

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5538365号  
(P5538365)

(45) 発行日 平成26年7月2日(2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日(2014.5.9)

(51) Int.Cl.

F I

<b>C O 7 D 413/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 413/10	C S P
<b>A 6 1 K 31/5355</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5355	
<b>A 6 1 P 1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 1/18</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/18	
<b>A 6 1 P 3/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	

請求項の数 25 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-507445 (P2011-507445)  
 (86) (22) 出願日 平成21年4月30日 (2009.4.30)  
 (65) 公表番号 特表2011-519374 (P2011-519374A)  
 (43) 公表日 平成23年7月7日 (2011.7.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/002633  
 (87) 国際公開番号 W02009/134387  
 (87) 国際公開日 平成21年11月5日 (2009.11.5)  
 審査請求日 平成24年4月25日 (2012.4.25)  
 (31) 優先権主張番号 61/137, 148  
 (32) 優先日 平成20年7月25日 (2008.7.25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/206, 817  
 (32) 優先日 平成21年2月4日 (2009.2.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 509235556  
 ヴァイティアー ファーマシューティカルズ  
 , インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国 ペンシルベニア 190  
 34 フォート ワシントン, ウェスト  
 オフィス センター ドライブ 502  
 (73) 特許権者 503385923  
 ベーリンガー インゲルハイム インター  
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
 シュレンクテル ハフツング  
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル  
 ハイム アム ライン ビンガー シュト  
 ラーセ 173  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇

最終頁に続く

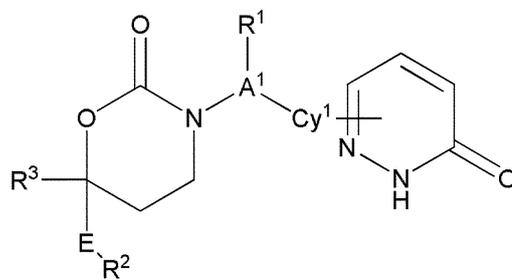
(54) 【発明の名称】 11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の環状阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (Im<sup>3</sup>) :

【化83】



10

[ 式中、

R<sup>1</sup> は、(a) 存在しないか、或いは (b) (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ、又は (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルより選択され、そして場合により、フッ素、シアノ、オキソ、R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>N-、R<sup>4</sup>O<sub>2</sub>C-、R<sup>4</sup>S、R<sup>4</sup>S(=O)-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>

20

$\text{NC}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{NCN})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4\text{O})_2\text{P}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{C}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^4\text{OC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{NC}(=\text{O})\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立に選択される4個以下の基で置換されており；

$\text{A}^1$  は、(a) 結合であるか、或いは(b)  $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキレン、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$  (ここで、酸素は、 $\text{Cy}^1$  に結合している)、又は $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$  (ここで、カルボニル炭素は、 $\text{Cy}^1$  に結合している) であり；

$\text{Cy}^1$  は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルキル、 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルキル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$  アルケニル、八口 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$  アルケニル、ヒドロキシ $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$  アルケニル、 $(\text{C}_2 - \text{C}_6)$  アルキニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルキル $(\text{C}_2 - \text{C}_4)$  アルキニル、八口 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、八口 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルキル、八口 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルコキシ、 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルコキシ、八口 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ、八口 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルコキシ、八口 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルチオ、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルキルチオ、 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルキルチオ、八口 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルチオ、八口 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルキルチオ、八口 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルキルチオ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルカンスルフィニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルカンスルフィニル、 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルカンスルフィニル、八口 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルカンスルフィニル、八口 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルカンスルホニル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルカンスルホニル、 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルカンスルホニル、八口 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルカンスルホニル、八口 $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$  シクロアルカンスルホニル、八口 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$  シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルアミノ、ジ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルアミノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ、八口 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシカルボニル、 $\text{H}_2\text{NCO}$ 、 $\text{H}_2\text{NSO}_2$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルアミノカルボニル、ジ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルアミノカルボニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$  アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルアミノスルホニル、ジ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルカルボニルアミノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルカルボニルアミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルスルホニルアミノ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキルスルホニルアミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシカルボニル $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、八口 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  アル

10

20

30

40

50

キルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルカルボニル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル、 { ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノカルボニル、ジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノスルホニル、 { ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノスルホニル、ジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 { ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル及びジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

式 ( $Im^3$ ) 中のオキソジヒドロピリダジニル環は、場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、ヒドロキシ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキル、 ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ハロ ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ヒドロキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、 ( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル ( $C_2 - C_4$ ) アルキニル、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、ハロ ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、ハロ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、ハロ ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、ハロ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、ハロ ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキルチオ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルフィニル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルフィニル、 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルフィニル、ハロ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルフィニル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルホニル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルホニル、 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルホニル、ハロ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルホニル、ハロ ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルホニル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニル、  $H_2NCO$ 、  $H_2NSO_2$ 、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、 ( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_3$ ) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニルアミノ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニルアミノ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニル、 ( $C_3 - C_6$ ) シクロア

10

20

30

40

50

ルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノスルホニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル及びジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルから独立に  
10 選択される1~4個の基で置換されており；

Eは、(a)結合であるか、或いは(b)(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキレン又は(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキレニルオキシ(ここで、Oは、R<sup>2</sup>に結合している)であり、これらの各々は、  
場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立に選択される1~  
4個の基で置換されており；

