】

さらに、MRは同等の親和性にてアルドステロン(その天然のリガンド)およびコルチゾールに結合するため、11 HSD1の(コルチゾン/コルチゾールに結合する)活性部位と相互作用するよう設計される化合物は、MRとも相互作用し得、そしてアンタゴニストとして作用しうる。MRは心不全、高血圧、および関連病状、例えば、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、血栓症、アングナ、末梢血管疾患、血管壁損傷、および脳卒中に関係するため、MRアンタゴニストが望ましく、そしてそれは複合性の、心血管、腎臓、および炎症性病状、例えば、脂質代謝障害、例えば、異脂肪血症または高リポタンパク質血症、糖尿病性異脂肪血症、混合性異脂肪血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、ならびに1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、メタボリック症候群、およびインスリン耐性

50

、および汎 (general) アルドステロン関連標的器官損傷に関連する病状の治療に有用であり得る。

【 0 0 2 4 】

本明細書に示したように、11 HSD1を標的とする新規かつ改良された薬剤が未だに必要とされている。本明細書に記載する化合物、組成物および方法はこの問題およびその他の要求の解決を助ける。

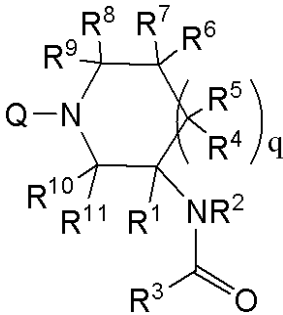
【 0 0 2 5 】

(発明の概要)

本発明は、とりわけ、式Iの化合物またはその医薬上許容し得る塩あるいはプロドラッグを提供する：

10

【化1】



20

[式中、構成メンバーは以下に定義するとおりである]。

【 0 0 2 6 】

本発明はさらに、本発明の化合物および医薬上許容し得る担体を含む組成物を提供する。

【 0 0 2 7 】

本発明はさらに、11 HSD1またはMRと本発明の化合物とを接触させることによる、該11 HSD1またはMRを調節する方法を提供する。

【 0 0 2 8 】

本発明はさらに、11 HSD1またはMRと本発明の化合物とを接触させることによる、該11 HSD1またはMRを阻害する方法を提供する。

30

【 0 0 2 9 】

本発明はさらに、11 HSD1またはMRの活性または発現に関連する疾患の治療方法を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明はさらに、治療において使用するための式Iの化合物を提供する。

【 0 0 3 1 】

本発明はさらに、治療において使用するための医薬の調製における使用のための式Iの化合物を提供する。

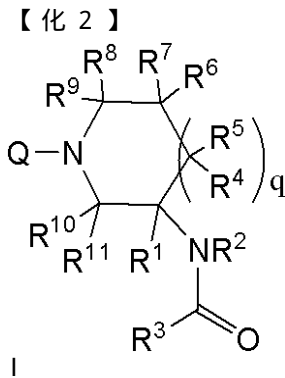
【 0 0 3 2 】

詳細な説明

40

第一の側面において、本発明は、とりわけ、式Iの化合物またはその医薬上許容し得る塩あるいはプロドラッグを提供する：

式I:



10

[式中:]

Qは、 $-\text{SO}_2\text{-Cy}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-Cy}$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ であり；

Cyは、1、2、3、4または5の $-\text{W-X-Y-Z}$ によって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

R^{A} および R^{B} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択されており、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2、3、4または5の $-\text{W-X-Y-Z}$ で各々置換されてい

20

てもよい；または
 R^{A} および R^{B} は、それらが結合しているN原子とともに、1、2、3、4または5の $-\text{W-X-Y-Z}$ によって置換されていてもよい4-20員環ヘテロシクロアルキル環を形成する；

R^1 は、H、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい；

30

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2または3の R^{14} によって置換されていてもよい；

R^3 は、H、 $\text{NR}^{3\text{a}}\text{R}^{3\text{b}}$ 、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルであり、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ によって置換されていてもよい；

40

$\text{R}^{3\text{a}}$ および $\text{R}^{3\text{b}}$ は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-6} アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ によって置換されていてもよい；または

$\text{R}^{3\text{a}}$ および $\text{R}^{3\text{b}}$ は、それらが結合しているN原子とともに、1、2または3の $-\text{W}'-\text{X}'-\text{Y}'-\text{Z}'$ によって置換されていてもよい4-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、H、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}'}\text{R}^{\text{d}'}$ 、 $\text{SR}^{\text{b}'}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールア

50

ルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルは、1、2または3の R^{14} によって置換されていてよい;または

R^2 および R^3 は、それらが結合している窒素および炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてよい3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^6 および R^7 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^4 および R^6 は、それらが結合している複数の炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する;または

R^6 および R^8 は、それらが結合している複数の炭素原子と共に、1、2または3の R^{14} によって置換されていてよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する;

R^{14} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ であり;

W、W'およびW''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、 NR^e 、CO、COO、CONR^e、SO、 SO_2 、SONR^e、および NR^eCONR^f から独立して選択される、各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニルまたは C_{2-6} アルキニレニルは、ハロ、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてよい;

X、X'およびX''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルが、ハロ、CN、 NO_2 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択される1以上の置換基によって置換されていてよい;

Y、Y'およびY''は、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、 NR^e 、CO、COO、CONR^e、SO、 SO_2 、SONR^e、または NR^eCONR^f から独立して選択される、ここで各々該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、または C_{2-6} アルキニレニルが、ハロ、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、および C_{2-8} ジアルキルアミノから独立して選択され、1、2または3の置換基によって置換されていてよい;

Z、Z'およびZ''は、H、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)$

10

20

30

40

50

)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、ペンタハロスルファニル、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロシクロアルキルから独立して選択される、ここで各々該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ペンタハロスルファニル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、およびS(O)₂NR^cR^dから独立して選択される1、2または3の置換基によって置換されていてもよい；

10

ここで、同じ原子に結合した2つの-W-X-Y-Zは、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで、同じ原子に結合した2つの-W'-X'-Y'-Z'は、1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい3-14員環シクロアルキルまたは3-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで、-W-X-Y-ZはH以外である；

ここで、-W'-X'-Y'-Z'はH以外である；

ここで、-W''-X''-Y''-Z''はH以外である；

20

R^aおよびR^{a'}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；

R^bおよびR^{b'}は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；

30

R^cおよびR^dは、H、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい；または

40

R^cおよびR^dは、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

50

R^c および R^d は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてよい；または

R^c および R^d は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R^e および R^f が、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクロアルキルアルキルから独立して選択される、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルによって置換されていてよい； または

R^e および R^f は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する； および

qは1または2である]。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施態様において、qが1であり、 R^4 がHである場合、 R^5 は-NHC(O) R^9 （ここで、 R^9 はハロによって置換されたヘテロアリールである）以外である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施態様において、Qが-C(O)NR^AR^Bであり、R^AがH、 C_{1-4} アルキル、またはハロによって置換されたアリールアルキルである場合、R^Bは、COOHにより置換されていてよい C_{1-4} アルキル、COO(C_{1-4} アルキル)、ハロにより置換されていてよいアリール、または1または2の C_{1-6} アルキルにより置換されていてよいアリールオキシ以外である。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、 Q^1 によってN-置換されたピペリジン-3-イル以外であり、ここで、 Q^1 は-Cy¹、-SO₂-Cy¹、-C(O)Cy¹、-C(O)O-Cy¹、またはC(O)NR^hCy¹であり；Cy¹は、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてよいアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；およびR^hは、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、(C_{3-7} シクロアルキル)アルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルである。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施態様において、 R^3 はN-置換ピペリジン-3-イル以外である。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施態様において、Qは-SO₂-Cyである。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施態様において、Qは-C(O)O-Cyである。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施態様において、Qは-C(O)NR^AR^Bである。

【 0 0 4 0 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施態様において：

Qは、 $-C(O)NR^A R^B$ であり；

R^A は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで各々該 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてよい；および

R^B は、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてよいシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルである。

10

【0041】

いくつかの実施態様において、

Qは、 $-C(O)NR^A R^B$ であり；

R^A は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで各々該 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルが、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてよい；および

R^B は、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって各々置換されていてよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。

20

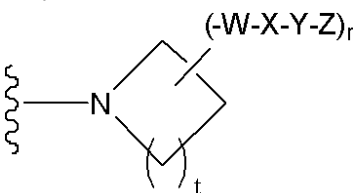
【0042】

いくつかの実施態様において、Qは $-C(O)NR^A R^B$ であり、そして R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてよい4-20員環ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0043】

いくつかの実施態様において、Qは $-C(O)NR^A R^B$ であり、そして R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、下記式を有する部分を形成する：

【化3】



30

[式中、

rは0、1、2、3、4または5であり；および

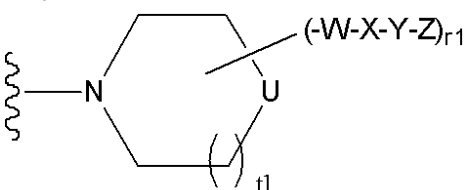
tは1、2、3、4または5である]。

【0044】

いくつかの実施態様において、Qは $-C(O)NR^A R^B$ であり、そして R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、下記式を有する部分を形成する：

40

【化4】



[式中：

r1は、0、1、2または3であり；

t1は、0または1であり；および

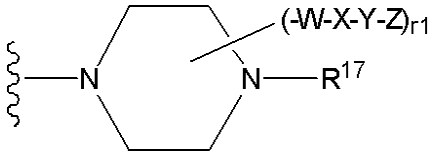
Uは、 CH_2 、NHまたはOである]。

50

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施態様において、Qは $-C(O)NR^A R^B$ であり、そして R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、下記式を有する部分を形成する：

【 化 5 】



[式中、

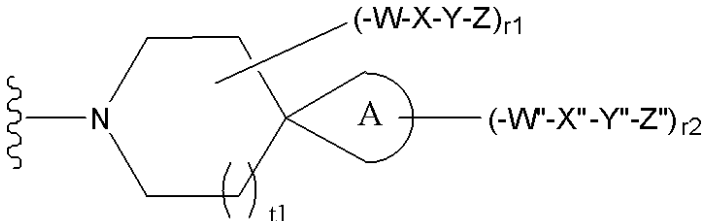
r_1 は、0、1、2または3であり；

R^{17} は、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで各々該 C_{1-6} アルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1、2または3のハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} ハロアルキルによって置換されていてもよい]。

【 0 0 4 6 】

いくつかの実施態様において、Qは $-C(O)NR^A R^B$ であり、そして R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、下記式を有する部分を形成する：

【 化 6 】



[式中：

環Aは、3-14員環シクロアルキル基または3-14員環ヘテロシクロアルキル基であり；

r_1 は、0、1、2または3であり；そして

r_2 は0、1、2、または3である]。

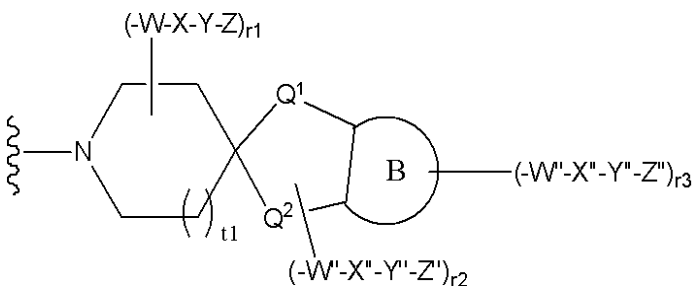
【 0 0 4 7 】

いくつかのさらなる実施態様において、環Aは、5-10員環ヘテロシクロアルキル基である。別のさらなる態様において、環を形成する炭素原子および環Aのヘテロシクロアルキル基のヘテロ原子はオキソによって置換されていてもよい。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施態様において、Qは $-C(O)NR^A R^B$ であり、そして R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、式IIaまたはIIbを示す部分を形成する：

【 化 7 】



IIa

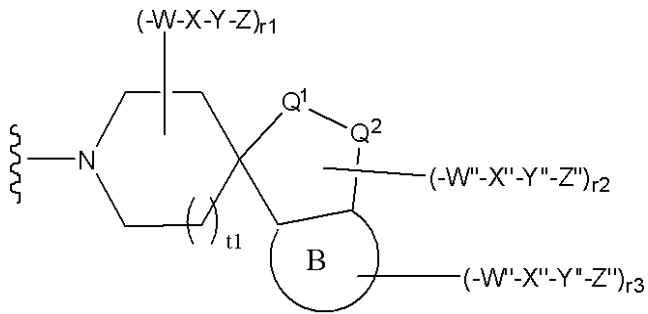
10

20

30

40

【化 8】



IIb

10

[式中:

Q^1 は、O、S、NH、 CH_2 、CO、CS、SO、 SO_2 、 OCH_2 、 SCH_2 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 $COCH_2$ 、 $CONH$ 、 COO 、 $SOCH_2$ 、 $SONH$ 、 SO_2CH_2 、または SO_2NH であり；

Q^2 は、O、S、NH、 CH_2 、CO、CS、SO、 SO_2 、 OCH_2 、 SCH_2 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 、 $CH=CH$ 、 $COCH_2$ 、 $CONH$ 、 COO 、 $SOCH_2$ 、 $SONH$ 、 SO_2CH_2 、または SO_2NH であり；

環Bは、5-または6-員環縮合アリールまたは5-または6-員環縮合ヘテロアリール基であり；

$r1$ は、0、1または2であり；

$r2$ は、0、1または2であり；

$r3$ は、0、1、または2であり；そして

20

r^1 、 r^2 および r^3 の合計が、0、1、2または3である]。

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施態様において、Qは $-C(O)NR^A R^B$ であり、そして R^A および R^B は、それらが結合しているN原子とともに、1、2または3のOH、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^e R^d$ または $C(O)OR^a$ により各々置換されていてもよいピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジニル、3-オキソ-ピペラジニル、アゼパニル (azepanyl) またはアゾカニルを形成する、ここで各々該アリールまたはヘテロアリールは、1、2または3のハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} ハロアルキルによって置換されていてもよい。

30

【 0 0 5 0 】

いくつかの実施態様において、Cyは、1、2、3、4または5の $-W-X-Y-Z$ によって置換されていてもよいシクロアルキルである。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施態様において、Cyは、1、2、3、4または5の $-W-X-Y-Z$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである。

いくつかの実施態様において、 R^2 は、Hである。

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、1、2または3の $-W'-X'-Y'-Z'$ によって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。

40

【 0 0 5 3 】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、OHによって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。

【 0 0 5 4 】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、1、2または3の $-W'-X'-Y'-Z'$ によって各々置換されていてもよいアダマンチルである。

【 0 0 5 5 】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、OHによって置換されていてもよいアダマンチルである。

【 0 0 5 6 】

50

いくつかの実施態様において、 R^3 は $NR^{3a}R^{3b}$ であり；および
 R^{3a} および R^{3b} は、それらが結合しているN原子とともに、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によ
 って置換されていてもよい4-14員環ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0057】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されて
 いてもよい8-アザピシクロ[3.2.1]オクタニルである。

【0058】

いくつかの実施態様において、 R^3 は、OHによって置換されていてもよい8-アザピシクロ
 [3.2.1]オクタニルである。

【0059】

いくつかの実施態様において、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は各々Hである
 。

【0060】

いくつかの実施態様において、 R^1 はHである。

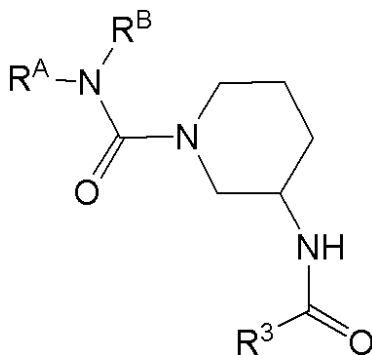
【0061】

いくつかの実施態様において、 R^2 はHである。

【0062】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は、式III：

【化9】



III

[式中、 R^A および R^B が、それらが結合しているN原子とともに、1、2、3、4または5の-W-X
 -Y-Zによって置換されていてもよい4-20員環ヘテロシクロアルキル環を形成する] を有す
 る。

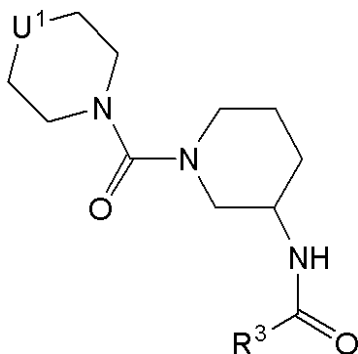
【0063】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は式IIIを有し、 R^3 は、1、2または3の-W'
 '-X'-Y'-Z'によって各々置換されていてもよいシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキ
 ルを有する。

【0064】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は式IVを有する；

【化10】



IV

[式中：

10

20

30

40

50

U^1 は、O、 NR^{17} または $CR^{18}R^{19}$ であり；

R^{17} は、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 C_{1-6} アルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここで各々該 C_{1-6} アルキル、アリーールまたはヘテロアリーールが、1、2または3の八口、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} 八口アルキルによって置換されていてもよい；

R^{18} は、H、OH、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；そして

R^{19} は、OH、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アリーールアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ または $C(O)OR^a$ であり、ここで該アリーールまたはヘテロアリーールの各々が、1、2または3の八口、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} 八口アルキルによって置換されていてもよい]。

10

【0065】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物は式IVを有しており、 U^1 は NR^{17} である。

【0066】

いくつかの実施態様において、発明の化合物は式IVを有しており、 U^1 は $CR^{18}R^{19}$ である。

【0067】

いくつかの実施態様において、各々-W-X-Y-Zは、独立して、八口、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} 八口アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで各々該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の八口、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} 八口アルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ によって置換されていてもよい。

20

30

【0068】

いくつかの実施態様において、各々-W-X-Y-Zは、独立して、八口、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 C_{1-4} 八口アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで各々該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3の八口、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} 八口アルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ によって置換されていてもよい。

40

【0069】

いくつかの実施態様において、各々-W-X-Y-Zは、独立して、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} 八口アルコキシ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ または $C(O)OR^a$ であり、ここで該アリーールまたはヘテロアリーールの各々は、1、2または3の八口、OH、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは C_{1-4} 八口アルキルによって置換されていてもよい。

50

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施態様において、各々-W-X-Y-Zは、独立して、OH、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^dまたはC(O)OR^aであり、ここで該アリールまたはヘテロアリールの各々が、1、2または3のハロ、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはC₁₋₄ハロアルキルによって置換されていてもよい。

【 0 0 7 1 】

いくつかの実施態様において、各々-W'-X'-Y'-Z'は、独立して、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで各々該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルが、1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dによって置換されていてもよい。

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施態様において、各々-W'-X'-Y'-Z'は、独立して、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで各々該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dによって置換されていてもよい。

【 0 0 7 3 】

いくつかの実施態様において、各々-W'-X'-Y'-Z'は、独立して、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで各々該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3のハロ、CN、NO₂、OR^aまたはSR^aによって置換されていてもよい。

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施態様において、各々-W'-X'-Y'-Z'は独立してOHである。

【 0 0 7 5 】

いくつかの実施態様において、各々-W''-X''-Y''-Z''は、独立して、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで各々該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆ア

10

20

30

40

50

ルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルが、1、2または3のハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dによって置換されていてもよい。

【0076】

いくつかの実施態様において、各々-W''-X''-Y''-Z''は、独立して、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである。

10

【0077】

いくつかの実施態様において、各々-W''-X''-Y''-Z''は、独立して、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである。

20

【0078】

いくつかの実施態様において、各々-W''-X''-Y''-Z''は、独立して、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである。

【0079】

いくつかの実施態様において、各々-W''-X''-Y''-Z''は、独立して、アリール、C(O)R^bまたはC(O)OR^aである。

【0080】

いくつかの実施態様において、Z、Z'およびZ''は、各々独立して、H、ハロ、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{2-8} ジアルキルアミノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで各々該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3のハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dによって置換されていてもよい。

30

40

【0081】

いくつかの実施態様において、qは1である。

【0082】

いくつかの実施態様において、qは2である。

【0083】

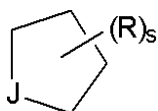
本明細書の様々な部分において、本発明の化合物の置換基は群または範囲をもって開示される。本発明はかかる群および範囲のメンバーのすべての個々の組み合わせを含むことを特記する。例えば、「 C_{1-6} アルキル」なる用語は、個々にメチル、エチル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、および C_6 アルキルを具体的に開示することを意図する。

【0084】

50

可変部が2回以上現れる本発明の化合物について、各可変部はその可変部を定義するマーカッシュ群から選択される異なる部分であり得る。例えば、ある構造が同じ化合物上に同時に存在する2つのR基を有すると記載されている場合；その2つのR基はRについて定義するマーカッシュ群から選択される異なる部分を表しうる。別の例において、所望により複数の置換基は以下の形態にて命名される場合：

【化11】



式中、置換基Rは環の上にs回存在し得、Rはそれぞれ異なる部分であり得ることが理解される。さらに、上記例において、可変部Jは水素を含むよう定義され、例えば、JがCH₂、NH、等である場合、あらゆる浮上(floating)置換基、例えば、上記例におけるRはJ可変部の水素ならびに環上のその他の非可変成分における水素を置換することが出来る。

【0085】

明確にするために、別々の態様の関係で記載される本発明の特定の特徴は、単一の態様の組み合わせにおいて提供されうることをさらに理解されたい。逆に、簡潔にするために単一の態様に関して記載される本発明の様々な特徴は、別々にまたはあらゆる好適な組み合わせとして提供されうる。

【0086】

用語「n員環」において、nは整数であって、通常、環を形成する原子の数がnであるある部分において環を形成する原子の数を示すものである。例えば、ピペリジニルは6員環ヘテロシクロアルキルの例であって、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレンは10員環シクロアルキル基の例である。

【0087】

本明細書において用いる、「アルキル」の用語は直鎖状または分枝状の飽和炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などが挙げられる。アルキル基は、1~約20、2~約20、1~約10、1~約8、1~約6、1~約4、または1~約3の炭素原子を含みうる。「アルキレニル」の語は、二価のアルキル結合基をいう。

【0088】

本明細書において用いる、「アルケニル」の用語は、1以上の二重炭素-炭素結合を有するアルキル基をいう。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。「アルケニレニル」の語は、二価の結合アルケニル基をいう。

【0089】

本明細書において用いる、「アルキニル」とは、1以上の三重炭素-炭素結合を有するアルキル基をいう。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニルなどが挙げられる。「アルキニレニル」の語は、二価の結合アルキニル基をいう。

【0090】

本明細書において用いる、「ハロアルキル」は、1以上のハロゲン置換基を有するアルキル基をいう。ハロアルキル基の例としては、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅、などが挙げられる。

【0091】

本明細書において用いる、「アリール」は、単環式または多環式(例えば、2、3または4の縮合環を有する)芳香族炭化水素をいい、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、などが挙げられる。ある態様において、アリール基は6~約20の炭素原子を有する。

【0092】

本明細書において用いる、「シクロアルキル」とは、閉環したアルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含む非-芳香族環状炭化水素をいう。シクロアルキル基は単環式で

10

20

30

40

50

も多環式(例えば、2、3または4の縮合環を有する)環系でもよい。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィドによって置換されていてもよい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられる。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した(即ち、シクロアルキル環と結合を共有する)1以上の芳香族環を有する部分、例えば、ペンタン、ペンテン、ヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体なども含まれる。

【0093】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリル」、「複素環の」または「複素環」は、環状炭化水素の1以上の環形成炭素原子が、ヘテロ原子、例えばO、S、またはNによって置換されている飽和または不飽和の環状炭化水素をいう。ヘテロシクリル基は、芳香族(例えば、「ヘテロアリアル」または非芳香族(例えば、「ヘテロシクロアルキル」))であり得る。ヘテロシクリル基は、水素化されたおよび部分的に水素化されたヘテロアリアル基にも対応する。ヘテロシクリル基は、単環または多環式(例えば、2、3または4の縮合環を有する)の環系を包含できる。ヘテロシクリル基は、3-14または3-7の環形成原子を有するものとして特徴づけることができる。いくつかの実施態様において、ヘテロシクリル基は、さらに少なくとも一つのヘテロ原子、約1~約13、約2~約10、または約2~約7の炭素原子を含有でき、炭素原子またはヘテロ原子によって結合され得る。さらなる実施態様において、該ヘテロ原子が酸化され得るか(例えば、オキソまたはスルフィド置換基を有する)または窒素原子が四級化され得る。ヘテロシクリル基の例には、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,3-ベンゾジオキサール(ベンゾジオキサール)、ベンゾ-1,4-ジオキサソ、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニルなど、ならびに「ヘテロアリアル」および「ヘテロシクロアルキル」について下記に列挙したあらゆる基を挙げられる。さらなる例示の複素環には、ピリミジニル、フェナンスリジニル、フェナンスロリニル(phenanthrolyl)、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル(phenoxathiyl)、フェノキサジニル(phenoxazinylyl)、フタルアジニル(phthalazinylyl)、ピペラジニル、ピペリジニル、3,6-ジヒドロピリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チア-ジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアンスレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフエニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、キサントニル、オクタヒドロ-イソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、アクリジニル、アゾチニル(azocinylyl)、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾ-チオフエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、deca-ヒドロキノリニル、2H,6H-1,5,2ジチアジニル、ジヒドロフロ[2,3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、

インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル (isoindazolyl)、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリルおよびイソキサゾリルが挙げられる。さらなる複素環の例示には、アゼチジン-1-イル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル、ペペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、イソキノール-2-イル、ピリジン-1-イル、3,6-ジヒドロピリジン-1-イル、2,3-ジヒドロインドール-1-イル、1,3,4,9-テトラヒドロカルボリン-2-イル、チエノ[2,3-c]ピリジン-6-イル、3,4,10,10a-テトラヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]インドール-2-イル、1,2,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[1,2-a]キノリン-3-イル、ピラジノ[1,2-a]キノリン-3-イル、ジアゼパン-1-イル、1,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[f]イソキノリン-3-イル、1,4,4a,5,6,10b-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[f]イソキノリン-3-イル、3,3a,8,8a-テトラヒドロ-1H-2-アザ-シクロペンタ[a]インデン-2-イル、および2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-イル、アゼパン-1-イルが挙げられる。

【0094】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリアル」は、少なくとも一つのヘテロ原子の環メンバー、例えば、硫黄、酸素、または窒素を有する芳香族複素環を意味する。ヘテロアリアル基には、単環式および多環(例えば、2、3または4つの縮合環を有する)系が包含される。ヘテロアリアル基の例示は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾール、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニルなどを包含するが、これらに限定しない。ある実施態様において、ヘテロアリアル基は、1~約20個の炭素原子を有し、さらなる実施態様において、約3~約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施態様において、ヘテロアリアル基は、3~約14、4~約14、3~約7、または5~6個の環形成する原子を含有する。いくつかの実施態様において、ヘテロアリアル基は、1~約4、1~約3、または1~2個のヘテロ原子を含有する。

【0095】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」は、閉環したアルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含み、1以上の環形成炭素原子がヘテロ原子、例えば、O、N、またはS原子によって置換されている非-芳香族複素環をいう。ヘテロシクロアルキル基には、単環式および多環(例えば、2、3または4つの縮合環を有する)系が含まれる。「ヘテロシクロアルキル」基の例示には、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,3-ベンゾジオキサール、ベンゾ-1,4-ジオキサソ、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル等が挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成する炭素原子およびヘテロ原子は、所望によりオキソまたはスルフィド基によって置換され得る。また、ヘテロシクロアルキルの定義には非芳香族複素環に縮合した1以上の芳香環(即ち、非芳香族複素環と結合を共有する)を有する部分も含まれ、例えばフタルイミジル、ナフタルイミジル、および複素環のベンゾ誘導体、例えば、インドレンおよびイソインドレン基が挙げられる。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は1~約20個の炭素原子を有し、さらなる態様において約3~約20個の炭素原子を有する。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は3~約14、4~約14、3~約7、または5~6個の環形成原子を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は1~約4、1~約3、または1~2のヘテロ原子を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は0~3の二重または三重結合を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は0~2の二重または三重結合を含む。

【0096】

本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。

10

20

30

40

50

【0097】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」とは、-O-アルキル基をいう。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ(例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ)、t-ブトキシ、などが挙げられる。

【0098】

明細書で使用使用する場合、「ハロアルコキシ」は、-O-ハロアルキル基をいう。ハロアルコキシ基の例は OCF_3 である。

【0099】

本明細書で使用する場合、「ペンタハロスルファニル」は、式の部分、 $-\text{SX}_5$ (各々、XはF、Cl、Br、またはIから独立して選択される)を意味する。ペンタハロスルファニル基を含有する化合物の製造方法については、例えば、Org. Lett.2002. 4. 3013を参照されたい。

10

【0100】

本明細書で使用する場合、「アリーロキシ」は、-O-アリール基を意味する。アリーロキシ基の例示は、フェノキシである。

【0101】

本明細書において用いる場合、「アリールアルキル」はアリールにより置換されたアルキルをいい、「シクロアルキルアルキル」はシクロアルキルにより置換されたアルキルをいう。アリールアルキル基の例はベンジルである。

【0102】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリールによって置換されたアルキルをいい、「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキルによって置換されたアルキルをいう。

20

【0103】

本明細書で使用する場合、「アミノ」は NH_2 基をいう。

【0104】

本明細書で使用する場合、「アルキルアミノ」はアルキル基で置換されたアミノ基をいう。

【0105】

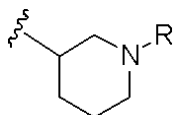
本明細書で使用する場合、「ジアルキルアミノ」は2つのアルキル基で置換されたアミノ基をいう。

30

【0106】

本明細書で使用する場合、「N-置換ピペリジン-3-イル」は、下記の式:

【化12】



[式中、Rは、H以外のあらゆる部分である]を有する部分をいう。一般的には、用語「置換する」または「置換」は、水素を非水素部分で置換することをいう。

【0107】

本明細書に記載する化合物は不斉であってもよい(例えば、1以上の立体中心を有する)。すべての立体異性体、例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマーは特に断りのない限り含まれる。不斉に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性またはラセミ形態にて単離可能である。光学活性形態を光学活性出発物質から調製する方法は当該技術分野において知られており、例えば、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によって調製される。オレフィン、C=N二重結合等の多くの幾何異性体も本明細書に記載する化合物において存在し得、かかるすべての安定な異性体は本発明に含まれる。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体混合物または分離された異性体形態として単離されうる。

40

【0108】

50

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野において公知の多数の方法のいずれによっても行い得る。方法の例は、光学活性な塩形成性有機酸であるキラル分割酸を用いる分別再結晶である。分別再結晶法に好適な分割剤は、例えば、光学活性酸、例えば、DおよびL形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または様々な光学活性カンファースルホン酸、例えば、*trans*-カンファースルホン酸である。分別結晶化法に好適なその他の分割剤としては、立体異性体的に純粋な形態の*trans*-メチルベンジルアミン(例えば、SおよびR形態、またはジアステレオマータに純粋な形態)、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサン等が挙げられる。

【0109】

ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤(例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラムでの溶出によっても行うことが出来る。好適な溶出溶媒の組成は、当業者によって決定することが出来る。

【0110】

本発明の化合物は、全ての可能性のある互変異性形態を包含する。互変異性形態は、陽子の同時移動を伴う隣接する二重結合と一重結合の交換から生じる。互変異性形態は、同じ実験式および総電荷を有している異性体のプロトン化状態であるプロトン互変異性体を包含する。プロトン互変異性体の例示には、ケトン-エノールの組、アミド-イミド酸の組、ラクタム-ラクチムの組、アミド-イミド酸の組、エナミン-イミンの組、および陽子が複素環系の2以上の位置を占め得る場合の環状の形態、例えば1H-および3H-イミダゾール、1H-、2H-および4H-1,2,4-トリアゾール、1H-および2H-イソインドール、ならびに1H-および2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性体形態は、平衡であり得るか、または適切な置換によって立体的に1つの形態へと固定され得る。

【0111】

本発明の化合物には、結晶、非晶質、水和物、溶媒和物、無水物、または非溶媒和物である固体形態がさらに含まれる。

【0112】

本発明の化合物は中間体または最終化合物に生じるすべての原子の同位体も含みうる。同位体には、同じ原子番号であるが、質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体にはトリチウムおよびデュートリウムが含まれる。

【0113】

本発明の化合物は、単離形態で存在し得る。単離化合物は、形成されたかまたは発見された環境から、少なくとも部分的または実質的に分離されたものである。

【0114】

本明細書において用いられる「医薬上許容し得る」という表現は、通常の医薬の判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適であって、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題または合併症がなく、適切な利益/危険比に見合う、化合物、物質、組成物および/または剤形をいう。

【0115】

本発明はまた、本明細書に記載する化合物の医薬上許容し得る塩も含む。本明細書において用いる場合、「医薬上許容し得る塩」は、開示された化合物の誘導体であって、開示された化合物の誘導体は、親化合物が存在する酸または塩基部分とその塩形態に変換することによって修飾されたものである。医薬上許容し得る塩の例としては、これらに限定されないが、塩基性残基、例えばアミンの無機または有機酸塩；酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリまたは有機塩；等が挙げられる。本発明の医薬上許容し得る塩には、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される、親化合物の従来非毒性塩または四級アンモニウム塩が含まれる。本発明の医薬上許容し得る塩は、塩基性または酸性部分を有する親化合物から従来化学的方法によって合成することが出来る。一般に、かかる塩は、これら化合物の遊離酸または塩基形態と、化学量論の水または有機溶媒、あるいはそれらの混合物中の適当な塩基または酸とを反応させて調製できる；一般に、エーテル、酢酸エチ

10

20

30

40

50

ル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。好適な塩の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Sciences, 66, 2 (1977)に記載されており、その各々はその全体を引用して本明細書に含める。

【0116】

本発明はまた、本明細書に記載する化合物のプロドラッグを含む。本明細書において用いる場合、「プロドラッグ」は、哺乳類対象に投与した場合、活性親薬剤を放出するあらゆる共有結合した担体を意味する。プロドラッグは、常套の操作またはインビボで修飾が切断されて親化合物となるように化合物に存在する官能基を修飾することにより調製される。プロドラッグは、哺乳類対象に投与された場合、切断されて遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基をそれぞれ形成するあらゆる基に結合したヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基を有する化合物を含む。プロドラッグの例としては、これらに限定されないが、本発明の化合物におけるアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が挙げられる。プロドラッグの調製および使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, およびBioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されており、その両方はその全体を引用して本明細書に含める。

10

【0117】

合成

本発明の新規化合物は有機合成の当業者に知られている様々な方法で調製することが出来る。本発明の化合物は以下に記載する方法を、有機合成化学の技術分野において公知の合成方法または当業者に理解されるその改変とともに用いて合成することが出来る。

20

【0118】

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質から以下の一般方法および手順を用いて調製することが出来る。典型的または好ましい工程の条件(即ち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力、等)が与えられる場合、その他の工程の条件も特に断りのない限り用いることが出来ることが理解されよう。最適反応条件は特定の反応物または使用する溶媒に応じて変わりうるが、かかる条件は常套の最適化手順により当業者によって決定される。

30

【0119】

本明細書に記載する方法は当該技術分野において公知のいずれの好適な方法によってモニターしてもよい。例えば、生成物形成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴分光法(例えば、 ^1H または ^{13}C)、赤外分光法、分光光度法(例えば、UV-可視光)、または質量分析によってモニターしてもよいし、クロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)または薄層クロマトグラフィーによってモニターしてもよい。

【0120】

化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴いうる。保護および脱保護、そして適当な保護基の選択の必要は当業者に容易に決定される。保護基の化学は、例えば、Green, et al., Protective Group in Organic Chemistry, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991にみられ、その全体を引用により本明細書に含める。

40

【0121】

本明細書に記載する方法の反応は、有機合成の当業者によって容易に選択できる好適な溶媒中で行うとよい。好適な溶媒とは反応が行われる温度で、即ち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度で、出発物質(反応物)、中間体、または生成物と実質的に反応しないものである。所与の反応は1つの溶媒または2以上の溶媒混合物中で行うことが出来る。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に好適な溶媒を選択し得る。

【0122】

50

本発明の化合物は、例えば、以下に記載の反応経路および技術を用いて調製することが出来る。

【0123】

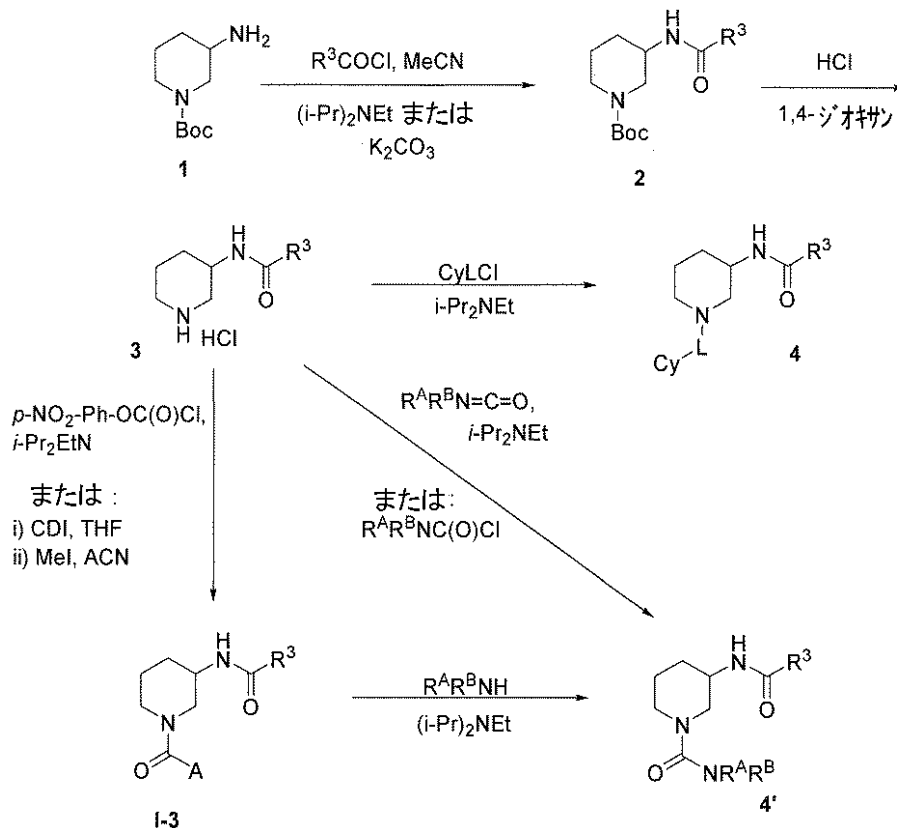
一連の式4および4'のN-(ピペリジン-3-イル)カルボキサミドは、スキーム1に示した方法によって調製することが出来る。1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アミノ-ピペリジン1を、塩基、例えば、Hunig's 塩基または炭酸カリウムの存在下で酸クロライドの R^3COCl とカップリングさせて、所望の生成物2を得ることができる。あるいは、化合物1と酸 R^3COOH とアミドカップリングは、従来のカップリング剤、例えば、BOP、DIC、EDCI、DCC、PyBOP、またはトリアジンカップリング剤(Kunishima, M. et al. Tetrahedron 1999, 55, 13159)を利用して行い得る。化合物2のBoc保護基を、1,4-ジオキササン中で酸、例えばTFAまたはHClによる処理によって除去して、適切な塩化CyLClにて直接カップリングできるアミノ塩3を得て、式4(式中、Lは SO_2 またはCOであり得る)の最終化合物を得た。あるいは、尿素化合物4'を、活性化したp-ニトロ-カルバメートまたはカルボニル-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウム種(Aが、4-ニトロフェノキシまたは3-メチルイミダゾール-1-イルである中間体I-3)を介する。あるいは、ピペリジン3は、適切な塩化カルバモイル $R^A R^B NC(O)Cl$ またはイソシアネート $R^A R^B N=C=O$ と反応させて、尿素化合物4'を得ることができる。

10

【0124】

スキーム 1

【化13】



20

30

40

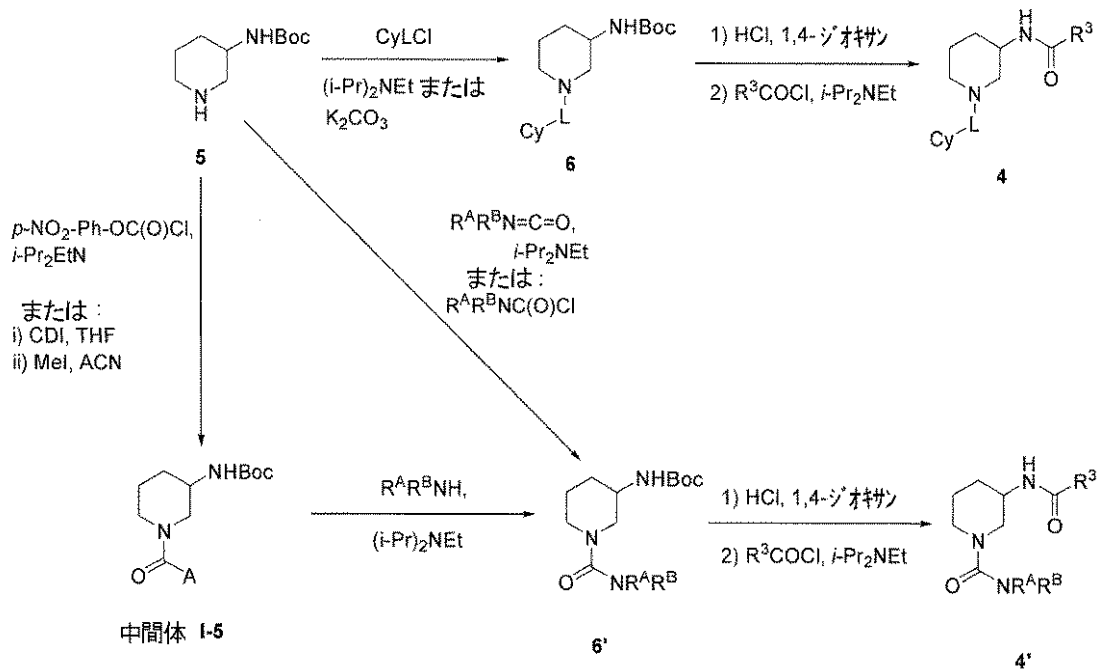
【0125】

あるいは、式4および4'の同じ一連のN-(ピペリジン-3-イル)カルボキサミドは、スキーム2(Aが4-ニトロフェノキシまたは3-メチルイミダゾール-1-イルである)に示したカップリングの順序を逆にするによって調製することが出来る。