R<sup>2</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘ  
テロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ  
、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)  
アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル  
、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ハロ(C<sub>2</sub> - C  
20 6)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)アルキニル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、  
ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C  
1 - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキ  
ルアルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、  
ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>3</sub> -  
C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C<sub>1</sub> -  
C<sub>6</sub>)アルキルチオ、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シク  
ロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シク  
ロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C  
30 1 - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、ハ  
ロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホ  
ニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカ  
ンスルホニル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアル  
カンスルホニル、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C  
6)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C  
1 - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C  
1 - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル  
アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコ  
キシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C  
40 6)アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシ  
クリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル  
カルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ、  
(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アル  
コキシカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)  
アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> -  
C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> -  
C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>  
- C<sub>6</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C  
50 2 - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、

( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルカルボニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノカルボニル、ジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノスルホニル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノスルホニル、ジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル及びジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキルから独立に選択される4個以下の基で置換されており；

10

$R^3$  は、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、( $C_3 - C_5$ ) シクロアルキル ( $C_1 - C_4$ ) アルキル、( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ又は ( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_3$ ) アルキルから選択され、そして場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>N-、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4C(=O)O-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)O-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)NR^4-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=N)NR^4-、( $R^4O$ )<sub>2</sub>P(=O)O-、( $R^4O$ )<sub>2</sub>P(=O)NR^4-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>O-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NR^4-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR^4-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR^4-、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル(場合により、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで置換されている)、ヘテロアリール(場合により、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 $CO_2H$ 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル-置換アミド、N,N-ジアルキル-置換アミド、又はオキソで置換されている)、アリールアミノ(場合により、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 $CO_2H$ 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル-置換アミド及びN,N-ジアルキル-置換アミドで置換されている)及びヘテロアリールアミノ(場合により、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 $CO_2H$ 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル-置換アミド、N,N-ジアルキル-置換アミド、又はオキソで置換されている)から独立に選択される4個以下の基で置換されており；そして

20

30

40

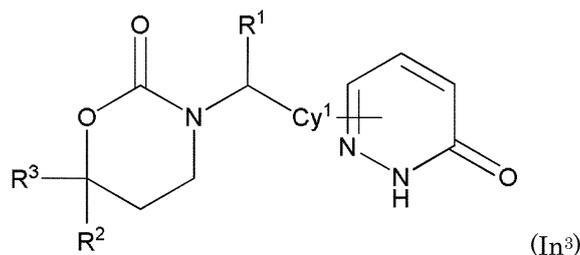
$R^4$  は、H、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル及び ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルから独立に選択される]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項2】

化合物が、式 ( $In^3$ ) :

50

## 【化 8 4】



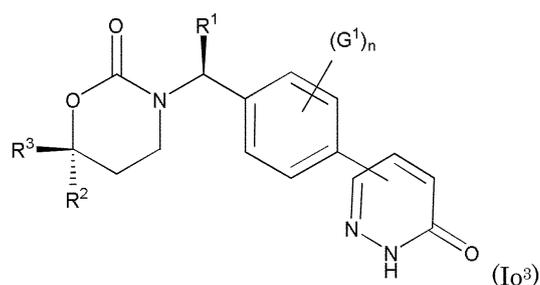
10

で示される請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

## 【請求項 3】

化合物が、式 (I o<sup>3</sup>) :

## 【化 8 5】



20

で示される請求項 2 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩  
[ 式中、

n は、0、1、2 又は 3 であり；そして

G<sup>1</sup> は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、八口(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) アルキニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルア

30

40

50

ミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヘテロアリーール、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノスルホニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル又はジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルである]。

10

20

## 【請求項4】

nが、0、1、2又は3であり；

G<sup>1</sup>が、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；

式(I o<sup>3</sup>)中のオキソジヒドロピリダジニルが、場合により、置換可能な環窒素原子上で、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキル又はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ハロアルキルで置換されており；

R<sup>1</sup>は、メチル又はエチルであり；そして

R<sup>3</sup>は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである、請求項3記載の化合物。

30

## 【請求項5】

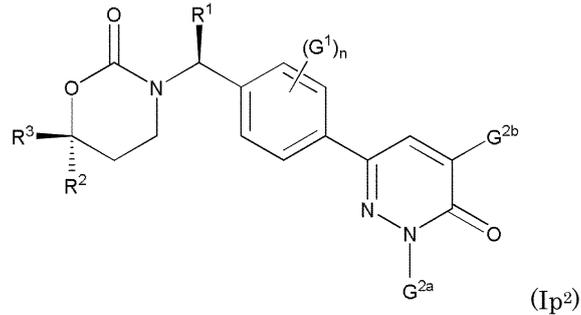
R<sup>1</sup>が、メチル又はエチルであり；R<sup>2</sup>が、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている)であり；そしてR<sup>3</sup>が、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである、請求項4記載の化合物。

40

## 【請求項6】

化合物が、式(I p<sup>2</sup>)：

## 【化 8 7】



10

で示される請求項 3 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー

[ 式中、

$G^1$  は、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$  ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$  ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；

$n$  は、0、1 又は 2 であり；

$G^{2a}$  は、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_3 - C_4)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_4)$  シクロアルキル  $(C_1 - C_2)$  アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  ハロアルキルであり；

$G^{2b}$  は、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_3 - C_4)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_4)$  シクロアルキル  $(C_1 - C_2)$  アルキル、ハロ  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_1 - C_4)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$  ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、 $(C_1 - C_4)$  アルキルアミノカルボニル、ジ  $(C_1 - C_4)$  アルキルアミノカルボニル又は  $(C_1 - C_4)$  アルキルカルボニルアミノであり；そして

$R^1$  は、メチル又はエチルであり； $R^2$  は、フェニル（場合により、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_1 - C_4)$  ハロアルキル及び  $SO_2Me$  から選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている）であり；そして  $R^3$  は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである ]。