【0126】

スキーム 2

【化14】



10

20

【0127】

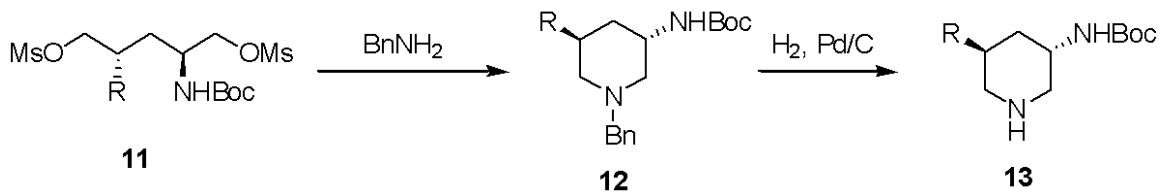
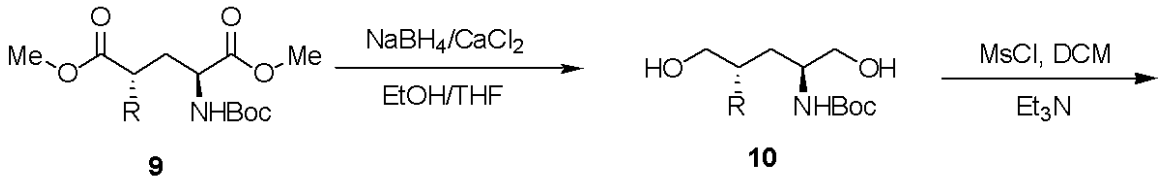
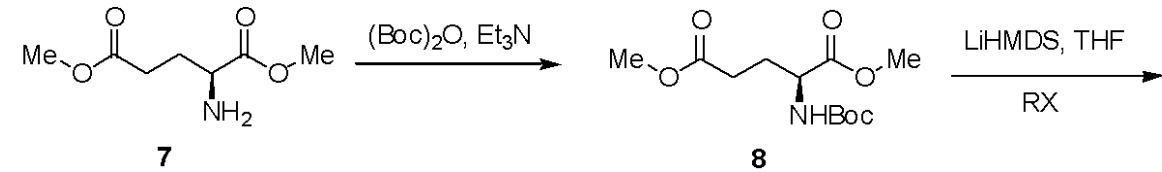
式13の一連の5-置換-3-アミノピペリジンは、スキーム3に示した方法に従って調製することができる。L-グルタミン酸ジメチルエステル7を、ジ-tert-ブチルジカーボネートとの反応によって保護して、N-Boc保護化合物8を得た。化合物8のジアニオンエノラートを、適切な塩基（例えば水素化ナトリウム、LDAまたはLiHMDS）の存在下に、適切な溶媒（例えばTHF）中で形成させ、求電子試薬RX、例えばアルキルハライドまたはアルキルトリフレートと共にカップリングし、4-アルキルジエチルエステル9を得た。エステル基を適切な還元試薬、例えばNaBH₄/CaCl₂を用いる還元により、ジアルコール化合物10を得た。化合物10のヒドロキシル基の離脱基（例えば、トシルまたはメシル基）へのその後の変換、次いで適切な一級アミン、例えばBnNH₂との反応に供し、これを前記した方法によって脱保護し、5-置換3-アミノピペリジン12を得る。

30

【0128】

スキーム3

【化15】



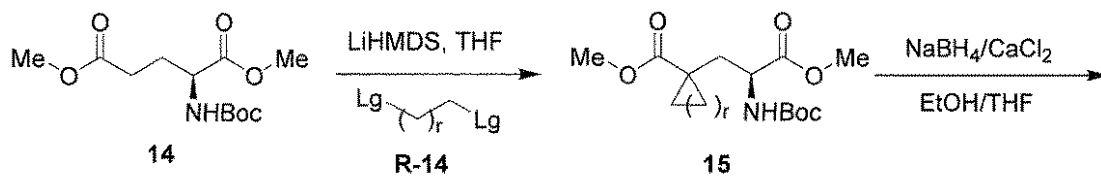
【0129】

スキーム4に示したように、式19の一連のスピロ-3-アミノピペリジンは、化合物14のジアニオン エノラートと、試薬R-14、即ちハロゲン化物またはアルコール誘導体(即ちトシル、メシル等)などの2つの離脱基を有するアルキル鎖、とを反応させることによる上記した合成方法に類似した方法を利用して調製できる。例えば、試薬R-14は1,2-ジ-ブromoエタンまたは1,3-ジ-ブromoプロパンであり得る。

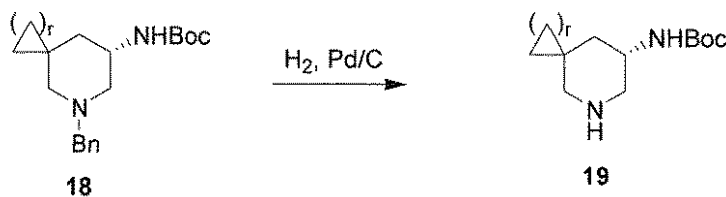
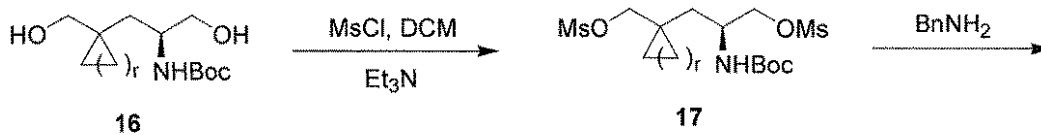
【0130】

スキーム4

【化16】



Lg: Br, メシル, トシル, etc.
r: 1, 2, 3, etc



【0131】

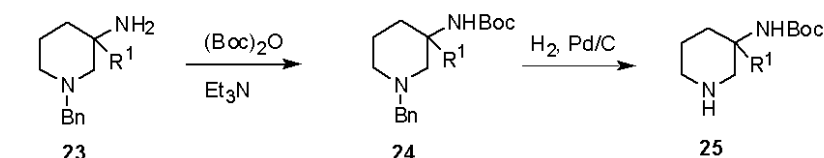
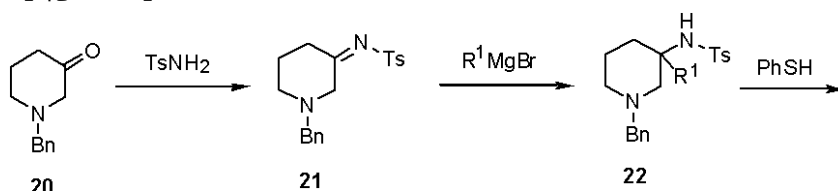
式25の一連の3-置換-3-アミノピペリジンは、スキーム5(式中、 R^1 はアルキル、アリー、アリーアルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであり得る)に示

した方法に従って調製することができる。ケトン20は、TsNH₂を用いて処理して、イミノ化合物21を得ることができ、次いで、求電子試薬、例えばグリニャール試薬と反応させて、Ts-保護アミン化合物22を得ることができる。次いで、化合物22のTs保護基を、PhSHによる処置により除去し、好適な塩基、例えばトリエチルアミンの存在下において(Boc)₂Oを用いる処理により、より不安定なBoc-保護基で置換して、化合物24を得ることができる。化合物24のBn基をパラジウム媒介水素化により除去し、所望の3-置換-3-アミノピペリジン中間体25が得られ、次いで本明細書において前記した方法に従って誘導体化できる。

【0132】

スキーム5

【化17】



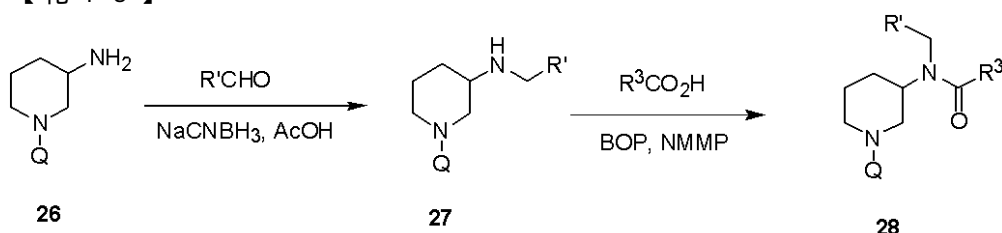
【0133】

式28の第三級アミドは、スキーム6(式中、QはSO₂Cy、CO₂Cy、またはC(O)NR^AR^Bである)に示したとおりに調製できる。適切なアルデヒドR'¹CHO(式中、R'¹はアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル等である)による3-アミノピペリジン26の還元的アミン化により、第二級アミン27を得る。カルボン酸R³COOH(カップリング試薬、例えばBOPによる活性化により)を用いるアミン27のその後のアミドカップリングにより、第三級アミド28を得る。

【0134】

スキーム6

【化18】



【0135】

あるいは、式30の一連のN-(ピペリジン-3-イル)カルボキサミドは、スキーム7(式中、R²はアルキルまたはシクロアルキルであり得る)に示した方法によって調製することができる。アルキルまたはシクロアルキル基のR²を、二級アミド29のN-原子に直接導入して、適切な触媒、例えばトリブチルアンモニウムブロミドを用いて、相間移動触媒作用の条件下で所望の第三級アミド30を形成出来る。

【0136】

スキーム7

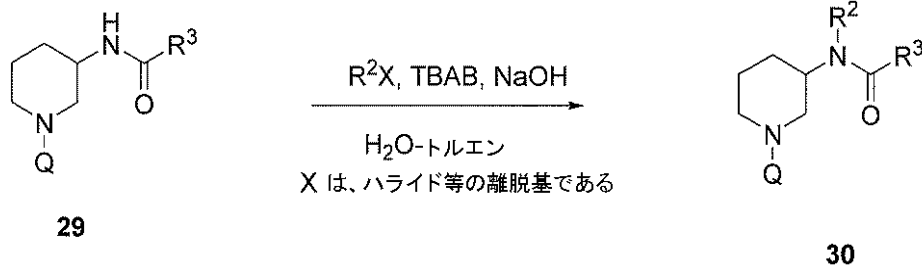
10

20

30

40

【化19】



29

30

10

【0137】

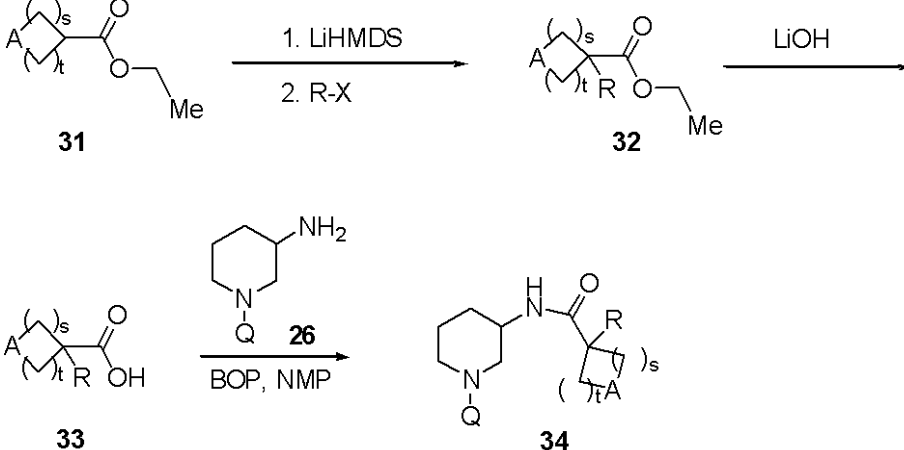
式34(式中、Aは、S、O、CH₂またはNR'である；R'はアルキル、シクロアルキル、アリールアルキルなどである；sは1、2または3であり；およびtは1または2である)の一連のカルボキサミドは、スキーム8(式中、Rは、アルキル、アリール、アリールアルキル等であって、Xは離脱基、例えばハロゲンであり得る)に示した方法に従って調製することができる。化合物31のエステルエノラートの形成は、塩基(例えば、水酸化ナトリウム)、LiHMDSまたはLDAを用いて、適切な溶媒(例えば、DMFまたはTHF中)中で処理することによって促進できる。その後のエノラートと求電子試薬(例えば、ハロゲン化アルキル)との反応により、R-置換エステル32が得られ、これを塩基性加水分解によりカルボン酸33を得る。例えば塩化チオニル、DICまたはBOP試薬などの試薬を用いる処理によるカルボン酸33の活性化、その後の3-アミノピペリジン26との縮合により、所望のアミド34を得る。

20

【0138】

スキーム 8

【化20】



31

32

33

34

30

【0139】

利用可能なカルボン酸が過剰にあるため、豊富なカルボキサミドを広範な構造の多様性にて調製できる。下記のスキームは、本明細書で開示した方法と類似した方法を用いて、3-アミノピペリジンとその後カップリングできる様々なカルボン酸を調製できる典型的な合成方法を示す。

40

【0140】

式38の一連のカルボン酸は、スキーム9(式中、Jは、S、O、またはNRであり得る；Rは、H、アルキル等であり；R'およびR''は独立してアルキルまたはアリールアルキルであり；およびCy²は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり得る)に示した方法に従って調製することができる。適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはジクロロメタン)において、適切な塩基(例えば、カリウムまたは炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウム)の存在下に、適切なチオール、アルコールまたはアミン35と、メチルプロモアセテートとの反応により、チオエーテル、エーテルまたはアミン化合物36を与える。適切な塩基(例えば、水

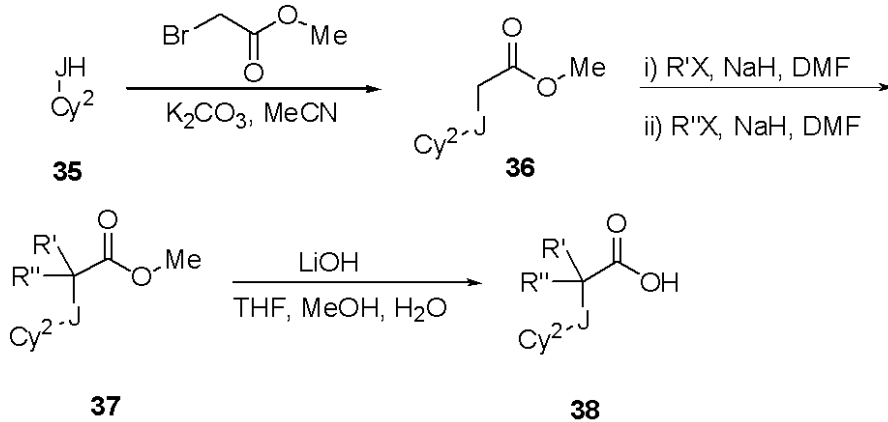
50

素化ナトリウムまたはLDA)の存在下および適切な溶媒(例えば、DMFまたはTHF)中で、化合物36を、R'XおよびR''X(R'XおよびR''Xは、同一または異なり、例えばアルキルハロゲン化物または活性化アルコール、例えばトシレート、メシレート等であり得る)を用いる処理により、エステル化合物37が提供され、これは塩基性加水分解によって、所望のカルボン酸38を与える。

【0141】

スキーム9

【化21】



10

【0142】

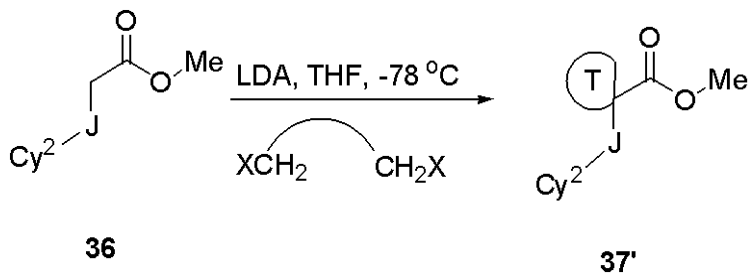
スキーム9に記載したR'およびR''はアルキル鎖であり得るか、またはR'およびR''は、それらが結合している炭素原子と共に、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル、エステル36のエノラートのアルキル化により、スキーム10に示したとおり化合物37'を得るような基(環T)を形成できる。

20

【0143】

スキーム10

【化22】



30

【0144】

、-不飽和、芳香族および複素環芳香族のカルボン酸誘導体化は、従来方法、例えば、共役付加、求電子性芳香族置換、立体選択的還元および遷移金属触媒カップリング反応、特にパラジウム触媒交差カップリング反応(Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 4442)によって達成できる。

40

【0145】

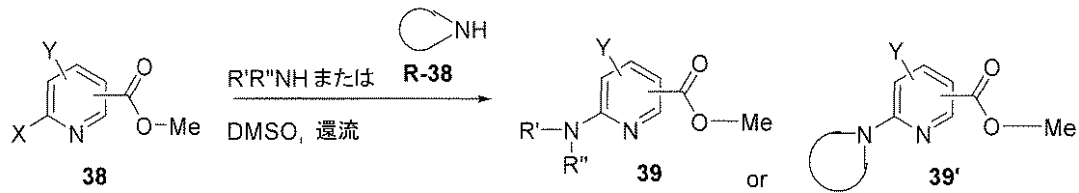
スキーム11に示したとおり、一般式39および39'のオルト-アミノ-ピリジンカルボン酸は、適切なアミンR'R''NH(式中、R'およびR''は、独立してアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、芳香族、複素環芳香族等であり得る；Xは、ハロまたはトリフレート等であり得る；Yは、シアノ、アルキル、ハロアルキル等である)の存在下、またはNH含有複素環化合物R-38、例えばピペリジンまたはモルホリンの存在下で、対応するオルト-ハロピリジン化合物38を加熱することによって調製できる[von Geldern, Thomas W. *et al. Biorg. & Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 195]。

【0146】

スキーム11

50

【化23】



【0147】

スキーム12に示したように、あるいは化合物40および41の従来の芳香族/アミン金属媒介カップリング反応は、化合物40がオルト-ハロ-ピリジン誘導体(即ち、WはNであり、XはWに対してオルト位置でハロまたはトリフェート基である)でない場合に行い得る；ここで、Xは、例えばCl、Br、I、OTf等であり；Wは、NまたはCHであり；QはO、NH、N(アルキル)、CH₂、CH(アルキル)、C(アルキル)₂等であり；そしてR^{II}およびR^{III}は、独立してH、アルキル、シクロアルキル、芳香族、複素環芳香族等であるか、またはR^{II}およびR^{III}は、それらが結合するC(=Q)NHと共に、複素環を形成する。例えば、銅(I)媒介カップリング反応は、化合物41のNH基が、sp²炭素、例えばピラゾール、オキサゾリジン-2-オン、2-オキソ-ピロリジン、イミダゾール、インダゾール、1H-ベンゾイミダゾール、ピリド-2-オン、t-ブチルカルバメート等に対してである場合に、スキーム12に従って使用できる (Woolven, James M. et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 4428)。

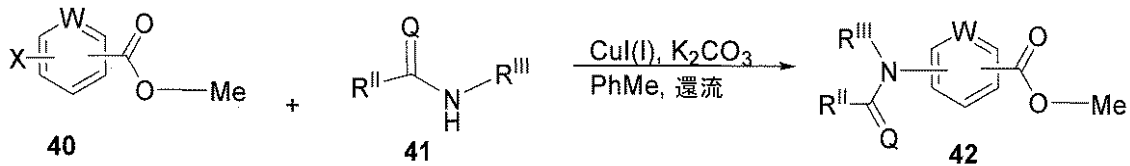
10

【0148】

20

スキーム12

【化24】



【0149】

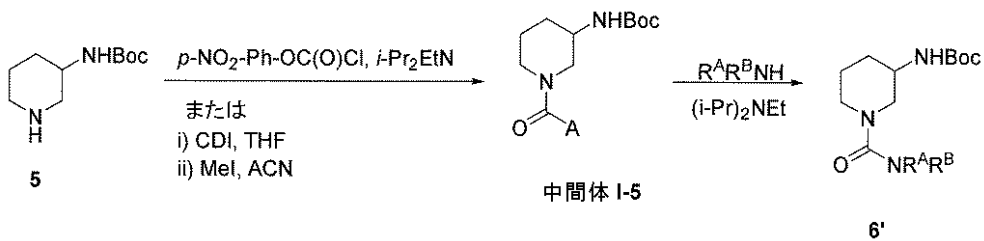
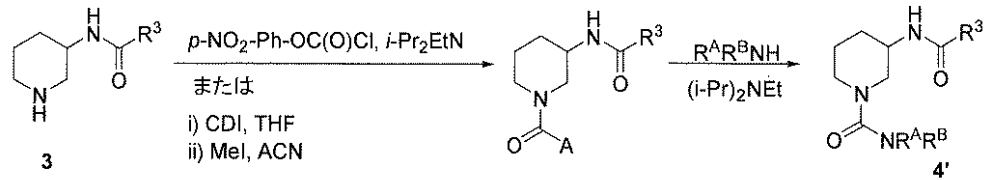
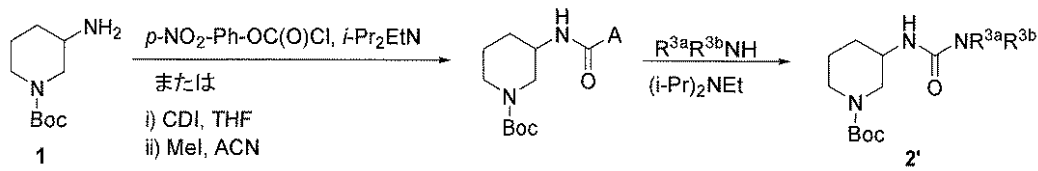
30

容易に入手可能である豊富なカルボン酸に加えて、スキーム13(Aは、4-ニトロフェノキシまたは3-メチルイミダゾール-1-イルである)に使用されるような、本発明の化合物の合成のために容易に入手可能な過剰量のアミンが存在する。例えば、多様なアミンR^{3a}R^{3b}NHは中間体2'を作成するために使用でき、様々なアミンR^AR^BNHは化合物4'および6'を作成するために使用できる。