20

30

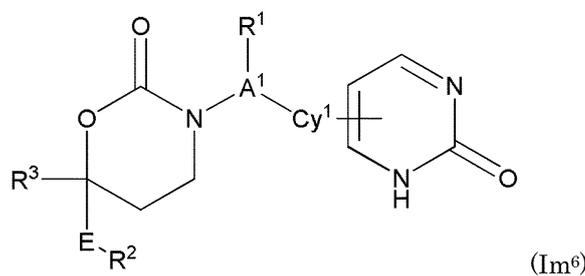
【請求項 7】

$R^1$  が、メチル又はエチルであり； $R^2$  が、フェニル又はフルオロフェニルであり； $R^3$  が、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり；置換基  $G^{2a}$  が、 $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $(C_3 - C_4)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_4)$  シクロアルキル  $(C_1 - C_2)$  アルキル、及び  $(C_1 - C_2)$  ハロアルキルから選択され；そして  $G^{2b}$  が、場合により、水素、メチル又はエチルから選択される、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

式 (Im<sup>6</sup>)：

【化 9 1】



40

50

[ 式中、

$R^1$  は、( a ) 存在しないか、或いは ( b ) (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、(  $C_2 - C_6$  ) アルキニル、(  $C_1 - C_3$  ) アルコキシ (  $C_1 - C_3$  ) アルコキシ、又は (  $C_1 - C_3$  ) アルコキシ (  $C_1 - C_3$  ) アルキルより選択され、そして場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、 $(R^4)_2N-$ 、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立に選択される4個以下の基で置換されており；

$A^1$  は、( a ) 結合であるか、或いは ( b ) (  $C_1 - C_3$  ) アルキレン、 $CH_2CH_2O$  (ここで、酸素は、 $Cy^1$  に結合している)、又は  $CH_2C(=O)$  (ここで、カルボニル炭素は、 $Cy^1$  に結合している) であり；

$Cy^1$  は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ヒドロキシ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル、ヒドロキシ (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル、(  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルキル、(  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、ハロ (  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、ヒドロキシ (  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、(  $C_2 - C_6$  ) アルキニル、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル (  $C_2 - C_4$  ) アルキニル、ハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ハロ (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル、ハロ (  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルキル、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルコキシ、(  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、ハロ (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルコキシ、ハロ (  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルコキシ、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルチオ、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキルチオ、(  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルキルチオ、ハロ (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキルチオ、ハロ (  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルキルチオ、(  $C_1 - C_6$  ) アルカンスルフィニル、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルカンスルフィニル、(  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルカンスルフィニル、ハロ (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(  $C_1 - C_6$  ) アルカンスルホニル、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルカンスルホニル、(  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルカンスルホニル、ハロ (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルカンスルホニル、ハロ (  $C_4 - C_7$  ) シクロ - アルキルアルカンスルホニル、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルアミノ、ジ (  $C_1 - C_6$  ) アルキルアミノ、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ (  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、ハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ (  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシカルボニル、 $H_2NCO$ 、 $H_2NSO_2$ 、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルアミノカルボニル、ジ (  $C_1 - C_6$  ) アルキルアミノカルボニル、(  $C_1 - C_3$  ) アルコキシ (  $C_1 - C_3$  ) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(  $C_1 - C_6$  ) アルキルアミノスルホニル、ジ (  $C_1 - C_6$  ) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスル

10

20

30

40

50

ホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル}アミノカルボニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル}アミノスルホニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル}アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及びジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

10

20

式(I m<sup>6</sup>) 中のオキソジヒドロピリミジニル環は、場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、八口(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) アルキニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロ - アルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)

30

40

50

アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノカルボニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノスルホニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及びジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

10

E は、(a) 結合であるか、或いは (b) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキレン又は (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレンオキシ (ここで、O は、R<sup>2</sup> に結合している) であり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

20

R<sup>2</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ハロ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) アルキニル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロ - アルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノスルホニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アル

30

40

50

コキシカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノカルボニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノスルホニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及びジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから独立に選択される4個以下の基で置換されており；

10

R<sup>3</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ、又は (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルから選択され、そして場合により、フッ素、シアノ、オキソ、R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>N-、R<sup>4</sup>O<sub>2</sub>C-、R<sup>4</sup>C(=O)O-、R<sup>4</sup>S、R<sup>4</sup>S(=O)-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>OC(=O)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>O)<sub>2</sub>P(=O)O-、(R<sup>4</sup>O)<sub>2</sub>P(=O)NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O-、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O-、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O-、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル(場合により、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで置換されている)、ヘテロアリール(場合により、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド、N,N-ジアルキル-置換アミド、又はオキソで置換されている)、アリールアミノ(場合により、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド及びN,N-ジアルキル-置換アミドで置換されている)及びヘテロアリールアミノ(場合により、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド、N,N-ジアルキル-置換アミド、又はオキソで置換されている)から独立に選択される4個以下の基で置換されており；そして

20

30

40

R<sup>4</sup> は、独立に、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ

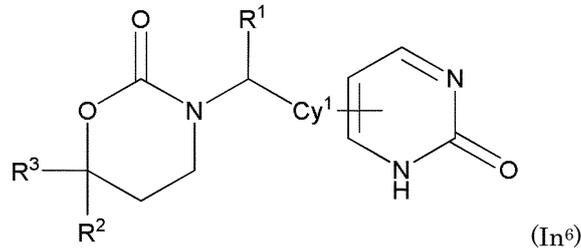
50

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル及び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルから選択される]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 9】

化合物が、式 (In<sup>6</sup>) :

【化 9 2】



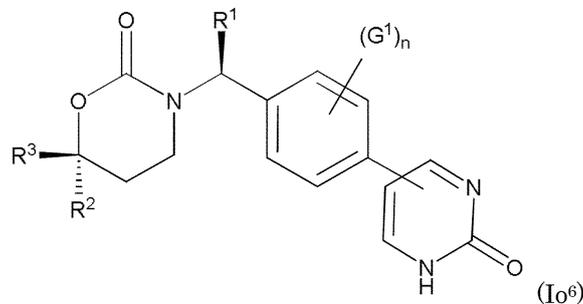
10

で示される請求項 8 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 10】

化合物が、式 (Io<sup>6</sup>) :