【0150】

スキーム13

【化25】



10

20

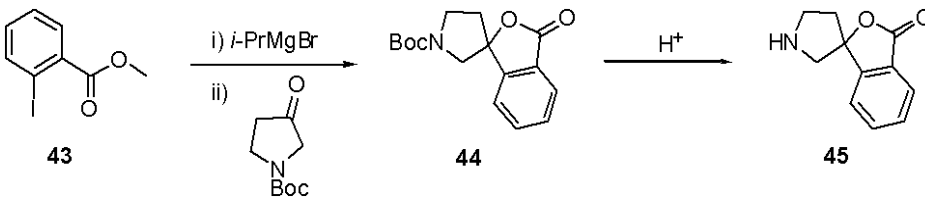
【0151】

スピロ-ピロリジン45は、スキーム14に従って調製できる。ヨウ化アリール43およびイソプロピルマグネシウムブロミドの間のハロゲン/金属交換に続いて、N-Boc-3-オキソ-ピロリジンとの反応に供してスピロ-ラクトン44を得て、これをBoc基の酸性解裂によって所望のピロリジン45を得る。

【0152】

スキーム14

【化26】



30

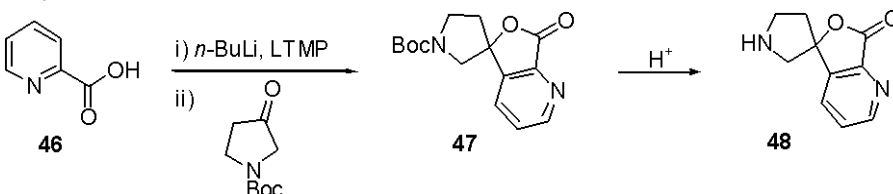
【0153】

スピロ-ピロリジン48は、スキーム15に従って製造できる。カルボン酸46のオルト-リチオ化、次いで得られた有機リチウム種とN-Boc-3-オキソ-ピロリジンとの反応によりスピロ-ラクトン47を得て、これをBoc基の酸性解裂によって所望のピロリジン48を得る。

【0154】

スキーム15

【化27】



40

【0155】

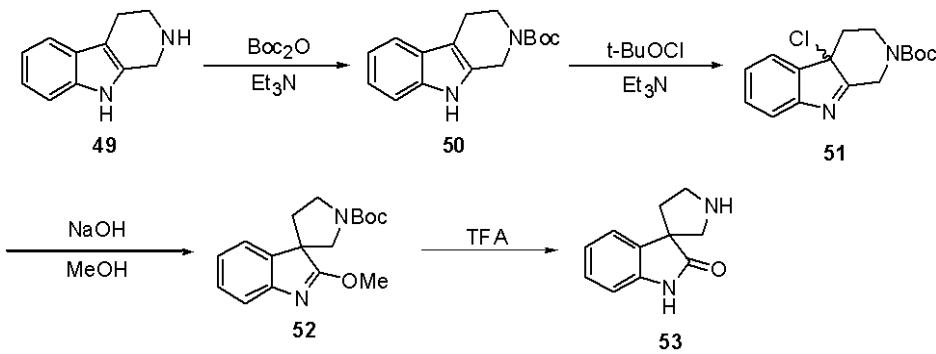
スピロ-ピロリジン53は、スキーム16に示した転位方法に従って調製できる。

【0156】

50

スキーム16

【化28】



10

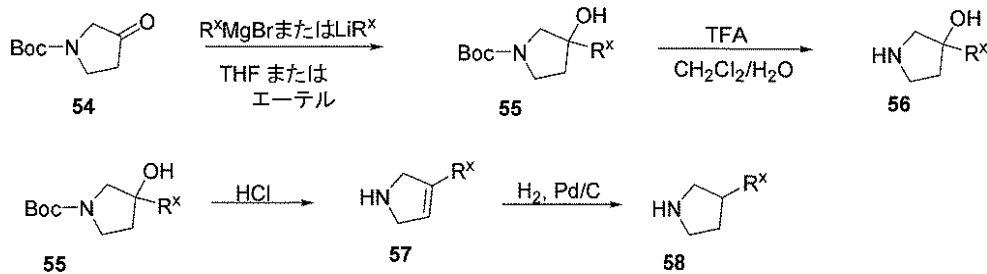
【0157】

一連の3-置換ピロリジン56および58ならびにピロリド-3-エン57は、スキーム17(R^xは例えばアルキルまたはシクロアルキルであり得る)に記載した方法によって調製することができる。化合物54を、有機リチウムまたはグリニャール試薬により処理し、アルコール55を得る。55のBoc保護基は、酸(例えばTFA)処理により除去し、3-置換ピロリジン56を得る。あるいは、55をHClで処理して、ピロリド-3-エン57を提供でき、これを次にPd-触媒水素化により還元して、3-置換ピロリジン58を得ることができる。

【0158】

スキーム17

【化29】



20

30

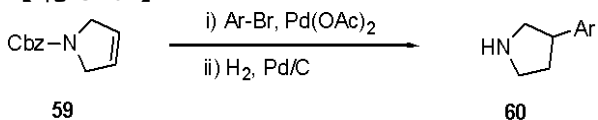
【0159】

一連の3-置換ピロリジン60は、スキーム18(Arは、例えばアリールまたはヘテロアリールであり得る)に示した方法によって調製することができる。臭化アリールまたはヘテロ臭化アリールによるアルケン59のパラジウム触媒Heckカップリング反応に供し、次いで水素化によりCbz基を除去して、所望の3-置換ピロリジン60を得た(Ho, C. et al Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4113)。

【0160】

スキーム18

【化30】



40

【0161】

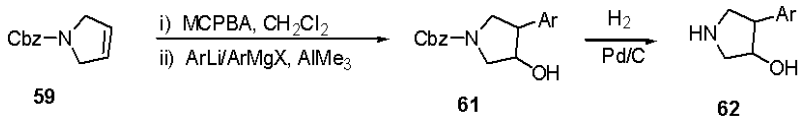
一連の3-ヒドロキシル-4-置換ピロリジン62は、スキーム19(式中、Arは、例えばアリールまたはヘテロアリールであり得る；Xはハロゲンであり得る)に説明した方法によって調製することができる。アルケン59を、MCPBAと反応させて、対応するエポキシドを提供でき、次にLewis酸、例えばAl(Me)₃の存在下で有機リチウム試薬と反応させ、次いで水素化によりCbz基を除去し、所望の3-ヒドロキシル-4-置換ピロリジン62を得る。

【0162】

スキーム19

50

【化31】



【0163】

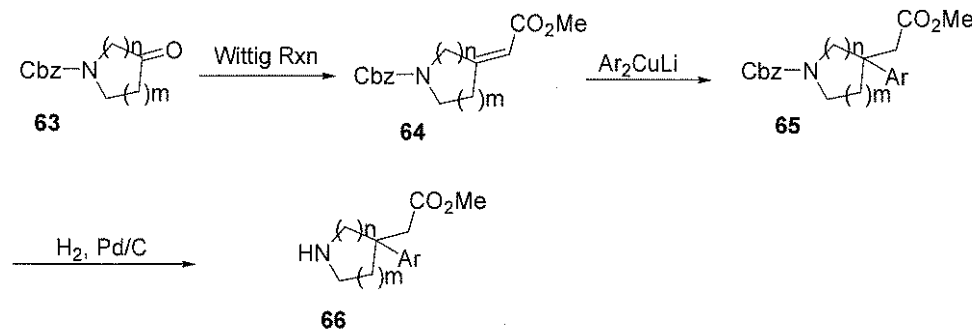
一連の式66の二置換した窒素含有複素環は、スキーム20(式中、Arは、例えばアリールまたはヘテロアリールであり;mおよびnは、独立して0、1、2、3または4であり、双方が同時に0とはなり得ない)に示した方法によって調製することが出来る。ケトン63を、Wittig試薬にて処理するとビニル化合物64が得られ、これを Ar_2CuLi と反応させて1,4-付加生成物65が得られる。65のCbz保護基を水素化により除去して、所望の二置換した窒素含有複素環66が得られる。あるいは、アルケン64を、不斉均質触媒水素化の下で還元して、化合物65'または化合物65''を得る。これをさらなる水素化に供して、化合物66'または化合物66''を得る。いくつかの例において、化合物64は不斉均質触媒水素化の下で還元して、化合物66'または化合物66''を直接得ることができる。

10

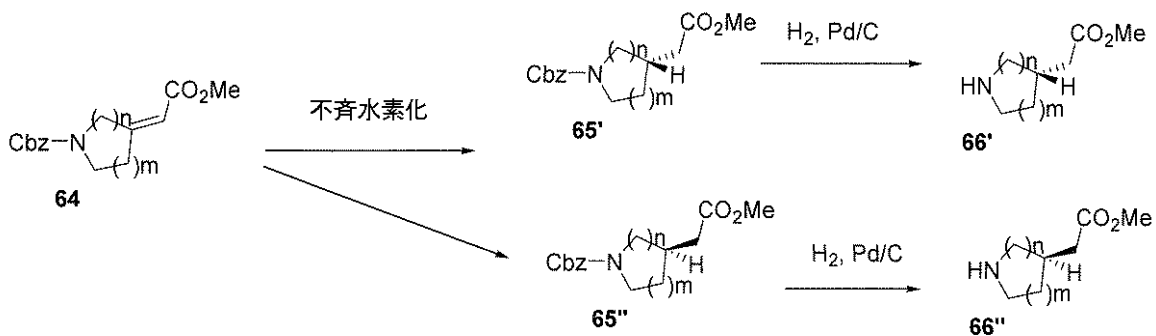
【0164】

スキーム20

【化32】



20



30

【0165】

一連の芳香族ピペラジン中間体71は、スキーム21に従って調製できる。式中、Lvは離脱基、例えば、Cl、Br、IまたはOTfであり;Rは、CN、アルキル、ハロアルキル等であり;そしてGはNまたはCHである。Boc-ピペラジン67を、酢酸銅(II)の触媒下で様々なボロン酸68と反応させるか(Combsz, A. P.; Tadesse, S.; Rafalski, M.; Haque, T. S.; Lam, P. Y. S. J. Comb. Chem. 2002, 4, 179)、またはBuchwald/Hartwig条件を用いて(Louie, J; Hartwig, J. F. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3609 & Bolm, C. et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 2346.)、様々なアリールまたはヘテロアリールハロゲン化物69と反応させることができる。化合物70のBoc基をTFAにより除去すると、所望の二級アミン71を得る。あるいは、芳香族ピペラジン化合物70または71を、塩基の存在下において、適切に置換したアニリンおよびビス-(2-クロロエチル)アミン ハイドロクロライドの古典的な閉環(E. 40

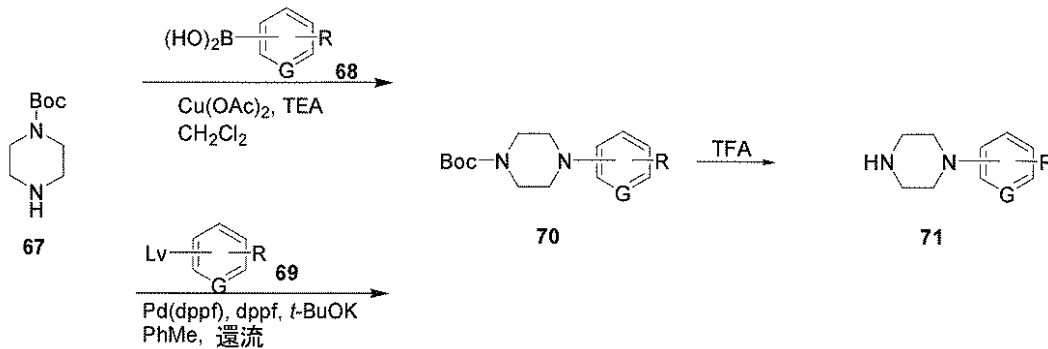
50

Mishani, et. al. Tetrahedron Lett. 1996,37,319)によるか、またはピペラジンの直接的な求核芳香族置換によって(S. M. Dankwardt, et al., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4923)調製できる。

【0166】

スキーム21

【化33】



10

【0167】

一連のアリール-またはヘテロアリール-テトラヒドロピリジン74は、スキーム22に従って、LDAおよびN-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミドを用いて、tert-ブトキシカルボニル-ピペリド-4-オン72を、対応するエノールトリフレート75にまず変換して調製できる。次いで、エノールトリフレート75を、様々な芳香族ボロン酸68を用いてスズキタイプのカップリング反応に直接使用して、アリール-またはヘテロアリール-テトラヒドロピリジン76 [式中、GはNまたはCHいずれかである(M. G. Bursavich, D. H. Rich, Org. Lett. 2001, 3, 2625)] を得る。あるいは、エノールトリフレート75を、パラジウム媒介カップリングにより、対応するエノールボロン酸エステル77(または対応するエノールボロン酸)に変換し、次いでスズキ-タイプ反応により、アリール-ヘテロアリール-ハライド69とカップリングさせることができる。最終的に、化合物76のBoc保護基を、酸(例えばTFA)による処置によって除去し、所望の4-アリールテトラヒドロピリジン74を得る。

20

30

【0168】

4-芳香族テトラヒドロピリジン74は、有機合成の分野において当業者に既知の別の方法例えば、アリールまたはヘテロアリール69(金属/ハライド交換を介して)のアニオンの直接的な求核付加によって、ピペリドン72に調製して、アルコール化合物73を得ることができ、これを次いで脱水およびBoc基の除去に供して化合物74を得る。

【0169】

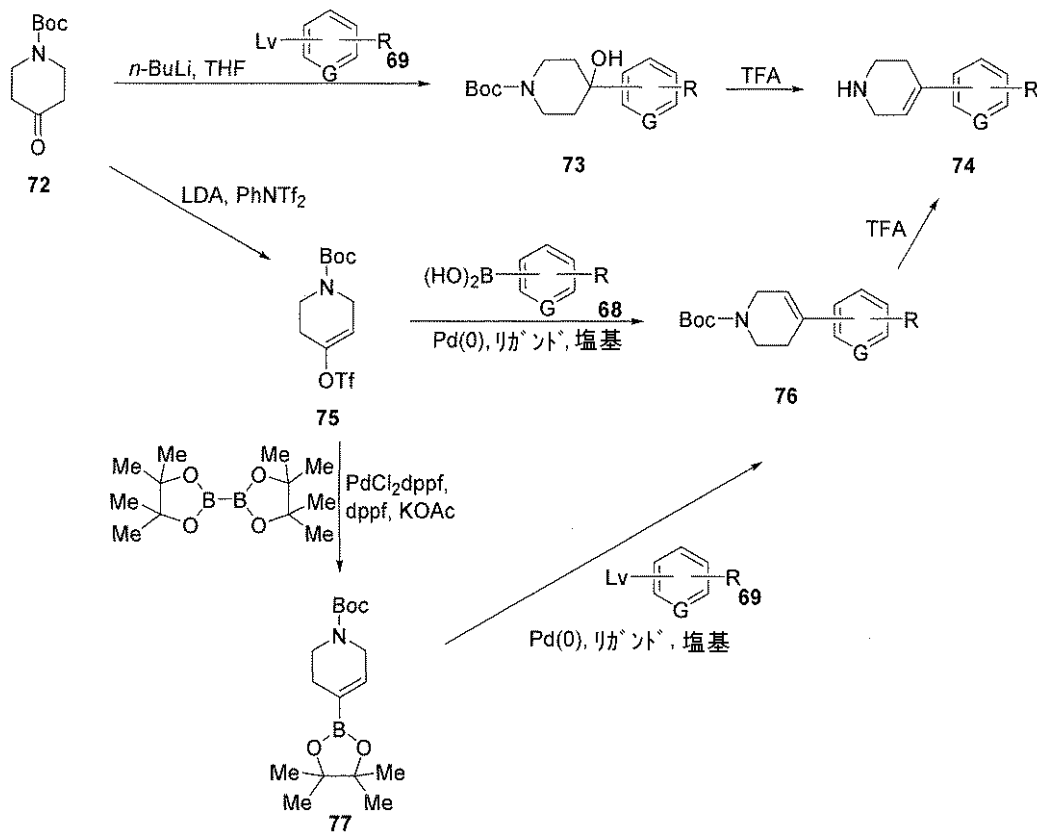
さらに、4-アリールテトラヒドロピリジン74の水素化により、対応する4-アリール-または4-ヘテロアリール-ピペリジン化合物を提供できる。

【0170】

スキーム22

40

【化34】



10

20

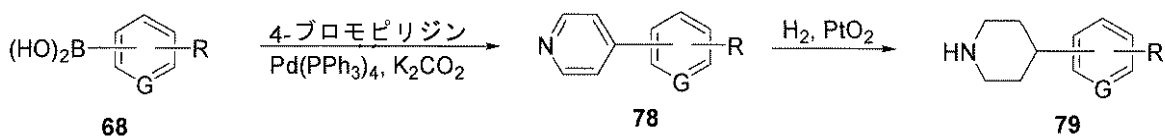
【0171】

一連の芳香族ピペリジン誘導体79は、スキーム23（ここで、Lvは八口のような離脱基であり；GはCHまたはNであり；RはCN、アルキル、ハロアルキル等であり得る）に従って調製できる。4-プロモピリジンと芳香族ボロン酸68とのスズキカップリングの後に水素化に供して、所望のピペリジン誘導体79が得られる。

【0172】

スキーム23

【化35】



30

【0173】

方法

本発明の化合物は、11 HSD1の活性を調節することができる。「調節する」という用語は、酵素の活性を上昇または低下させる能力を意味する。したがって、本発明の化合物は、11 HSD1を、該酵素を本明細書に記載する1以上の化合物または組成物と接触させることにより調節する方法に使用できる。ある態様において、本発明の化合物は、11 HSD1の阻害剤として作用できる。さらなる態様において、本発明の化合物は、酵素の調節を必要とする個体において、本発明の化合物を調節する量を投与することにより、11 HSD1の活性を調節するために使用できる。

40

【0174】

本発明は、さらに細胞におけるコルチゾンからコルチゾールへの変換の阻害方法または細胞におけるコルチゾール産生の阻害方法を提供する。ここで、コルチゾールへの変換ま

50

たはコルチゾールの産生は、少なくとも部分的には、11 HSD1活性により媒介される。コルチゾンからコルチゾールおよびその逆の変換速度の測定方法、ならびにコルチゾンおよびコルチゾールの細胞中レベルの測定方法は当該技術分野において常套的である。

【0175】

本発明はさらに、細胞と本発明の化合物とを接触させることによる細胞のインスリン感受性を上昇させる方法を提供する。インスリン感受性の測定方法は当該技術分野において常套的である。

【0176】

本発明は、さらに個体(例えば、患者)における11 HSD1の活性または発現、例えば、異常な活性および過剰発現に関連する疾患の処置方法を提供する。該方法は、治療上有効量または単位有効用量の本発明の化合物またはその医薬組成物がかかる治療を必要とする個体に投与することによる。例示的な疾患には、該酵素または受容体の発現または活性に直接的または間接的に関連のある疾患、障害または症状が含まれ得る。11 HSD1-関連疾患には、該酵素活性を調節することにより、予防、寛解または治癒されうるあらゆる疾患、障害または症状も含まれ得る。

10

【0177】

11 HSD1-関連疾患の例としては、肥満、糖尿病、グルコース不耐性、インスリン耐性、高血糖、高血圧、脂質異常症、認知障害、認知症、うつ病(例えば、精神障害的うつ病)、緑内障、心血管障害、骨粗しょう症および炎症が挙げられる。さらなる11 HSD1-関連疾患の例としては、メタボリック症候群、冠動脈疾患、2型糖尿病、副腎皮質機能亢進症、アンドロゲン過剰(多毛症、月経不順、高アンドロゲン症)および多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)が挙げられる。

20

【0178】

本明細書において用いる場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エキソピボまたはインピボの細胞を意味する。ある態様において、エキソピボの細胞は、生物、例えば哺乳類から切り出した組織サンプルの一部であってもよい。ある態様において、インビトロの細胞は、細胞培養物中の細胞であってもよい。ある態様において、インピボの細胞は、生物、例えば哺乳類中の生細胞である。ある態様において、細胞は、脂肪細胞、膵臓細胞、肝細胞、神経細胞または眼を構成する細胞である。

30

【0179】

本明細書において用いる場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインピボ系において示された部分を互いに一緒にすることをいう。例えば、11 HSD1 酵素と本発明の化合物とを「接触させる」ことには、本発明の化合物の個体または患者、例えば、11 HSD1を有するヒトへの投与、ならびに例えば、本発明の化合物の、11 HSD1 酵素を含む細胞または精製調製物を含むサンプルへの導入が含まれる。

【0180】

本明細書において用いる場合、「個体」または「患者」という用語は、互換的に用いられ、哺乳類を含むあらゆる動物をいい、好ましくはマウス、ラット、その他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類が挙げられ、もっとも好ましくはヒトである。

40

【0181】

本明細書において用いる場合、「治療上有効量」という用語は、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて研究者、獣医、医者またはその他の臨床医によって調べられる生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬品の量をいい、1以上の次のものを含む：

(1) 疾患の予防；例えば、疾患、症状または障害に罹患しやすいが疾患の病理または症状を経験または示したことがない個体における疾患、症状または障害の予防；

(2) 疾患の阻害；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の阻害；および

(3) 疾患の寛解；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示して

50

いる個体における疾患、症状または障害の寛解。

【0182】

医薬製剤および剤形

医薬として用いる場合、式Iの化合物を医薬組成物の形態で投与すればよい。これらの組成物は薬学分野に周知の方法で調製することが出来、局所的または全身的のいずれの治療が望ましいか、そして治療されるべき領域に応じて様々な経路で投与することが出来る。投与は、局所(例えば、経眼および経粘膜、例えば、鼻腔内、経膈および直腸送達)、肺(例えば、散剤またはエアロゾルの吸入またはガス注入による、例えば噴霧器による;気管内、鼻腔内、上皮および経皮)、眼球、経口または非経口であってよい。眼球送達方法としては、例えば、局所投与(点眼)、結膜下、眼窩周囲または硝子体内注射または結膜嚢に外科的に配置されたバルーンカテーテルまたは眼挿入物による導入が挙げられる。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射または注入;または頭蓋内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回注射の形態であってもよく、あるいは、例えば、連続的注入ポンプによるものであってもよい。局所投与のための医薬組成物および剤形には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体および散剤が含まれうる。常套の医薬用の担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤等が必要であることや望ましいこともあり得る。

10

【0183】

本発明は、1以上の医薬上許容し得る担体と組み合わせて1以上の上記の本発明の化合物を活性成分として含む医薬組成物も包含する。本発明の組成物の製造において、活性成分は典型的には賦形剤と混合され、賦形剤により希釈され、または例えば、カプセル、小袋、紙、またはその他の容器のような形態にてかかる担体に封入される。賦形剤が希釈剤として作用する場合は、それは活性成分の媒体、担体または媒介物質として作用する、固体、半固体、または液体物質であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、小袋、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体としてまたは液体媒体中)、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル、坐薬、滅菌注射可能溶液および滅菌充填散剤の形態であり得る。

20

【0184】

剤形の調製において、活性化合物はその他の成分との混合の前に粉碎されて適当な粒径とされうる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは粉碎して200メッシュ未満の粒径とすればよい。活性化合物が実質的に水溶性の場合、粒径は粉碎によって調整され、例えば、約40メッシュの剤形において実質的に均一な分布が提供される。

30

【0185】

好適な賦形剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。剤形はさらに以下を含んでもよい:滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、およびミネラルオイル;湿潤剤;乳化剤および懸濁剤;保存料、例えば、安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル;甘味料;および香味料。本発明の組成物は当該技術分野において知られた手順の使用により、患者への投与後に活性成分が迅速、持続または遅延放出するように製剤してもよい。

40

【0186】

組成物は単位用量形態にて製剤してもよく、各用量は約5~約100 mg、より通常には約10~約30mgの活性成分を含む。「単位用量形態」という用語は、ヒト対象およびその他の哺乳類のための単一の用量として好適な物理的に分けた単位をいい、各単位は好適な医薬用賦形剤と組み合わせて、所望の治療効果を与えるよう計算されたあらかじめ決定された量の活性物質を含む。

【0187】

50

活性化合物は広範な用量範囲で活性であり得、一般に医薬上有効量にて投与される。しかし、実際に投与する化合物の量は、通常の医師によって、関連する状況、例えば治療すべき症状、選択した投与経路、実際に投与する化合物の種類、個体患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度等にしがたって決定されることを理解されたい。

【0188】

固体組成物、例えば、錠剤の製造のために、活性主成分は医薬用賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均一な混合物を含む固体予備処方組成物に形成される。かかる予備処方組成物が均一であるという場合、活性成分は典型的には、組成物を同等に有効な単位用量形態、例えば、錠剤、丸剤およびカプセルに容易にさらに分割できるように組成物中に均一に分散している。この固体予備処方は次いで、例えば、0.1~ 約 500 mgの本発明の活性成分を含む上記タイプの単位用量形態へとさらに分割される。

10

【0189】

本発明の錠剤または丸剤は被覆されていてもよいし、あるいは、持続性作用の利点を与える剤形を提供するよう配合されてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内側用量および外側用量成分を含んでいてもよく、後者は前者の外被の形態を取る。これら2成分は腸溶性層により分離されていてもよく、かかる層は、胃での崩壊に耐え、内側成分がそのままの状態で十二指腸を通過することを可能にするか、あるいは放出を遅らせることを可能にする。様々な材料をかかる腸溶性層または被覆として使用でき、かかる材料としては、多数の高分子酸および高分子酸とセラック、セチルアルコール、およびセルロースアセテートなどの材料との混合物が挙げられる。

20

【0190】

本発明の化合物および組成物が経口または注射による投与のために導入され得る液体形態としては、水溶液、好適に香味をつけたシロップ、水性または油性懸濁液、および香味をつけた、食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油による乳濁液およびエリキシル剤および類似の医薬用媒体が挙げられる。

【0191】

吸入またはガス注入のための組成物としては、医薬上許容し得る水性または有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液ならびに粉末が挙げられる。液体または固体組成物は上記のような好適な医薬上許容し得る賦形剤を含んでいてもよい。ある態様において、組成物は経口または経鼻呼吸経路により局所または全身作用のために投与される。組成物は不活性ガスの使用により噴霧されてもよい。噴霧される溶液は噴霧装置から直接的に吸ってもよいし、噴霧装置を顔用マスクのテントにつけてもよいし、間欠的陽圧呼吸器によって吸ってもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は経口または経鼻的に剤形を適当な方法で送達する装置から投与してもよい。

30

【0192】

患者に投与する化合物または組成物の量は、投与されるもの、投与目的、例えば予防または治療、患者の状態、投与方法等に依存して変動する。治療用途においては、組成物は、疾患に既に罹患している患者に、疾患およびその合併症の症状を治癒させるか少なくとも部分的に停止させるのに十分な量投与すればよい。有効用量は治療すべき疾患の症状、および例えば、疾患の重篤度、患者の年齢、体重および全体的な症状等の因子に依存してかかりつけ医師の判断により変動する。

40

【0193】

患者に投与される組成物は上記の医薬組成物の形態であってよい。これらの組成物は、常套の滅菌技術によって滅菌してもよいし、無菌ろ過してもよい。水溶液はそのまま使用するように梱包されてもよいし、凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥調製物は無菌水性担体と投与前に混合される。化合物の調製物のpHは典型的には3~11の間であり、より好ましくは5~9であり、もっとも好ましくは7~8である。特定の上記賦形剤、担体または安定剤の使用により、医薬塩が形成されるということが理解されるであろう。

【0194】

本発明の化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法

50

、患者の健康状況および症状、および処方する医師の判断にしたがって変動しうる。医薬組成物における本発明の化合物の割合または濃度は、用量、化学的性質（例えば、疎水性）、および投与経路のような多数の因子によって変動しうる。例えば、本発明の化合物は非経口投与のための化合物を約 0.1 ~ 約 10% w/v 含む生理的緩衝水溶液において提供される。典型的な用量範囲は、約 1 μ g/kg ~ 約 1 g/kg 体重/日である。ある態様において、用量範囲は約 0.01 mg/kg 体重 / 日 ~ 約 100 mg/kg 体重 / 日である。用量はおそらく疾患または障害のタイプおよび進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択した化合物の相対的生物学的有効性、賦形剤の剤形、およびその投与経路といった可変条件に依存するであろう。有効用量はインビトロまたは動物モデル試験系から得た用量応答曲線から外挿することができる。

10

【0195】

本発明の化合物は、あらゆる医薬品を含みうる 1 以上のさらなる活性成分と組み合わせで製剤してもよく、例えば、抗ウイルス薬、抗体、免疫抑制剤、抗炎症剤等が挙げられる。

【0196】

標識化合物およびアッセイ方法

本発明の別の側面は、本発明の標識化合物(放射標識された、蛍光標識された化合物等)に関し、それは放射性イメージングのみならず、インビトロおよびインビボの両方のアッセイにも有用であり得、かかるアッセイは、ヒトを含む組織サンプルにおける酵素の局在決定および定量のため、および、放射標識化合物の結合の阻害によるリガンドの同定のために行われる。したがって、本発明は、かかる放射標識化合物を含む酵素アッセイも包含する。

20

【0197】

本発明はさらに、同位体標識された本発明の化合物を含む。「同位体」または「放射標識された化合物」は、1 以上の原子が、典型的には自然界に見られる(即ち天然の)原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって交換または置換されている本発明の化合物である。本発明の化合物に組み込むことが出来る好適な放射性核種としては、これらに限定されないが、 ^2H (重水素でありDとも記載される)、 ^3H (トリチウムでありTとも記載される)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I および ^{131}I が挙げられる。本発明の放射標識化合物に組み込まれる放射性核種は、放射標識化合物の特定の用途に依存する。例えば、インビトロ受容体標識および競合アッセイのためには、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S を組み込んだ化合物が一般にもっとも有用であろう。放射性イメージング用途には、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が一般にもっとも有用であろう。

30

【0198】

「放射標識された化合物」は少なくとも 1 つの放射性核種を組み込んだ化合物であるということが理解される。ある態様において、放射性核種は ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S および ^{82}Br からなる群から選択される。

【0199】

本発明の他の標識化合物は蛍光標識を含有する。

40

【0200】

放射性同位体を有機化合物に組込むための合成方法は、本発明の化合物に用いることができ、当該技術分野において周知である。

【0201】

本発明の標識化合物(放射性標識した化合物、蛍光標識した化合物等)は、化合物を同定する/評価するためにスクリーニングアッセイにおいて使用できる。例えば、標識される新規に合成または同定した化合物(即ち、試験化合物)は、11 HSD1 または MR と接触させる場合に、該標識を追跡することからその濃度変化をモニターすることによって、11 HSD1 または MR に結合するその能力について評価できる。別の例については、試験化合物

50

(標識された)は、11 HSD1またはMR(即ち、標準化合物)と結合することが知られている別の化合物の結合を減少させるその能力について評価され得る。従って、11 HSD1またはMRとの結合に対して標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関する。逆に、いくつかの他のスクリーニングアッセイにおいて、標準化合物は標識され、試験化合物は標識されない。従って、標識した標準化合物の濃度は、標準化合物と試験化合物との競合を評価するためにモニターされ、該試験化合物の相対結合親和性が確認される。

【0202】

キット

本発明はまた、例えば、11 HSD1-またはMR関連疾患または障害、肥満、糖尿病およびその他の本明細書にて言及する疾患の治療または予防に有用な医薬キットも包含し、かかるキットは、治療上有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を含んでいる1以上の容器を含む。かかるキットはさらに、所望により、1以上の様々な常套の医薬キット成分、例えば、1以上の医薬上許容し得る担体を含む容器、追加的な容器等を含んでいてもよく、これは当業者には明らかであろう。折込み物としてまたはラベルとしても、投与される成分の量、投与のための説明および/または成分の混合のための説明を示す説明書もまた、キットに含めることが出来る。

10

【0203】

本発明を、特定の実施例によりさらに詳細に記載する。以下の実施例は、例示の目的で記載されたものであり、決して本発明を限定する意図はない。当業者であれば本質的に同じ結果をもたらすよう変化または改変できる様々な必須でないパラメーターを容易に認識するであろう。実施例の化合物は、本発明で提供した1以上のアッセイに従って11 HSD1および/またはMRの阻害剤を見出した。

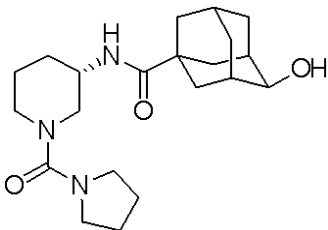
20

【0204】

実施例

実施例 1

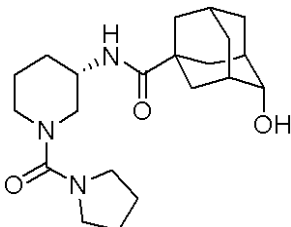
【化36】



30

【0205】

【化37】



40

【0206】

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

ステップ1: tert-ブチル (3S)-3-[[4-オキソ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

塩化オキサリル(233 μL, 0.00275 mol)を、室温で塩化メチレン(10 mL)中の4-オキソアダマンタン-1-カルボン酸(97.08 mg, 0.0004998 mol)に、次いで2滴のDMFに加えた。室温で2時間混合物を攪拌した後、該揮発物を減圧下でエバポレートした。該残渣を、トルエンで2回共沸蒸発させて、得られた残渣を、DCM(10 mL)に溶解した。該溶液に、tert-

50

ブチル (3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (100.1 mg、0.0004998 mol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL、0.0010 mol) を加えた。1時間室温で攪拌後に、該反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水、1N HCl および塩水で洗浄した。該有機相を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、所望の生成物を得た。LCMS: (M- t-Bu+H)⁺=321.2.

【0207】

ステップ2: tert-ブチル (3S)-3-{(4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

テトラヒドロフラン (0.50 mL) 中の 1.0 M L-selectride (登録商標) を、テトラヒドロフラン (1.0 mL、0.012 mol) の tert-ブチル (3S)-3-{(4-オキソ-1-アダマンチル)カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート (75 mg、0.00020 mol) 溶液に -78 °C で添加した。該混合物を -78 °C で 30 分間攪拌し、次いで氷冷水で停止させた。混合物を酢酸エチル (3 x 2 mL) で抽出した。併せた有機相を塩水 (2 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。該残渣を Combiflash により精製して、酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出して、所望の生成物を得た。LCMS: (M- t-Bu+H)⁺=323.2.

10

【0208】

ステップ3: 4-ヒドロキシ-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド ハイドロクロライド

tert-ブチル (3S)-3-{(4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート (75 mg、0.00020 mol) を、4.0 M の塩化水素の 1,4-ジオキサン (0.30 mL) 溶液を用いて 30 分間室温で処理した。揮発物を蒸発させ、該残渣を減圧下で乾燥させ、所望の生成物を得て、これをさらなる精製なしに次のステップで使用した。LCMS: (M+H)⁺=315.4.

20

【0209】

ステップ4: 4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

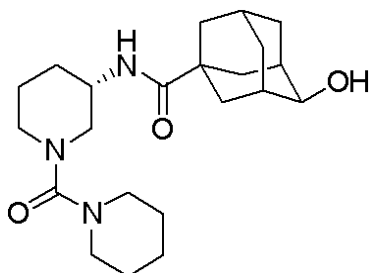
アセトニトリル (0.75 mL、0.014 mol) 中の 4-ヒドロキシ-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド (13.9 mg、0.0000500 mol)、1-ピロリジン塩化カルボニル (10.0 mg、0.0000750 mol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (19.4 mg、0.000150 mol) 混合物を室温で 1 時間攪拌した。該混合物を、TFA で pH=2.0 に調整して、メタノール (1.0 mL) で希釈した。得られる溶液を分取 HPLC によって精製し、所望のエクアトリアル (equatorial) およびアキシアル (axial) 水素ジアステレオアイソマー産物の両方を得た。LCMS: (M+H)⁺=376.2.

30

【0210】

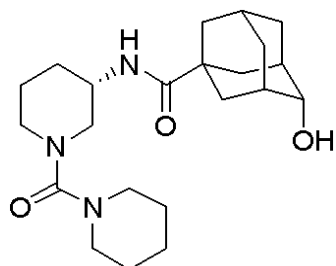
実施例2

【化38】



40

【化 3 9】



【 0 2 1 1】

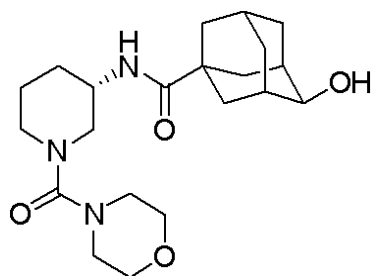
4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド 10

この化合物を、実施例1、ステップ1-4の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=390.3.

【 0 2 1 2】

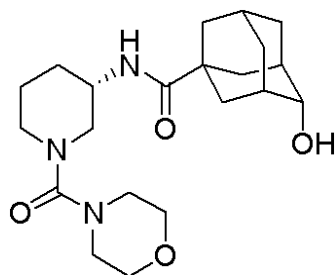
実施例3

【化 4 0】



20

【化 4 1】



30

【 0 2 1 3】

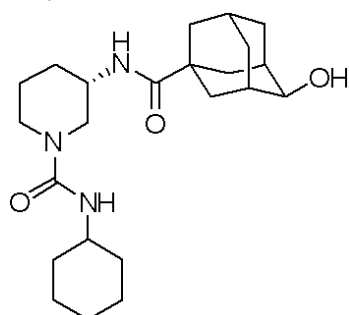
4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(モルフォリン-4-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例1、ステップ1-4の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=392.3.

【 0 2 1 4】

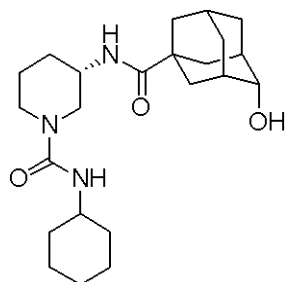
実施例4

【化 4 2】



40

【化 4 3】



【 0 2 1 5】

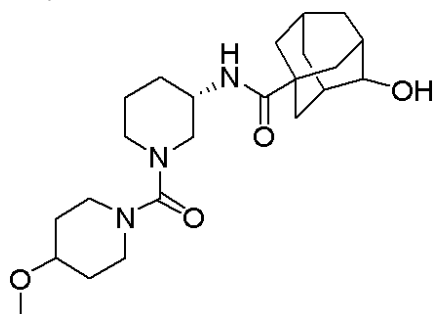
(3S)-N-シクロヘキシル-3-[[(4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例1、ステップ1-4の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=404.2.

【 0 2 1 6】

実施例5

【化 4 4】



【 0 2 1 7】

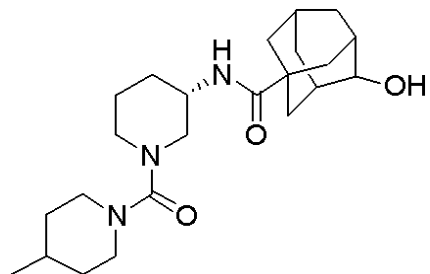
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-メトキシピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例1、ステップ1-4の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=420.2.

【 0 2 1 8】

実施例6

【化 4 5】



【 0 2 1 9】

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例1、ステップ1-4の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=404.2.

【 0 2 2 0】

実施例7

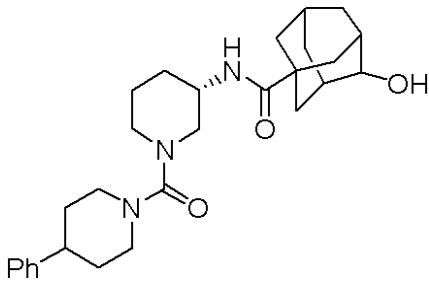
10

20

30

40

【化46】



【0221】

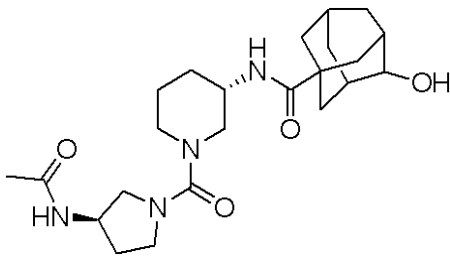
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例1、ステップ1-4の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=466.2.

【0222】

実施例8

【化47】



【0223】

N-((3S)-1-(((3R)-3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

ステップ 1. 4-ニトロフェニル(3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド (150 mg、0.00054 mol、実施例1、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法によって調製した)を、塩化メチレン(3.8 mL、0.060 mol)およびトリエチルアミン(0.15 mL、0.0011 mol)に溶解した。この溶液に、p-ニトロフェニル クロロギ酸エステル(132 mg、0.000654 mol)を添加した。室温で4時間攪拌した後、該反応混合物を、0.1 N HClで2回洗浄して、併せた水層をDCMで抽出した。併せた有機物を、MgSO₄で乾燥させて、濾過し、該揮発物を真空で除去し、黄色固体として所望の生成物(691mg)を得た。1H NMRスペクトル LCMS: (M+H)⁺=454.1/456.1。生成物をさらなる精製なしに次のステップで使用した。

【0224】

ステップ 2. N-((3S)-1-(((3R)-3-(アセチルアミノ)ピロリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

4-ニトロフェニル(3S)-3-[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート (15 mg、0.000034 mol)のテトラヒドロフラン (0.5 mL、0.006 mol)溶液に、N-[(3R)-ピロリジン-3-イル]アセトアミド (8.7 mg、0.000068 mol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(18 uL、0.00010 mol)を加えた。反応混合物を室温にて2時間攪拌後、粗混合物を、分取LCMSによるクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。LCMS: (M+H)⁺=433.2.

【0225】

実施例9

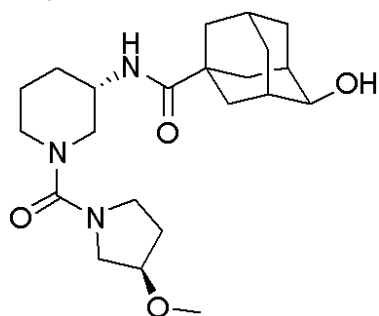
10

20

30

40

【化 4 8】



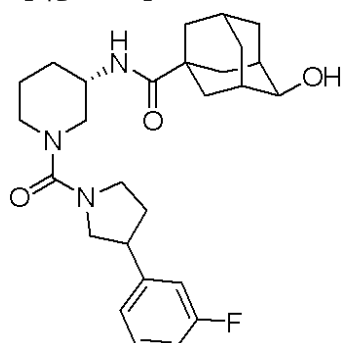
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド 10

この化合物を、実施例8、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=406.1.