【化 9 3】



30

で示される請求項 9 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

[ 式中

n は、0、1、2 又は 3 であり ; そして

G<sup>1</sup> は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、八口(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)アルキニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルチオ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロア

40

50

ルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロ - アルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノスルホニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル又はジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルである]。

10

20

## 【請求項 11】

n が、0、1、2 又は 3 であり；

G<sup>1</sup> が、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；

式(Io<sup>6</sup>)中のオキソジヒドロピリミジニルが、場合により、置換可能な環窒素原子上で、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキル又はC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>ハロアルキルで置換されており；

R<sup>1</sup> は、メチル又はエチルであり；そして

R<sup>3</sup> は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである、請求項 10 記載の化合物。

30

40

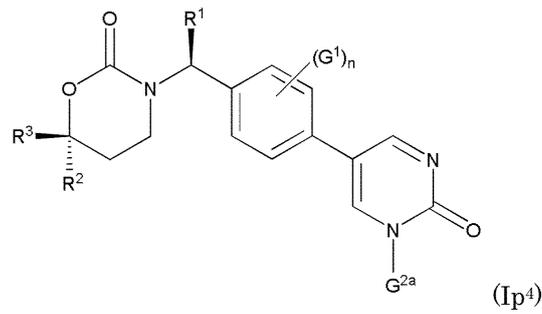
## 【請求項 12】

R<sup>1</sup> が、メチル又はエチルであり；R<sup>2</sup> が、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている)であり；そしてR<sup>3</sup> が、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである、請求項 11 記載の化合物。

## 【請求項 13】

50

化合物が、式 (Ip<sup>4</sup>) :  
【化94】



10

で示される請求項10記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー

[式中

G<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；

nは、0、1又は2であり；そして

G<sup>2a</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルキルであり；

20

R<sup>1</sup>は、メチル又はエチルであり；

R<sup>2</sup>は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている)であり；そして

R<sup>3</sup>は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである]。

【請求項14】

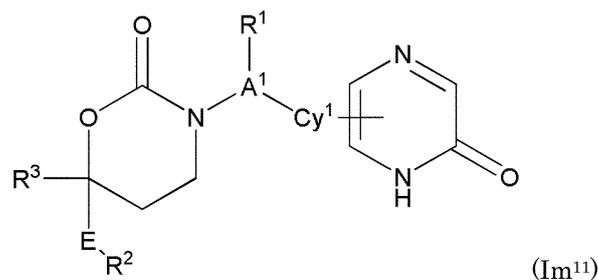
R<sup>1</sup>が、メチル又はエチルであり；R<sup>2</sup>が、フェニル又はフルオロフェニルであり；R<sup>3</sup>が、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；そして置換基G<sup>2a</sup>が、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、及び(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)ハロアルキルから選択される、請求項13記載の化合物。

30

【請求項15】

式(Im<sup>11</sup>)：

【化98】



40

[式中、

R<sup>1</sup>は、(a)存在しないか、或いは(b)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ、又は(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルから選択され、そして場

50

合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、 $(R^4)_2N-$ 、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立に選択される4個以下の基で置換されており；

$A^1$  は、(a) 結合であるか、或いは (b)  $(C_1 - C_3)$  アルキレン、 $CH_2CH_2O$  (ここで、酸素は、 $Cy^1$  に結合している)、又は  $CH_2C(=O)$  (ここで、カルボニル炭素は、 $Cy^1$  に結合している) であり；

$Cy^1$  は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、ハロ $(C_2 - C_6)$  アルケニル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル $(C_2 - C_4)$  アルキニル、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルチオ、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルキルチオ、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$  アルカンスルフィニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルカンスルフィニル、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルカンスルフィニル、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 - C_6)$  アルカンスルホニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルカンスルホニル、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシカルボニル、 $H_2NCO$ 、 $H_2NSO_2$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ $(C_1 - C_3)$  アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルカルボニルアミノ $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルスルホニルアミノ $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシカルボニル $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、

10

20

30

40

50

八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル } { (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル } アミノカルボニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、{ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル } { (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル } アミノスルホニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、{ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル } { (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル } アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及びジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

10

式 (Im<sup>11</sup>) 中のオキソジヒドロピラジニル環は、場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、八口 (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) アルキニル、八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、八口 (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、八口 (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、八口 (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、八口 (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、八口 (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、八口 (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、八口 (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、八口 (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、八口 (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、八口 (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロ - アルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノスルホニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、八口 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub>

20

30

40

50

- C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノカルボニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノスルホニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及びジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

10

E は、(a) 結合であるか、或いは (b) (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキレン又は (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキレニルオキシ (ここで、O は、R<sup>2</sup> に結合している) であり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

R<sup>2</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ハロ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) アルキニル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、ハロ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノスルホニル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub>

20

30

40

50

- C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノカルボニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノスルホニル、ジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル} {(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル} アミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及びジ (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルアミノカルボニル (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから独立に選択される4個以下の基で置換されており；

R<sup>3</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ、又は (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキルから選択され、そして場合によりフッ素、シアノ、オキソ、R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>N-、R<sup>4</sup>O<sub>2</sub>C-、R<sup>4</sup>C(=O)O-、R<sup>4</sup>S、R<sup>4</sup>S(=O)-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>OC(=O)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=N)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>O)<sub>2</sub>P(=O)O-、(R<sup>4</sup>O)<sub>2</sub>P(=O)NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O-、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O-、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O-、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O-、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O-、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル(場合によりアルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで置換されている)、ヘテロアリール(場合によりアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド、N,N-ジアルキル-置換アミド、又はオキソで置換されている)、アリールアミノ(場合によりアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド及びN,N-ジアルキル-置換アミドで置換されている)及びヘテロアリールアミノ(場合によりアルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド、N,N-ジアルキル-置換アミド、又はオキソで置換されている)から独立に選択される4個以下の基で置換されており；そして