【 0 2 2 6】

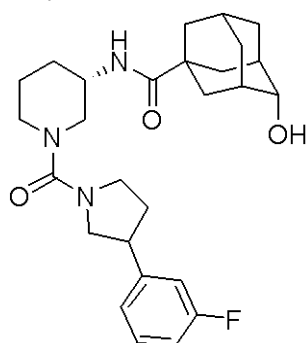
実施例10

【化 4 9】



20

【化 5 0】



30

N-((3S)-1-{{3-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロシアダマンタン-1-カルボキサミド

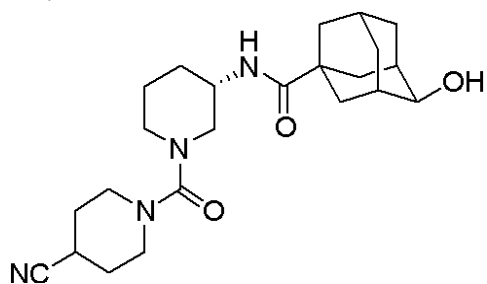
この化合物を、実施例8、ステップ1-2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=470.2.

40

【 0 2 2 7】

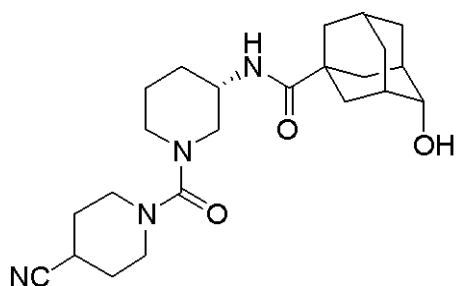
実施例11

【化 5 1】



10

【化 5 2】



20

【 0 2 2 8】

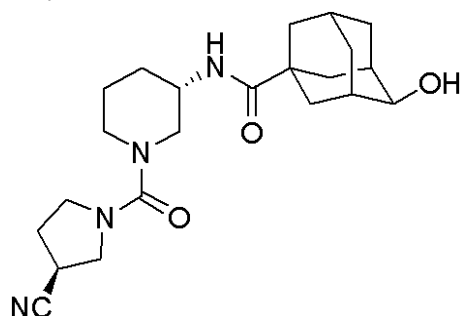
N-((3S)-1-((4-シアノピペリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例8、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=415.3.

【 0 2 2 9】

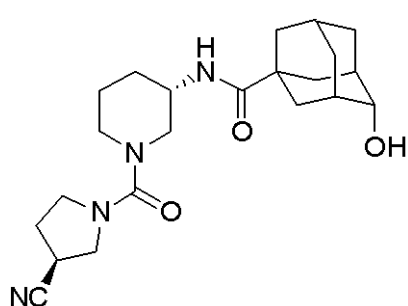
実施例12

【化 5 3】



30

【化 5 4】



40

【 0 2 3 0】

N-((3S)-1-((3R)-3-シアノピロリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

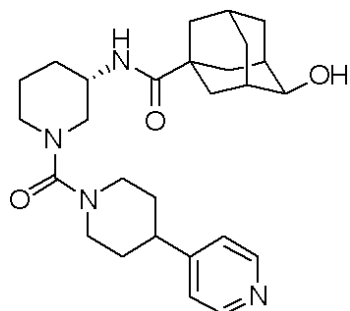
この化合物を、実施例8、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=401.3.

【 0 2 3 1】

50

実施例13

【化55】



10

【0232】

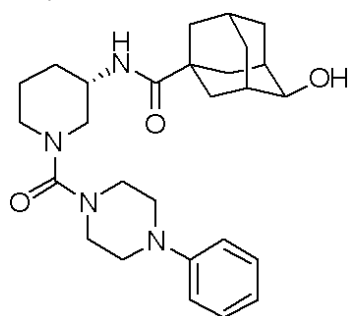
4-ヒドロキシ-N-{(3S)-1-[(4-ピリジン-4-イルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例8、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=467.3.

【0233】

実施例14

【化56】



20

4-ヒドロキシ-N-{(3S)-1-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド

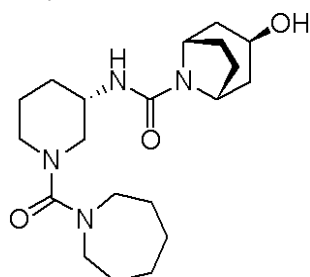
この化合物を、実施例8、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=467.3.

30

【0234】

実施例15

【化57】



40

(3-エンド)-N-[(3S)-1-(アゼパン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

【0235】

ステップ 1: tert-ブチル(3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

Boc-ノルトロピノン(390 mg、0.0017 mol)を、テトラヒドロフラン(11 mL、0.13 mol)に溶解し、-69 (内部温度)に冷却した。この溶液に、1.0 Mの水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液(5.1 mL)を、該温度を-64 以下に維持しながら15分間にわたって

50

滴加した。この温度で3時間攪拌した後、反応を水で停止した。該反応混合物を、-30 に昇温させ、沸騰が止まるまで水を添加した。次いで、該反応混合物を水およびEtOAcで希釈し、周囲温度に昇温させた。酒石酸カリウムナトリウム(1 M)を添加し、透明なゲルを分解した。分離後に、該有機層を酒石酸カリウムナトリウム(1 M)、水および塩水で洗浄した。あつめた有機層を乾燥させて(Na_2SO_4)、濾過し、該揮発物を除去し、所望のアキシャルのアルコール生成物を白色固体として得た。LCMS(M+Na)⁺=250.2.

【0236】

ステップ 2: (3-エンド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール ハイドロクロライド tert-ブチル(3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(195 mg、0.000858 mol)を、室温で16時間ジオキサン中の4M HCl (10 mL)を用いて処理した。真空下に揮発物を除去した後、所望のHCl塩を単離し、次のステップに直接使用した。LCMS(M+H)⁺=128.2.

10

【0237】

ステップ 3: tert-ブチル (3S)-3-{(4-ニトロフェノキシ)カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

p-ニトロフェニル クロロホルメート(5.284 g、0.02621 mol)およびトリエチルアミン(5.22 mL、0.0374 mol)の塩化メチレン(75.00 mL、1.170 mol)混合物に、0 でtert-ブチル (3S)-3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(5.00 g、0.0250 mol)の塩化メチレン(25.00 mL、0.3900 mol)溶液を添加した。1時間室温で攪拌した後、該反応混合物を塩化メチレンで希釈し、1 N NaOHおよび塩水で洗浄し、該揮発物を真空で除去し、所望の生成物を得た。該粗製残渣を、次のステップにさらなる精製なしに直接使用した。LCMS (M+Na)⁺=388.2.

20

【0238】

ステップ 4: tert-ブチル (3S)-3-{(3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]okt-8-イル}カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

アセトニトリル(100.0 mL、1.915 mol)中のtert-ブチル(3S)-3-{(4-ニトロフェノキシ)カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート(4.91 g、0.0134 mol)および(3-エンド)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オール ハイドロクロライド(2.00 g、0.0122 mol)の混合物に、トリエチルアミン(5.11 mL、0.0367 mol)を添加した。室温で16時間攪拌した後、該反応混合物を塩化メチレンで希釈し、1 N NaOH、塩水で洗浄し、乾燥させ、真空で濃縮した。該残渣をシリカゲルで精製し、0~100% EtOAcのヘキサン溶液、次いで0~10% MeOHの塩化メチレン溶液を用いて溶出し、所望の生成物を得る。LCMS(M+H)⁺=354.3.

30

【0239】

ステップ 5: (3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド ハイドロクロライド

tert-ブチル (3S)-3-{(3-エンド)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]okt-8-イル}カルボニル}アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート(4.00 g、0.0113 mol)のMeOH (10 mL)溶液に、ジオキサン中の4 M HCl (40 mL)を添加した。該反応混合物を、室温で16時間攪拌した。該揮発物を、真空で除去し、粗製固体を次のステップに直接使用した。LCMS(M+H)⁺=254.3.

40

【0240】

ステップ 6: (3-エンド)-N-[(3S)-1-(アゼパン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

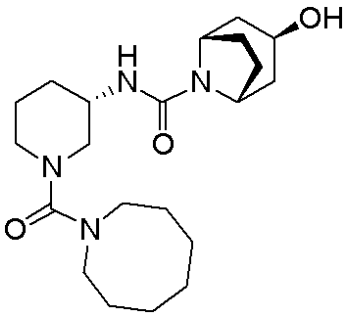
アセトニトリル(0.50 mL、0.0096 mol)中のp-ニトロフェニル クロロホルメート(0.0230 g、0.000114 mol)およびトリエチルアミン(0.0361 mL、0.000259 mol)混合物に、(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド ハイドロクロライド(0.030 g、0.00010 mol)を添加した。1時間室温で攪拌した後、1H-ヘキサヒドロ-アゼピン(0.0233 mL、0.000207 mol)を添加し、該反応混合物を100 で加熱し、16時間攪拌した。該反応混合物を、周囲温度に冷却し、水で希釈した。該粗生成物を、分取HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。LCMS(M+H)⁺=379.3.

50

【 0 2 4 1 】

実施例16

【 化 5 8 】



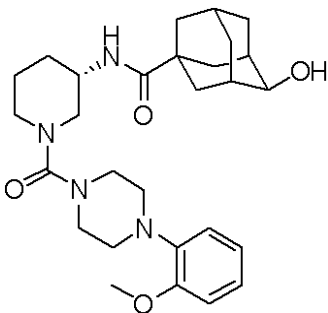
(3-エンド)-N-[(3S)-1-(アゾカン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

この化合物を、実施例15、ステップ1-6の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=393.3.

【 0 2 4 2 】

実施例17

【 化 5 9 】



4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

【 0 2 4 3 】

ステップ 1: 4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

N,N-カルボニルジイミダゾール(0.38 g、0.0024 mol)のテトラヒドロフラン(4.0 mL、0.049 mol)懸濁液に、4-ヒドロキシ-N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド(0.60 g、0.0022 mol、実施例1のステップ3における生成物として調製した)を添加し、得られる混合物を、2時間室温で攪拌した。真空で揮発物を除去した後、結果として得られる残渣を、ジクロロメタンに溶解し、水(2 x 10mL)で洗浄した。該有機層を、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、所望の生成物を得た。

【 0 2 4 4 】

ステップ 2: 1-(((3S)-3-{{[(4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル}カルボニル]-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウム ヨウ化物

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(1H-イミダゾール-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド(2.2 mmol、0.0022 mol)のアセトニトリル(5.0 mL、0.096 mol)溶液に、ヨウ化メチル(550 uL、0.0088 mol)を添加した。該混合物を、室温で16時間攪拌した。該溶媒を、真空下で除去し、カルバモイル イミダゾリウム塩を得て、これをさらなる精製なしに次のステップに使用した。

【 0 2 4 5 】

ステップ 3: 4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

1-(((3S)-3-{{[(4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル}カルボニル]-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウム ヨウ化物(22.0 mg、0.0000428 mol)の

10

20

30

40

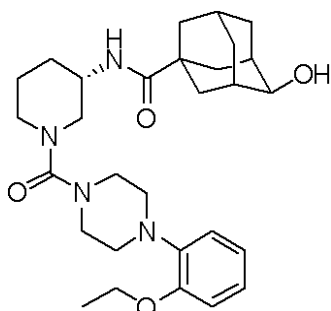
50

アセトニトリル(0.5 mL、0.01 mol)溶液に、1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン(8.2 mg、0.000043 mol)およびトリエチルアミン(12 μ L、0.000086 mol)を添加した。該反応混合物を、室温で16時間攪拌した。粗混合物を、分取-LCMSによって精製し、所望の生成物を得た。LCMS: (M+H)⁺=497.3.

【0246】

実施例18

【化60】



10

N-((3S)-1-([4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

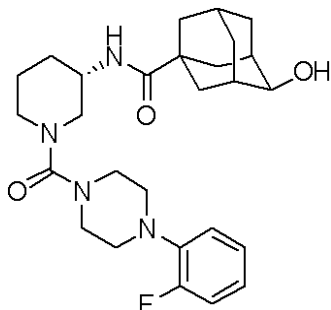
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=511.3.

【0247】

20

実施例19

【化61】



30

【0248】

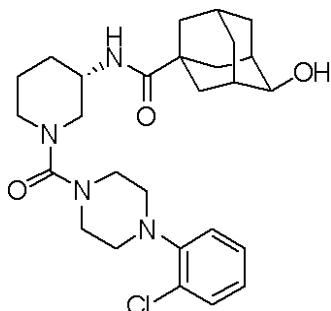
N-((3S)-1-([4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=485.3.

【0249】

実施例20

【化62】



40

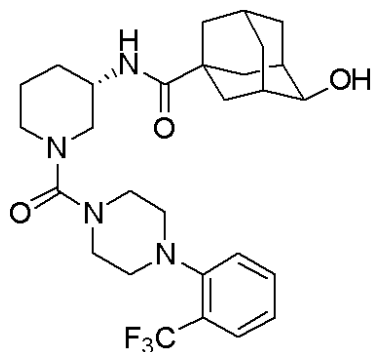
N-((3S)-1-([4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=501.3/ 503.3.

50

【 0 2 5 0 】

実施例21



10

【 0 2 5 1 】

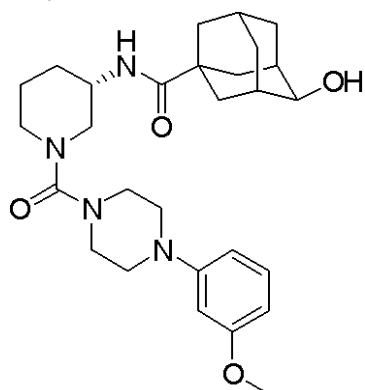
4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-({4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=535.3.

【 0 2 5 2 】

実施例22

【化63】



20

【 0 2 5 3 】

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

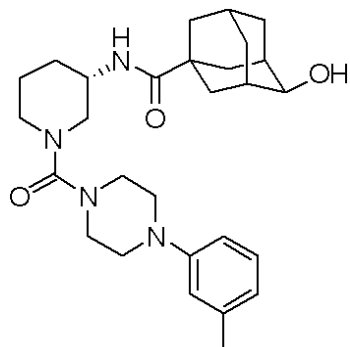
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=497.3.

30

【 0 2 5 4 】

実施例23

【化64】



40

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

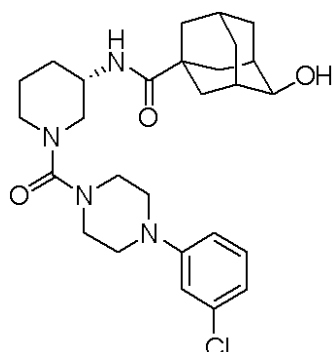
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=481.4.

50

【 0 2 5 5 】

実施例24

【化65】



10

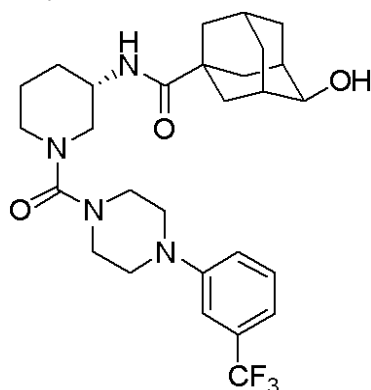
N-((3S)-1-([4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=501.3/503.3.

【 0 2 5 6 】

実施例25

【化66】



20

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-([4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

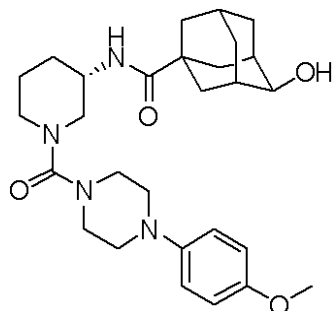
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=535.3.

30

【 0 2 5 7 】

実施例26

【化67】



40

【 0 2 5 8 】

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-([4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

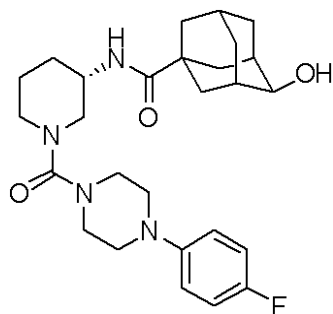
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=497.3.

50

【 0 2 5 9 】

実施例27

【 化 6 8 】



10

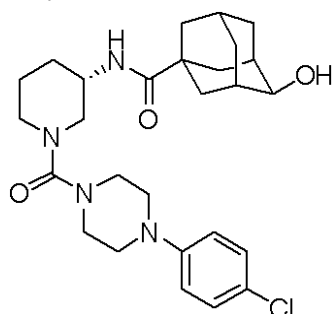
N-((3S)-1-([4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=485.3.

【 0 2 6 0 】

実施例28

【 化 6 9 】



20

【 0 2 6 1 】

N-((3S)-1-([4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

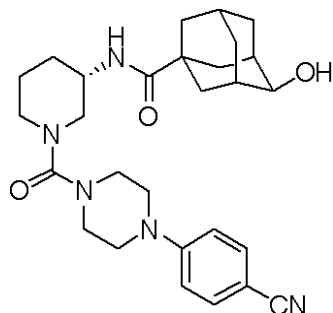
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=501.3/503.3.

30

【 0 2 6 2 】

実施例29

【 化 7 0 】



40

N-((3S)-1-([4-(4-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

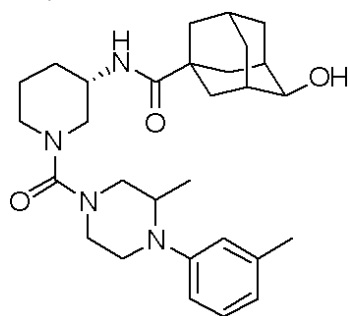
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=492.3.

【 0 2 6 3 】

実施例30

50

【化 7 1】



10

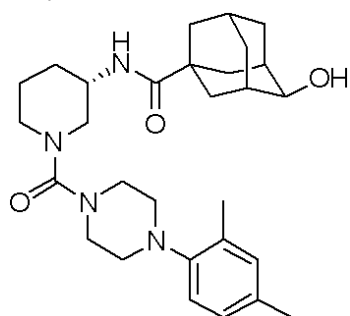
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{[3-メチル-4-(3-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=495.3.

【 0 2 6 4】

実施例31

【化 7 2】



20

N-((3S)-1-{[4-(2,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

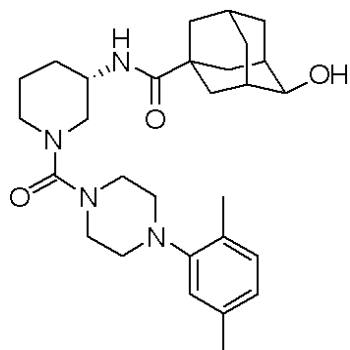
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=495.3.

30

【 0 2 6 5】

実施例32

【化 7 3】



40

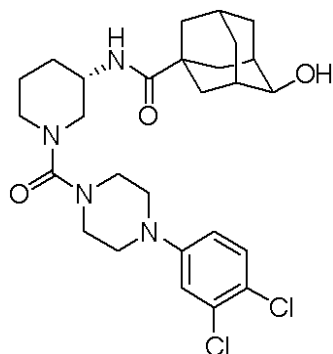
N-((3S)-1-{[4-(2,5-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=495.3.

【 0 2 6 6】

実施例33

【化74】



10

【0267】

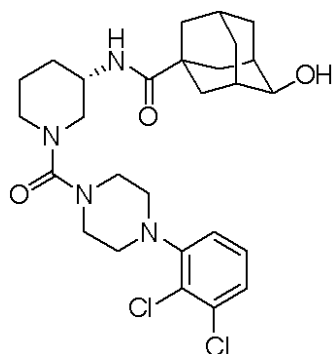
N-((3S)-1-([4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=535.2/ 537.2.

【0268】

実施例34

【化75】



20

N-((3S)-1-([4-(2,4-ジメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

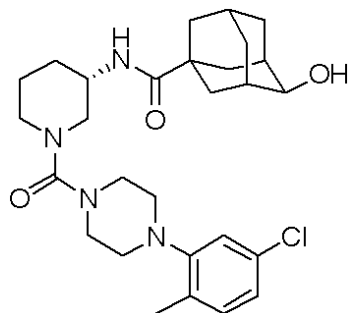
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=535.2/ 537.2.

30

【0269】

実施例35

【化76】



40

N-((3S)-1-([4-(5-クロロ-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

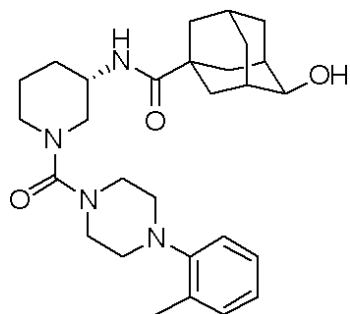
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=515.3/ 517.3.

【0270】

実施例36

50

【化 7 7】



10

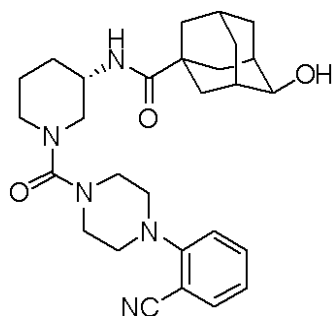
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{[4-(2-メチルフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=481.3.