R<sup>4</sup> は、独立に、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、アミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及び (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルから選択される]で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

10

20

30

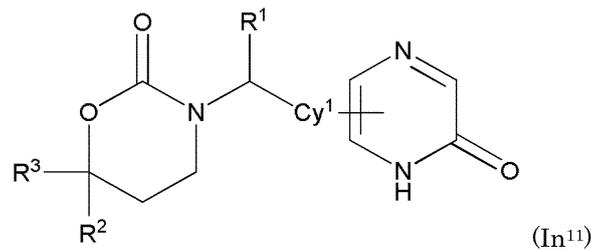
40

50

## 【請求項 16】

化合物が、式 (In<sup>11</sup>) :

## 【化 99】



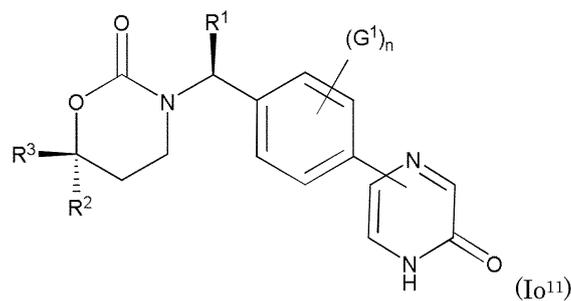
10

で示される請求項 15 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

## 【請求項 17】

化合物が、式 (Io<sup>11</sup>) :

## 【化 100】



20

で示される請求項 16 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩

[ 式中、

n は、0、1、2 又は 3 であり；そして

G<sup>1</sup> は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ハロ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) アルキニル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルチオ、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルチオ、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルフィニル、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルカンスルホニル、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルカンスルホニル、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシカルボニ

30

40

50

ル、 $H_2NCO$ 、 $H_2NSO_2$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_3)$ アルコキシ $(C_1 - C_3)$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルスルホニルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリアル、アミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $\}\{(C_1 - C_6)$ アルキル $\}$ アミノカルボニル、ジ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $\}\{(C_1 - C_6)$ アルキル $\}$ アミノスルホニル、ジ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ $(C_1 - C_6)$ アルキル、アミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $\{(C_3 - C_6)$ シクロアルキル $\}\{(C_1 - C_6)$ アルキル $\}$ アミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキル又はジ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$ アルキルである]。

## 【請求項18】

nが、0、1、2又は3であり；

$G^1$ が、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；

式(Io<sup>11</sup>)中のオキソジヒドロピラジニルが、場合により、置換可能な環窒素原子上で、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $(C_3 - C_4)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_4)$ シクロアルキル $(C_1 - C_2)$ アルキル又は $C_1 - C_4$ ハロアルキルで置換されており；

$R^1$ は、メチル又はエチルであり；

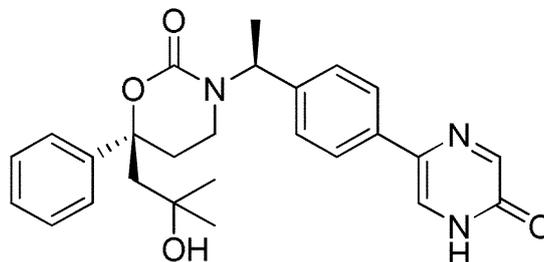
$R^2$ は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ ハロアルキル及び $SO_2Me$ から選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている)であり；そして

$R^3$ は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである、請求項17記載の化合物。

## 【請求項19】

化合物が、下記式：

## 【化101】



10

20

30

40

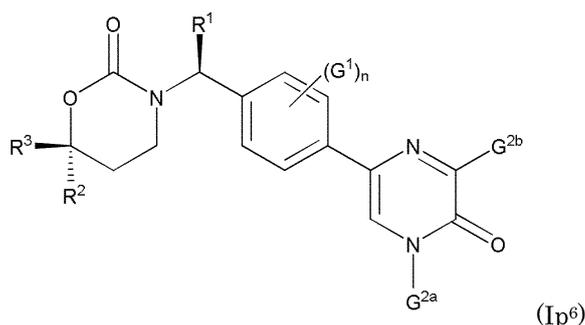
50

で示される請求項 1 8 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 2 0】

化合物が、式 ( I p <sup>6</sup> ) :

【化 1 0 2】



10

で示される請求項 1 7 記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー

[ 式中、

G<sup>1</sup> は、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルコキシ、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) ハロアルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；

n は、0、1 又は 2 であり；

G<sup>2 a</sup> は、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> ) シクロアルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> ) シクロアルキル ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキル又は ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) ハロアルキルであり；

G<sup>2 b</sup> は、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> ) シクロアルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> ) シクロアルキル ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキル、ハロ ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルコキシ、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) ハロアルコキシ、CONH<sub>2</sub>、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルアミノカルボニル、ジ ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルアミノカルボニル又は ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキルカルボニルアミノであり；

R<sup>1</sup> は、メチル又はエチルであり；

R<sup>2</sup> は、フェニル ( 場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) ハロアルキル及び SO<sub>2</sub> Me から選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている ) であり；そして

R<sup>3</sup> は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである ]。

【請求項 2 1】

R<sup>1</sup> が、メチル又はエチルであり；R<sup>2</sup> が、フェニル又はフルオロフェニルであり；R<sup>3</sup> が、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり；置換基 G<sup>2 a</sup> が、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> ) シクロアルキル、( C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> ) シクロアルキル ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) アルキル、及び ( C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> ) ハロアルキルから選択され；そして G<sup>2 b</sup> が、場合により、水素、メチル又はエチルから選択される、請求項 2 0 記載の化合物。