【 0 2 7 1】

実施例37

【化 7 8】



20

N-((3S)-1-{[4-(2-シアノフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロシアダマンタン-1-カルボキサミド

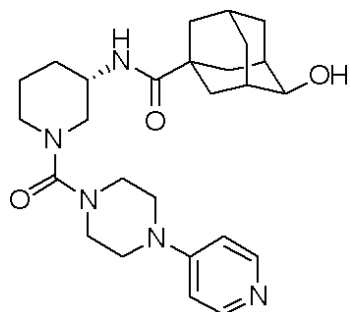
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=492.3.

30

【 0 2 7 2】

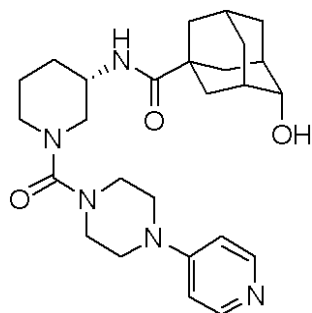
実施例38

【化 7 9】



40

【化 8 0】



50

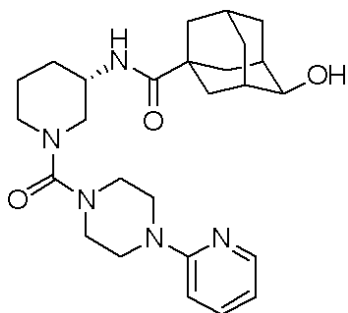
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-ピリジン-4-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=468.3.

【0273】

実施例39

【化81】



10

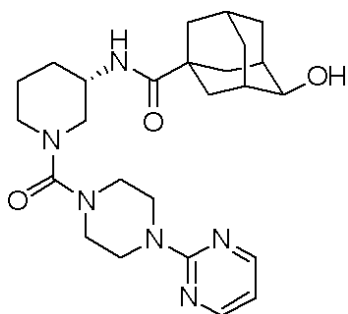
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=468.3.

【0274】

実施例40

【化82】



30

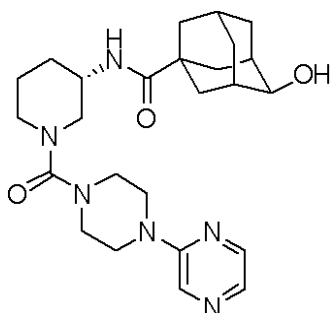
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-ピリミジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=469.3.

【0275】

実施例41

【化83】



40

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-ピラジン-2-イルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン

50

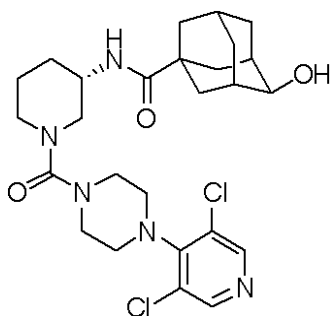
ン-3-イル}アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=469.3.

【0276】

実施例42

【化84】



10

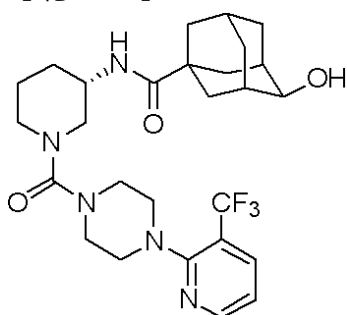
N-((3S)-1-((4-(3,5-ジクロロピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=536.2/ 538.2.

【0277】

実施例43

【化85】



30

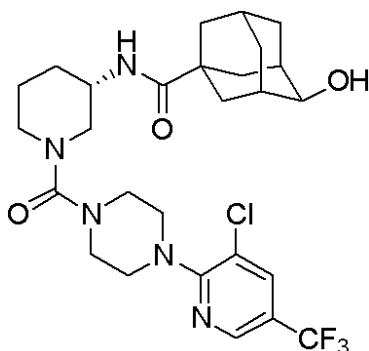
4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-((4-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=536.3.

【0278】

実施例44

【化86】



40

N-[(3S)-1-((4-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル]-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

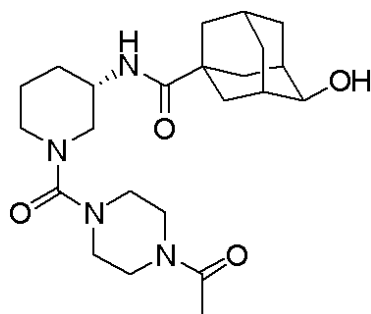
50

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=570.2/ 572.2.

【0279】

実施例45

【化87】



10

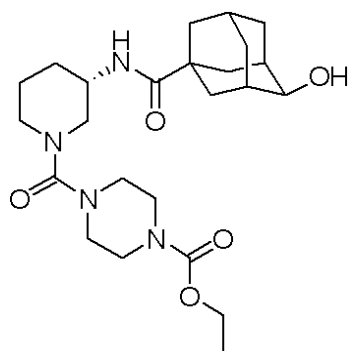
N-((3S)-1-[(4-acetyl-piperazin-1-yl)carbonyl]piperidin-3-yl)-4-hydroxyadamantan-1-carboxamide

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=433.3.

【0280】

実施例46

【化88】



20

30

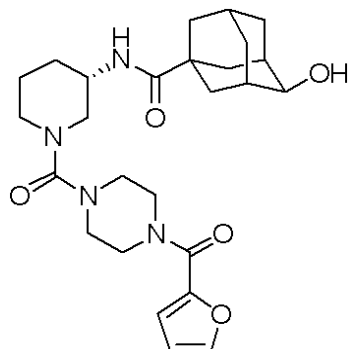
エチル 4-(((3S)-3-((4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル)アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=463.3.

【0281】

実施例47

【化89】



40

N-((3S)-1-([4-(2-furyl)piperazin-1-yl]carbonyl)piperidin-3-yl)-4-hydroxyadamantan-1-carboxamide

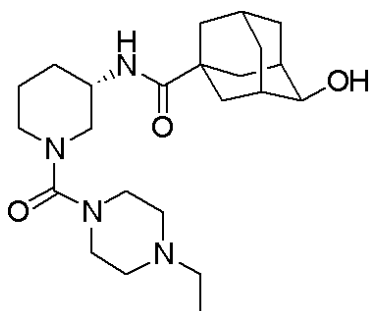
50

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=485.3.

【0282】

実施例48

【化90】



10

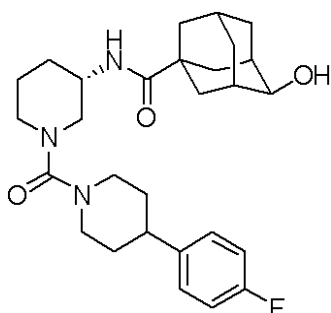
N-((3S)-1-[(4-ethylpiperidin-1-yl)carbonyl]piperidin-3-yl)-4-hydroxyadamantan-1-carboxamide

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=419.3.

【0283】

実施例49

【化91】



20

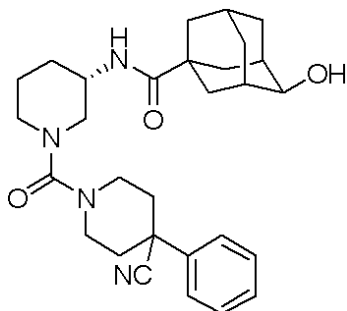
N-((3S)-1-[[4-(4-fluorophenyl)piperidin-1-yl]carbonyl]piperidin-3-yl)-4-hydroxyadamantan-1-carboxamide

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=484.3.

【0284】

実施例50

【化92】



40

N-((3S)-1-[(4-cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)carbonyl]piperidin-3-yl)-4-hydroxyadamantan-1-carboxamide

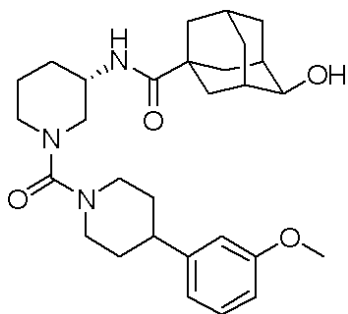
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=491.3.

50

【 0 2 8 5 】

実施例51

【 化 9 3 】



10

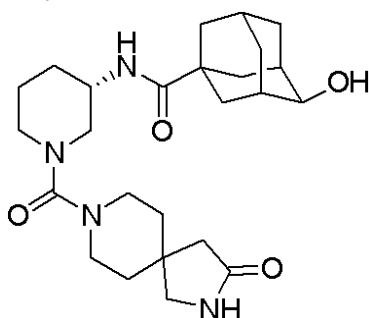
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{[4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-1-イル]カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=496.3.

【 0 2 8 6 】

実施例52

【 化 9 4 】



20

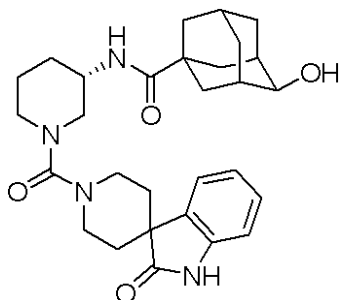
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-((3-オキソ-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デス-8-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=459.3.

【 0 2 8 7 】

実施例53

【 化 9 5 】



40

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-((2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1'H-スピロ-[インドール-3,4'-ピペリジン]-1'-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

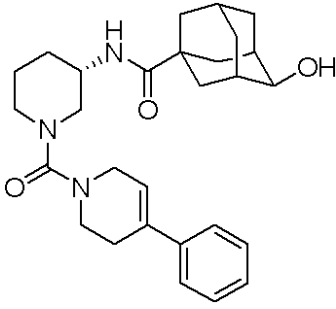
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=507.3.

【 0 2 8 8 】

実施例54

50

【化96】



10

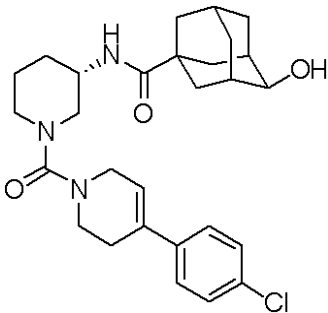
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=464.3.

【0289】

実施例55

【化97】



20

N-((3S)-1-[[4-(4-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

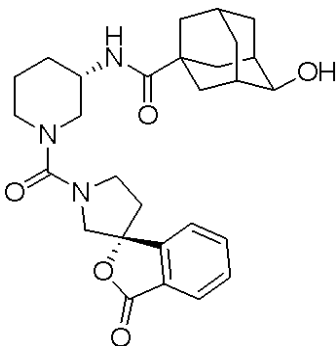
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=498.3/ 500.3.

30

【0290】

実施例56

【化98】



40

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[[[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=495.3. (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸-3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オンの合成(ステップ3で使用した)を下記のとおり示した。

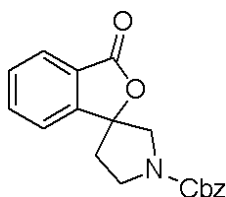
【0291】

50

(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸-3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オンの合成:

ステップ1. ベンジル 3-オキソ-1'H,3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'カルボキシレート

【化99】



10

【0292】

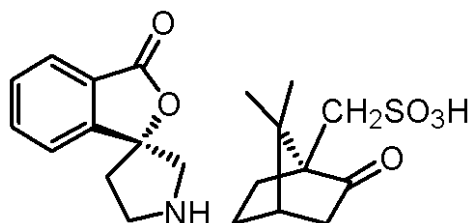
-60 でメチル-2-ヨードベンゾエート(8.8 mL、0.060 mol)のTHF(300 mL)溶液に、イソプロピルマグネシウムブロミドのTHF(1.0 M、66.0 mL)溶液をゆっくりと添加し、該混合物を-50 以下で1時間攪拌した。ベンジル-3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(11.0 g、0.05 mol)のTHF(20.0 mL)溶液を、上記混合物に添加し、該反応混合物を-20 以下で2時間攪拌した。該反応を飽和NH₄Cl水溶液の添加によって停止させて、得られる混合物を数回酢酸エチルで抽出した。併せた抽出物を、水および塩水で洗浄して、乾燥させて、真空濃縮した。該生成物を、ヘキサン/酢酸エチルにて溶出するCombiFlashにより精製した。

20

【0293】

ステップ2. (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸-3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

【化100】



30

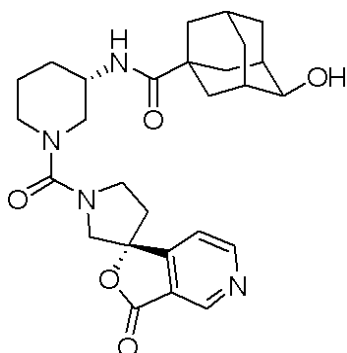
炭素(10%、0.5 g)上のパラジウムを、ベンジル 3-オキソ-1'H,3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'カルボキシレート(5.0 g、15.5 mmol)のメタノール(100 mL)溶液に添加し、該混合物を水素バルーン下で4時間攪拌した。該揮発物を、減圧下に除去して、乾燥させ、該残渣をアセトニトリル(200 mL)に溶解させた。該溶液を50 に加熱して、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸(3.6 g、15.5 mmol)のアセトニトリル(20 mL)溶液をゆっくり添加した。形成した該結晶固体を、濾過し、乾燥させて、所望の生成物を得た。LC-MS:190.1 (M+H)⁺。

【0294】

実施例57

【化101】

40



【0295】

50

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ-[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]カルボニル}ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

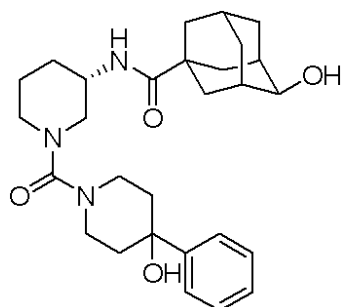
この化合物を、実施例56の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺=495.3.

【0296】

実施例58

【化102】



10

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

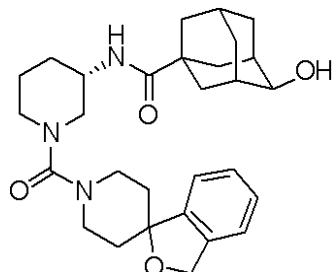
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=482.3.

20

【0297】

実施例59

【化103】



30

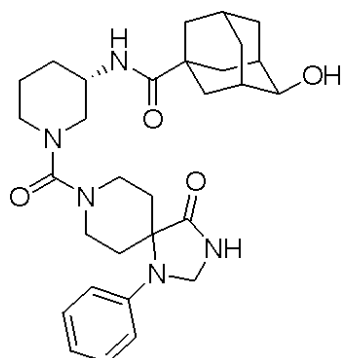
4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(1'H,3H-スピロ-3-アミノピペリジン[2-ベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=494.3.

【0298】

実施例60

【化104】



40

50

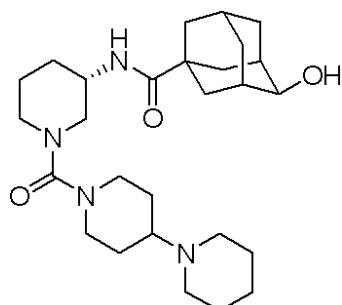
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-[4-オキソ-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ-[4.5]デス-8-イル)カルボニル]ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=536.3

【0299】

実施例61

【化105】



10

N-[(3S)-1-(1,4'-ビペリジン-1'-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

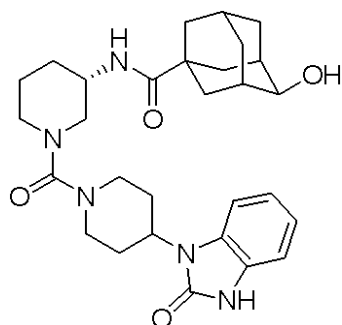
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=473.3.

20

【0300】

実施例62

【化106】



30

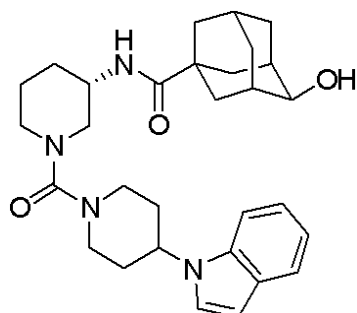
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-([4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=522.3.

【0301】

実施例63

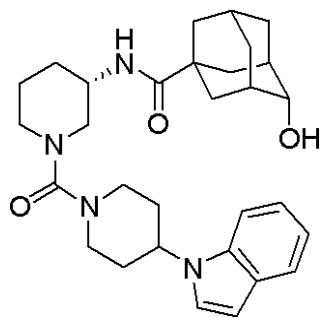
【化107】



40

【0302】

【化108】



10

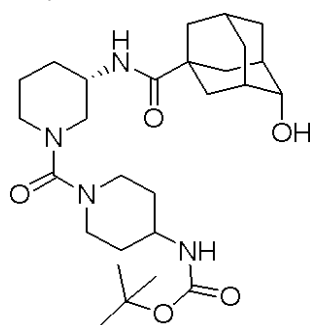
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-([4-(1H-インドール-1-イル)ピペリジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=505.3.

【0303】

実施例64

【化109】



20

tert-ブチル {1-(((3S)-3-([4-(4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ)ピペリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-4-イル}カルバメート

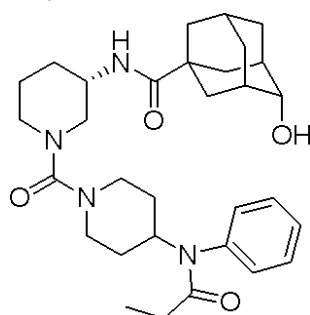
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=505.3.

30

【0304】

実施例65

【化110】



40

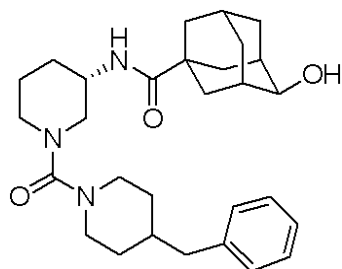
4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-([4-[フェニル(プロピオニル)アミノ]ピペリジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=537.4.

【0305】

実施例66

【化 1 1 1】



【 0 3 0 6】

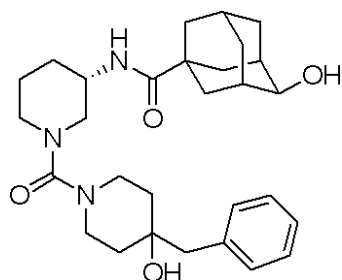
N-((3S)-1-((4-benzylpiperidin-1-yl)carbonyl)piperidin-3-yl)-4-hydroxyadamantan-1-carboxamide 10

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=480.3.

【 0 3 0 7】

実施例67

【化 1 1 2】



20

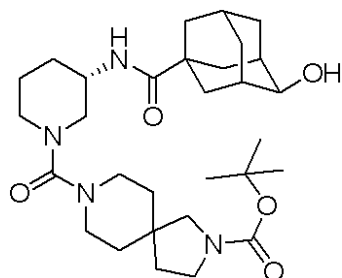
N-((3S)-1-((4-benzyl-4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl)piperidin-3-yl)-4-hydroxyadamantan-1-carboxamide

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=496.3.

【 0 3 0 8】

実施例68

【化 1 1 3】



40

【 0 3 0 9】

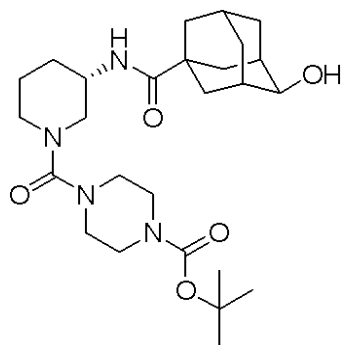
tert-ブチル 8-(((3S)-3-(((4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-イル)カルボニル]-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デカン-2-カルボキシレート

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=545.4.

【 0 3 1 0】

実施例69

【化 1 1 4】



10

【 0 3 1 1】

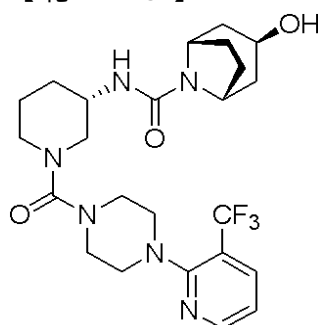
tert-ブチル 4-(((3S)-3-((4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル)アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=491.3.

【 0 3 1 2】

実施例70

【化 1 1 5】



20

(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-(((3S)-1-((4S,8S)-4-hydroxyadamantan-1-carbonyl)pyrrolidine-1-yl)carbamoyl)adamantan-8-carboxamide

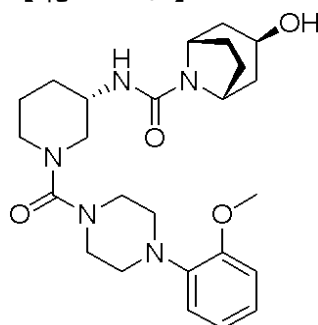
30

この化合物を、実施例15、ステップ1-6の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=511.2.

【 0 3 1 3】

実施例71

【化 1 1 6】



40

(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-(((3S)-1-((4S,8S)-4-hydroxyadamantan-1-carbonyl)pyrrolidine-1-yl)carbamoyl)adamantan-8-carboxamide

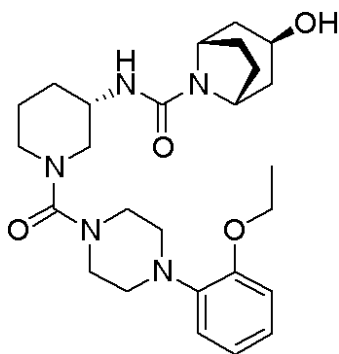
この化合物を、実施例15、ステップ1-6の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=472.3.