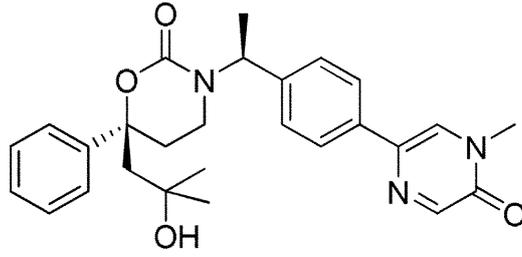
【請求項 2 2】

化合物が、

30

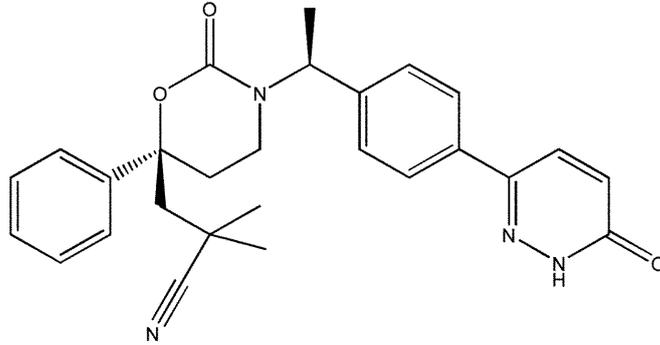
40

【化 1 0 8】



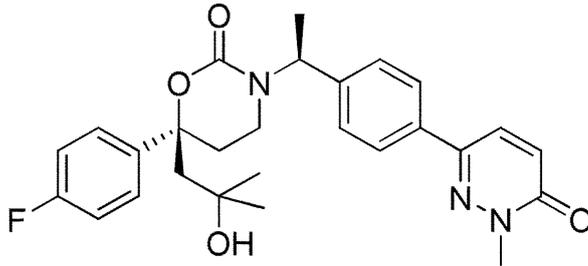
;

10



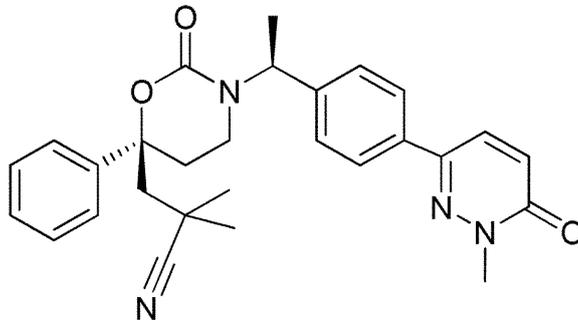
;

20



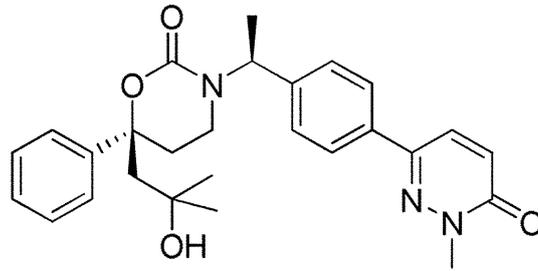
;

30



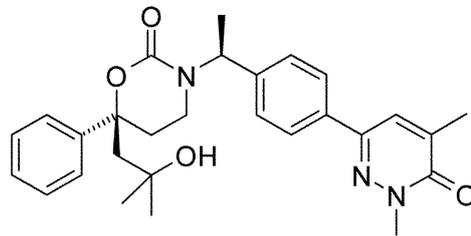
;

40



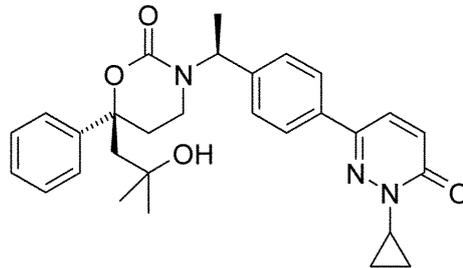
;

10



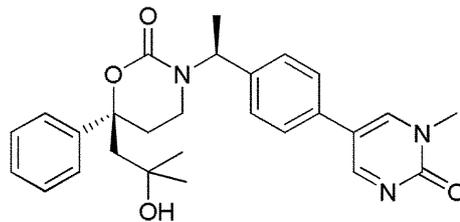
;

20



及び

30



から選択される式で示される請求項 1、8 又は 15 のいずれか一項記載の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩。

【請求項 23】

11 - HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を持つ被験者の処置に用いるための、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、医薬組成物。

40

【請求項 24】

疾患が、糖尿病（II型糖尿病を包含する）、肥満症、メタボリック症候群の症候、耐糖能異常、高血糖症、高血圧、高脂血症、インスリン抵抗性、心血管疾患、脂質代謝異常症、アテローム動脈硬化症、リポジストロフィ、骨粗鬆症、緑内障、クッシング症候群、アジソン病、グルココルチコイド治療に関連した内臓脂肪型肥満症、鬱病、不安、アルツハイマー病、認知症、認知低下（加齢関連認知低下を包含する）、多嚢胞性卵巣症候群、不育症及び性機能亢進症、アルコール性肝疾患を伴う偽性クッシング症候群、結核、癩、乾癬、脂質障害、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、高LDLレベル、血管再狭窄、膵炎、腹部肥満、神経変性疾患、網膜症、腎症、ニューロパシー

50

、冠状動脈性心疾患、卒中、末梢血管疾患、高インスリン血症、ウイルス疾患、癌又はX症候群であるか、又は糖尿病患者において、創傷治癒を促進するために使用するための、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項25】

i) 薬学的に許容しうる担体又は希釈剤；及びii) 請求項1～22のいずれか一項記載の化合物；又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願