【 0 3 1 4】

50

実施例72

【化117】



10

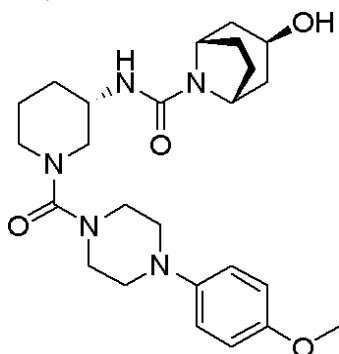
(3-エンド)-N-((3S)-1-{{4-(2-エトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

この化合物を、実施例15、ステップ1-6の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=486.3.

【0315】

実施例73

【化118】



20

(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

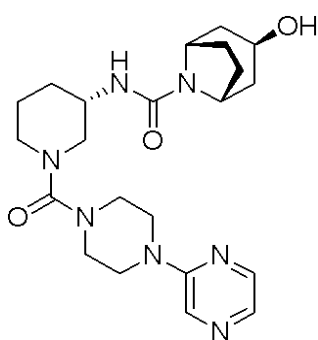
30

この化合物を、実施例15、ステップ1-6の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=472.3.

【0316】

実施例74

【化119】



40

(3-エンド)-3-ヒドロキシ-N-((3S)-1-{{4-(ピラジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}カルボニル}ピペリジン-3-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド

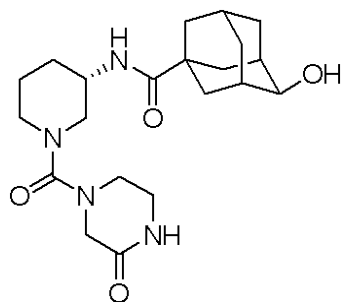
この化合物を、実施例15、ステップ1-6の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=444.3.

50

【 0 3 1 7 】

実施例75

【 化 1 2 0 】



10

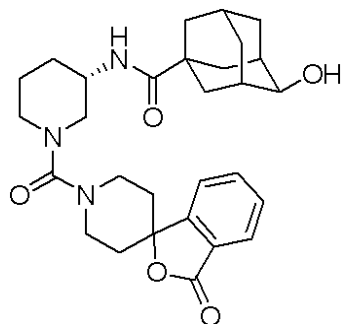
4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-((3-オキソピペラジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=405.3.

【 0 3 1 8 】

実施例76

【 化 1 2 1 】



20

4-ヒドロキシ-N-((3S)-1-((3-オキソ-1'H,3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

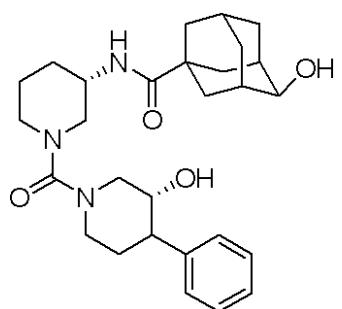
30

この化合物を、実施例56の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=508.3.

【 0 3 1 9 】

実施例77

【 化 1 2 2 】



40

【 0 3 2 0 】

4-ヒドロキシ-N-(((3S)-1-(((3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド

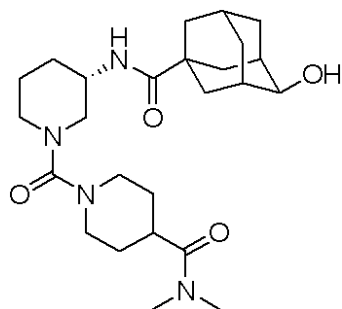
この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=482.3.

【 0 3 2 1 】

50

実施例78

【化123】



10

【0322】

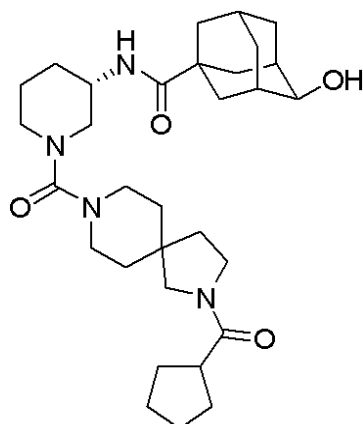
1-(((3S)-3-((4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル)アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=461.3.

【0323】

実施例79

【化124】



20

30

N-(((3S)-1-((2-(シクロペンチルカルボニル)-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デス-8-イル)カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

ステップ 1. N-(((3S)-1-(2,8-ジアザスピロ-[4.5]デス-8-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ハイドロクロライド

ジオキサソ(1 mL)中の 4.0 M HClを、tert-ブチル 8-(((3S)-3-((4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル)アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デカン-2-カルボキシレート(20 mg、0.00004 mol、この化合物は、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した)に添加した。該反応混合物を、室温にて2時間攪拌した。該揮発物を真空で除去し、所望の生成物を得、これを、次のステップに直接使用した。

40

【0324】

ステップ 2. N-(((3S)-1-((2-(シクロペンチルカルボニル)-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デス-8-イル)カルボニル}ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

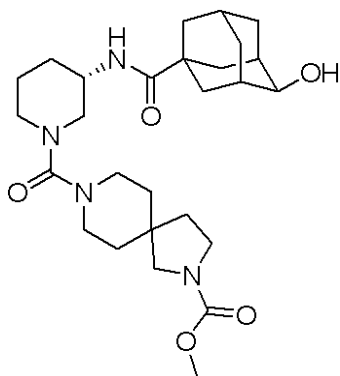
塩化シクロペンタンカルボニル(5.0 uL、0.000042 mol)を、N-(((3S)-1-(2,8-ジアザスピロ-[4.5]デス-8-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド ハイドロクロライド(10 mg、0.00002 mol)およびアセトニトリル(0.5 mL、0.01 mol)中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(11 uL、0.000062 mol)に添加した。該粗反応混合物を、分取LCMSにより精製して、所望の生成物を得た。LCMS: (M+H)⁺=541.4.

【0325】

実施例80

50

【化 1 2 5】



10

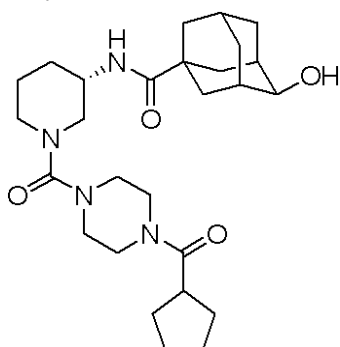
メチル 8-(((3S)-3-((4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル)アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]-2,8-ジアザスピロ-[4.5]デカン-2-カルボキシレート

この化合物を、実施例79、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=503.3.

【 0 3 2 6】

実施例81

【化 1 2 6】



20

N-(((3S)-1-((4-(シクロペンチルカルボニル)ピペラジン-1-イル)カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

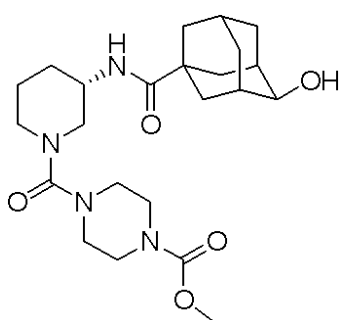
30

この化合物を、実施例79、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=487.4.

【 0 3 2 7】

実施例82

【化 1 2 7】



40

メチル 4-(((3S)-3-((4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル)アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

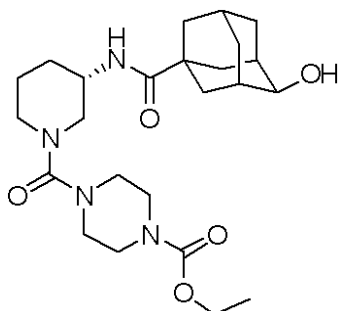
この化合物を、実施例79、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=449.3.

【 0 3 2 8】

50

実施例83

【化128】



10

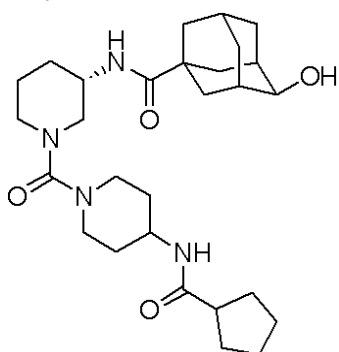
エチル 4-[[[(3S)-3-[[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=463.3.

【0329】

実施例84

【化129】



20

N-[(3S)-1-({4-[(シクロペンチルカルボニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}カルボニル)ピペリジン-3-イル]-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

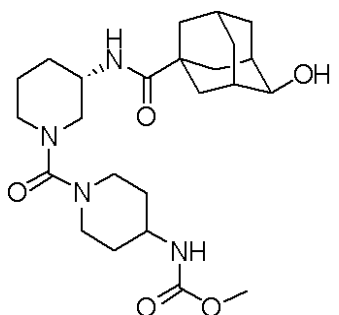
30

この化合物を、実施例79、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=501.4.

【0330】

実施例85

【化130】



40

【0331】

メチル {1-[[[(3S)-3-[[[4-ヒドロキシ-1-アダマンチル)カルボニル]アミノ}ピペリジン-1-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}カルバメート

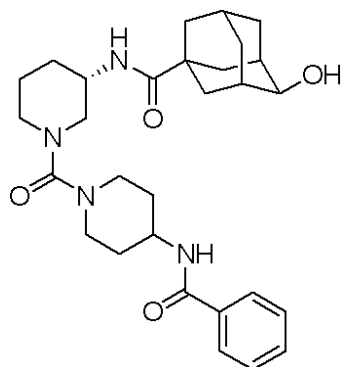
この化合物を、実施例79、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=463.3.

【0332】

実施例86

50

【化 1 3 1】



10

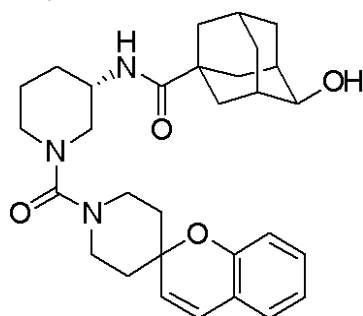
N-((3S)-1-([4-(ベンゾイルアミノ)ピペリジン-1-イル]カルボニル)ピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシアダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例79、ステップ1および2の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=509.4.

【0 3 3 3】

実施例87

【化 1 3 2】



20

【0 3 3 4】

4-ヒドロキシ-N-[(3S)-1-(1'H-スピロ-[クロメン-2,4'-ピペリジン]-1'-イルカルボニル)ピペリジン-3-イル]アダマンタン-1-カルボキサミド

この化合物を、実施例17、ステップ1-3の合成のために記載した方法と類似の方法を用いて調製した。LCMS: (M+H)⁺=506.3.

30

【0 3 3 5】

実施例A

実施例A

11 HSD1の酵素アッセイ

すべてのインビトロ アッセイを11 HSD1 活性のソースとして清澄化した可溶化液を用いて行った。エピトプタグ付加した形態の全長ヒト 11 HSD1を発現するHEK-293 一過性トランスフェクタントを遠心分離により収集した。およそ 2×10^7 細胞を40 mLの溶解緩衝液(25 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.1 M NaCl、1 mM MgCl₂および250 mM スクロース)に再懸濁し、微量流動化剤(microfluidizer)中に溶解した。可溶化液を遠心分離により清澄化し、上清をアリコートとし、凍結した。

40

【0 3 3 6】

試験化合物による11 HSD1の阻害をインビトロでシンチレーション近接アッセイ (SPA)により評価した。乾燥試験化合物をDMSO中に5 mMとなるように溶解した。これらをDMSOに希釈し、SPA アッセイに好適な濃度とした。0.8 μLの化合物の2-倍段階希釈をDMSO中に384 ウェルプレート上にドットとし、3 logの化合物濃度が包含されるようにした。20 μLの清澄化した可溶化液を各ウェルに添加した。反応をアッセイ緩衝液(25 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.1 M NaCl、1 mM MgCl₂)中に終濃度400 μM NADPH、25 nM ³H-コルチゾンおよび0.007% Triton X-100となるように20 μLの基質-補因子混合物を添加することにより開

50

始した。プレートを37℃で1時間インキュベートした。反応を10 μM カルベノキシロンおよびコルチゾール-特異的モノクローナル抗体とともにプレインキュベートした40 μLの抗-マウス被覆SPA ビーズの添加によりクエンチした。クエンチしたプレートをTopcountシンチレーションカウンターにて読み出す前に最低30分間室温でインキュベートした。可溶化液を含まない対照、阻害された可溶化液を含む対照、およびmAbを含まない対照もルーチン的に行った。かかる条件下で非阻害反応において11 HSD1によりおよそ30%の投入コルチゾンが減少した。

【0337】

このアッセイにしたがって、 IC_{50} 値が約20 μM未満であった試験化合物を活性であるとみなした。

10

【0338】

実施例B

HSD 活性についての細胞に基づくアッセイ

末梢血単核細胞(PBMC)を正常ヒトボランティアからFicoll 密度遠心分離により単離した。細胞を96 ウェルプレート中の200 μLのAIM V (Gibco-BRL) 培地に 4×10^5 細胞/ウェルにて播種した。該細胞を50 ng/ml 組換え ヒト IL-4 (R&D Systems)により一晩刺激した。翌朝、200 nM コルチゾン(Sigma) を様々な濃度の化合物の存在下または非存在下で添加した。該細胞を48 時間インキュベートし、次いで上清を回収した。コルチゾンからコルチゾールへの変換は市販のELISA (Assay Design)により測定した。

20

【0339】

このアッセイにしたがって IC_{50} 値が約20 μM未満である試験化合物を活性であるとみなした。

【0340】

実施例C

MR アンタゴニズムを評価するための細胞アッセイ

MR アンタゴニズムについてのアッセイは、実質的に以前の記載に従って行った(Jauson s-Loffreda et al. J Biolumin and Chemilumin、1994、9: 217-221)。簡単に説明すると、HEK293/MSR 細胞(Invitrogen Corp.)を以下の3つのプラスミドで共-トランスフェクトした: 1) GAL4 DNA 結合ドメインと鋳質コルチコイド受容体リガンド結合ドメインとの融合タンパク質を発現するよう設計されたプラスミド、2)ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子の上流に位置するGAL4 上流活性化配列を含むプラスミド(pFR-LUC、Stratagene、Inc.)および 3)チミジンキナーゼプロモーター (Promega)の下流にクローニングされたウミシイタケルシフェラーゼレポーター遺伝子を含むプラスミド。トランスフェクションはFuGENE6 試薬 (Roche)を用いて行った。トランスフェクションされた細胞はトランスフェクションの24時間後には、次のアッセイに用いる準備ができていた。

30

【0341】

化合物がMRをアンタゴナイズする能力を評価するために、試験化合物を1 nM アルドステロンを追加した細胞培養培地 (E-MEM、10% 剥離木炭 FBS、2 mM L-グルタミン)に希釈し、トランスフェクションされた細胞に16-18時間供給した。細胞を試験化合物とアルドステロンとともにインキュベーションした後、ホタルルシフェラーゼ活性(アルドステロンによるMR アゴニズムの指標)およびウミシイタケルシフェラーゼ活性(標準化対照)をDual-Glo Luciferase アッセイ系 (Promega)を用いて測定した。鋳質コルチコイド受容体のアンタゴニズムは試験化合物がアルドステロン誘導性ホタルルシフェラーゼ活性を減弱する能力をモニターすることによって測定した。

40

【0342】

100 μM未満の IC_{50} を有する化合物を活性とみなした。

【0343】

本明細書に記載したものに加えて本発明の様々な改変が上記記載から当業者に明らかであろう。かかる改変は、添付の請求項の範囲内に含まれると意図される。すべての特許、特許出願および刊行物を含む本出願において引用した各参考文献はいずれもその全体を引

50

用により本明細書に含める。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036652

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D401/06 C07D211/56 C07D401/14 C07D491/20 C07D471/10 C07D401/12 C07D491/10 A61K31/445 A61P3/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	
	Relevant to claim No.	
X	WO 2004/082687 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; QIAO JENNIFER X [US]; WANG TAMMY C [US];) 30 September 2004 (2004-09-30) example 118	1, 12, 21, 22, 29
X	US 2005/020645 A1 (OHTA TOSHIHARU [JP] ET AL) 27 January 2005 (2005-01-27) examples 162-164, 302	1, 12, 21, 22, 29
A	WO 2004/065351 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; COPPOLA GARY MARK [US]; D) 5 August 2004 (2004-08-05) cited in the application claims 1, 25	1-33
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
8 March 2007	02/04/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Bakboord, Joan	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/036652

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/089896 A (NOVO NORDISK AS [DK]; GUNDERTOFTE ANETTE [DK]; JOERGENSEN ANKER STEEN) 21 October 2004 (2004-10-21) cited in the application claims 1,28	1-33
A	BARF T ET AL: "ARYLSULFONAMIDOTHIAZOLES AS A CLESS OF POTENTIAL ANTIDIABETIC DRUGS.DI" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 45, no. 18, 2002, pages 3813-3815, XP002993387 ISSN: 0022-2623 cited in the application table 1	1-33
A	WO 2004/056745 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 July 2004 (2004-07-08) cited in the application claim 9	1-33
P,X	WO 2006/047196 A2 (MERCK & CO INC [US]; PAONE DANIEL V [US]; NGUYEN DIEM N [US]; BURGEY C) 4 May 2006 (2006-05-04) examples 5,6,21,22,24-32,35-60,71,73	1-7, 11-14, 20-22, 25,29
P,A	WO 2006/020598 A2 (INCYTE CORP [US]; YAO WENQING [US]; ZHUO JINCONG [US]; METCALF BRIAN W) 23 February 2006 (2006-02-23) example 158	1-33
P,A	US 2005/288338 A1 (YAO WENQING [US] ET AL) 29 December 2005 (2005-12-29) claim 40	1-33
P,A	YEH ET AL: "Synthesis and biological evaluation of heterocycle containing adamantane 11beta-HSD1 inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16, no. 20, 15 October 2006 (2006-10-15), pages 5414-5419, XP005645281 ISSN: 0960-894X figure 1	1-33

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036652

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	<p>YEH ET AL: "Discovery of orally active butyrolactam 11beta-HSD1 inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16, no. 21, 1 November 2006 (2006-11-01), pages 5555-5560, XP005663491 ISSN: 0960-894X figure 1</p>	1-33
P,A	<p>GU ET AL: "Discovery of 4-heteroaryl bicyclo[2.2.2]octyltriazoles as potent and selective inhibitors of 11beta-HSD1: Novel therapeutic agents for the treatment of metabolic syndrome" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 23, 1 December 2005 (2005-12-01), pages 5266-5269, XP005149681 ISSN: 0960-894X tables 1,2,4,5</p>	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/036652**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.: 32, 33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 32 and 33 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/036652

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004082687 A	30-09-2004	EP 1603572 A1	14-12-2005
		JP 2006520790 T	14-09-2006
		US 2004204454 A1	14-10-2004
US 2005020645 A1	27-01-2005	NONE	
WO 2004065351 A	05-08-2004	BR PI0406938 A	03-01-2006
		CA 2513349 A1	05-08-2004
		CN 1741986 A	01-03-2006
		EP 1590319 A1	02-11-2005
		JP 2006517199 T	20-07-2006
		US 2006205772 A1	14-09-2006
WO 2004089896 A	21-10-2004	WO 2004089470 A2	21-10-2004
		EP 1618090 A1	25-01-2006
		EP 1615698 A2	18-01-2006
		JP 2006522746 T	05-10-2006
		JP 2006522748 T	05-10-2006
WO 2004056745 A2	08-07-2004	AU 2003299243 A1	14-07-2004
		BR 0317716 A	22-11-2005
		CA 2508621 A1	08-07-2004
		CN 1729158 A	01-02-2006
		CN 1915964 A	21-02-2007
		WO 2004056744 A1	08-07-2004
		EP 1581476 A2	05-10-2005
		HR 20050555 A2	30-06-2006
		JP 2006511570 T	06-04-2006
		KR 20050088170 A	02-09-2005
		MX PA05006852 A	16-08-2005
WO 2006047196 A2	04-05-2006	NONE	
WO 2006020598 A2	23-02-2006	NONE	
US 2005288338 A1	29-12-2005	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 8 6
C 0 7 D 451/06 (2006.01)	C 0 7 D 451/06	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/46	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 211/64 (2006.01)	C 0 7 D 211/64	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 491/20	
C 0 7 D 211/58 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 3
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 211/58	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 5/42 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 5/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 5/42	
	A 6 1 P 5/28	
	A 6 1 P 15/08	

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

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(74)代理人 100146259

弁理士 橋本 諭志

(72)発明者 ウェンキン・ヤオ

アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、メドーバンク・ロード 7 4 8 番

(72)発明者 チュオ・ジンコン

アメリカ合衆国 1 9 0 6 1 ペンシルベニア州ブースウィン、フォーウッド・ドライブ 1 7 番

(72)発明者 キアン・ディン - クアン

アメリカ合衆国 1 9 7 0 2 デラウエア州ニューアーク、ドナルド・プレストン・ドライブ 1 0 番

F ターム(参考) 4C050 AA04 AA07 BB04 CC16 DD02 DD10 EE01 FF01 GG03 HH04
4C054 AA02 CC04 DD01 EE01 EE30 FF01 FF28 FF31
4C063 AA01 AA03 BB04 BB09 CC10 CC12 CC26 CC75 DD03 DD10
EE01
4C064 AA26 CC01 DD01 EE05 FF08 GG13 GG17
4C065 AA16 BB04 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ04 LL04
PP13
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC42 BC48 BC50 BC73 CB15 GA07
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA15 ZA33 ZA36 ZA40 ZA42
ZA45 ZA70 ZA81 ZA97 ZB11 ZC02 ZC03 ZC08 ZC33 ZC35
ZC54