本出願は、2009年2月4日に出願の米国仮特許出願第61/206,817号、2008年7月25日に  
出願の米国仮特許出願第61/137,148号、及び2008年5月1日に  
出願の米国仮特許出願第61/049,650号の恩典を主張する。

【0002】

本出願はまた、米国を指定し、そして2008年7月25日に  
出願され、英語で公開された、国際特許出願PCT/2008/009017号  
に対して優先権を主張するが、この国際出願は、2008年5  
月1日に  
出願の米国仮特許出願第61/049,650号の恩典を主張する。

【0003】

上記出願の全教示内容は、参照により本明細書に組み入れられる。

20

【0004】

発明の分野

本発明は、1型11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 - HSD1)  
の阻害剤、その医薬組成物及びそれらの使用方法に関する。

【背景技術】

【0005】

コルチゾール(ヒドロコルチゾン)のようなグルココルチコイドは、脂肪の代謝、機能  
及び分布を調節し、そして炭水化物、タンパク質及び脂肪の代謝において一定の役割を果  
たす、ステロイドホルモンである。グルココルチコイドはまた、発生、神経生物学、炎症  
、血圧、代謝、及びプログラム細胞死に対して生理学的作用を及ぼすことが知られている  
。コルチゾール及び他のコルチコステロイドは、グルココルチコイド受容体(GR)及び  
鉱質コルチコイド受容体(MR)の両方に結合するが、これらの受容体は、核ホルモン受  
容体スーパーファミリーの構成員であり、そしてインピボのコルチゾール機能に介在す  
ることが証明されている。これらの受容体は、DNA結合垂鉛フィンガードメイン及び転写  
活性化ドメインを介して転写を直接調節する。

30

【0006】

最近まで、グルココルチコイド作用の主要決定因子は、3つの主要要因によるとされて  
いた：(1)グルココルチコイドの血中レベル(主として視床下部-下垂体-副腎皮質  
(HPA)系により促進)；(2)血中グルココルチコイドのタンパク質結合；及び(3)  
標的組織内の細胞内受容体密度。最近になって、グルココルチコイド機能の第4の決定因  
子が同定されている：グルココルチコイド活性化及び不活化酵素による組織特異的プレ受  
容体代謝。これらの11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(11 - HSD)  
プレ受容体制御酵素は、グルココルチコイドホルモンの調節によりGR及びMRの活性化  
を調節する。これまでに、11 - HSDの2つの異なるアイソザイムがクローン化及  
び特性決定されている：11 - HSD1(1型11 - HSD、11 HSD1、H  
SD11B1、HDL、及びHSD11Lとしても知られている)及び11 - HSD2  
。11 - HSD1は、不活性11 - ケト型から活性コルチゾールを再生する双方向性オ  
キシドレダクターゼであり、一方11 - HSD2は、生物活性コルチゾールをコルチゾ  
ンに変換することによりこれを不活化する一方向性デヒドロゲナーゼである。

40

【0007】

50

この2つのアイソホームは、その生理学的役割の差に相応しい、異なる組織特異性で発現する。11 - HSD1は、ラット及びヒト組織に広く分布している；この酵素及び対応するmRNAの発現は、ヒト肝臓、脂肪組織、肺、精巣、骨及び毛様体上皮に検出されている。脂肪組織では、コルチゾール濃度の上昇が、脂肪細胞の分化を刺激して、内臓型肥満の促進において一定の役割を果たすことができる。目では、11 - HSD1は、眼内圧を調節することができ、緑内障の一因となりうる；幾つかのデータは、11 - HSD1の阻害が、高眼圧症の患者の眼内圧の降下を引き起こすことを示唆している (Kotelevstev et al. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26):14924-9)。11 - HSD1は、11 - 脱水素及び逆の11 - オキソ還元反応の両方を触媒するが、11 - HSD1は、無傷細胞及び組織では圧倒的にNADPH依存性オキソレダクターゼとして作用し、不活性コルチゾンからの活性コルチゾールの形成を触媒する (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)。対照的に、11 - HSD2発現は、主として腎臓 (皮質及び髄質)、胎盤、S字結腸及び直腸、唾液腺及び結腸上皮細胞株のような鉱質コルチコイド標的組織において見られる。11 - HSD2は、NAD依存性デヒドロゲナーゼとして作用して、コルチゾンへのコルチゾールの不活化を触媒し (Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17)、そしてグルココルチコイド過剰 (例えば、高レベルの受容体 - 活性コルチゾール) からMRを保護することが証明されている (Blum, et al. (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75: 173-216)。

#### 【0008】

11 - HSD1又は11 - HSD2遺伝子のいずれかの突然変異によりヒトの病変が生じる。例えば、11 - HSD2に突然変異のある個体は、このコルチゾール不活化活性が欠損しており、結果として、高血圧、低カリウム血症、及びナトリウム貯留を特徴とする見かけの鉱質コルチコイド過剰症候群 (「SAME」とも呼ばれる) を呈する (Edwards et al. (1988) Lancet 2:986-989; Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205)。同様に、11 - HSD1、及び共局在化するNADPH生成酵素、ヘキソス - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ (H6PD) をコードする遺伝子における突然変異は、コルチゾンレダクターゼ欠損 (CRD) をもたらすことがあり；これらの個体は、ACTH介在性アンドロゲン過剰 (多毛症、月経不順、アンドロゲン過剰症)、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) と類似した表現型を呈する (Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439)。

#### 【0009】

とりわけ、分泌又は作用の欠乏又は過剰のいずれかによるHPA系における恒常性の崩壊は、それぞれクッシング症候群又はアジソン病をもたらす (Miller and Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4<sup>th</sup> Ed.: 387-524)。クッシング症候群であるか又はグルココルチコイド治療を受けている患者は、可逆性内臓脂肪型肥満症を発症する。クッシング症候群患者の表現型は、Reaven'sメタボリック症候群 (X症候群又はインスリン抵抗症候群としても知られている) の表現型によく似ており、これの症状は、内臓型肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高血圧、2型糖尿病及び高脂質血症を包含する (Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131)。ヒトの肥満症におけるグルココルチコイドの役割は完全には特性解析されていないが、11 - HSD1活性が、肥満症及びメタボリック症候群において重要な役割を果たすという証拠は増大している (Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213)； (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)。

#### 【0010】

マウスのトランスジェニックモデルでの研究からのデータは、脂肪細胞の11 - HSD1活性が、内臓型肥満及びメタボリック症候群において中心的役割を果たすという仮説を支持する (Alberts et al. (2002) Diabetologia. 45(11): 1526-32)。トランスジェ

10

20

30

40

50

ニックマウスにおいて a P 2 プロモーターの制御下での脂肪組織における 11 $\beta$ -HSD 1 の過剰発現は、ヒトのメタボリック症候群に著しく類似した表現型を生じさせた (Masuzaki et al. (2001) *Science* 294:2166-2170; Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。更に、これらのマウスにおける 11 $\beta$ -HSD 1 の活性の上昇は、ヒトの肥満において観測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)。更に、相同組換えにより作製された 11 $\beta$ -HSD 1 欠損マウスでの研究からのデータは、11 $\beta$ -HSD 1 の消失が、活性グルココルチコイドレベルの組織特異的欠乏によるインスリン感受性及び耐糖能の増大を引き起こすことを証明している (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)。

10

#### 【 0 0 1 1 】

公表データは、11 $\beta$ -HSD 1 発現の増大が、脂肪組織におけるコルチゾールへのコルチゾンの局所変換の増大の一因となり、よって 11 $\beta$ -HSD 1 が、ヒトにおける中心性肥満の病理発生及びメタボリック症候群の出現において一定の役割を果たすという仮説を支持する (Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17)。したがって、11 $\beta$ -HSD 1 は、メタボリック症候群の処置のための有望な医薬品標的である (Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62)。更に、11 $\beta$ -HSD 1 活性の阻害は、多数のグルココルチコイド関連疾患の処置に有益であると判明するかもしれない。例えば、11 $\beta$ -HSD 1 阻害剤は、肥満症及び/又はメタボリック症候群クラスターの種々の側面 (耐糖能異常、インスリン抵抗性、高血糖症、高血圧、及び/又は高脂質血症を包含する) に対抗するのに有効であろう (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)。更に、11 $\beta$ -HSD 1 活性の阻害は、グルコース刺激インスリン放出の増強を包含する、膵臓に及ぼす有益な作用を有するかもしれない (Billaudel and Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11: 555-560; Ogawa et al. (1992) *J. Clin. Invest.* 90: 497-504; Davani et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 34841-34844)。

20

#### 【 0 0 1 2 】

更に、一般的な認知機能における個体間差が、グルココルチコイドへの長期曝露の変動性に関連していること (Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73) 及び脳のある小領域におけるグルココルチコイド過剰への慢性曝露を引き起こす H P A 系の調節異常が、認知機能の低下の一因となることが理論化されていること (McEwen and Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216) を考えれば、11 $\beta$ -HSD 1 の阻害によって、脳におけるグルココルチコイドへの曝露を減少させ、ひいては認知障害、認知症、及び/又は鬱病を包含する神経機能に及ぼす有害なグルココルチコイド作用を防げることを予測できよう。とりわけ、ストレス及びグルココルチコイドは、認知機能に影響を及ぼすことが知られており (de Quervain et al. (1998) *Nature* 394: 787-790) ; 11 $\beta$ -HSD 1 は、脳におけるそのグルココルチコイド作用の制御により、神経毒性に及ぼす作用を有するであろうことが証明されている (Rajan et al. (1996) *Neuroscience* 16: 65-70; Seckl (2000) *Neuroendocrinol.* 18:49-99)。

30

40

#### 【 0 0 1 3 】

また、グルココルチコイド及び 11 $\beta$ -HSD 1 は、眼内圧 (I O P) の調節において一定の役割を果たす証拠があり (Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042) ; 未処置のまま放置すると、I O P の上昇は、部分的な視野欠損や最終的には失明へと至らしめることもある。即ち、目での 11 $\beta$ -HSD 1 の阻害は、局所グルココルチコイド濃度及び I O P を減少させることができ、よって 11 $\beta$ -HSD 1 は、緑内障及び他の視力障害を処置するのに使用できる可能性がある。

#### 【 0 0 1 4 】

50

トランスジェニック a P 2 - 1 1 H S D 1 マウスは、高い動脈血圧を示し、食塩に対する感受性が増大した。更に、トランスジェニックマウスでは血漿アンジオテンシンレベルが上昇しており、アンジオテンシンII及びアルドステロンも同様であり；アンジオテンシンIIアンタゴニストでこのマウスを処置すると、高血圧が軽減する (Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。このことは、高血圧が 1 1 - H S D 1 活性に起因するか又はこれにより増悪しうることを示唆している。即ち、1 1 - H S D 1 阻害剤は、高血圧及び高血圧関連心血管疾患の処置に有用であろう。成熟脂肪細胞における 1 1 - H S D 1 の阻害はまた、独立の心血管リスク因子であるプラスミノーゲンアクチベーター阻害剤 1 ( P A I - 1 ) の分泌を減少させることも期待されている (Hallex et al. (1999) J. Clin. Endocrinol. Metabl. 84: 4097-4105)。

10

## 【 0 0 1 5 】

グルココルチコイドは、骨格組織に及ぼす有害な作用を有することがあり；中用量グルココルチコイドでさえ、これに長期曝露すると骨粗鬆症を引き起こすこともある (Cannal is (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447)。更に、1 1 - H S D 1 は、ヒト初代骨芽細胞並びに成体骨由来の細胞の培養物中に存在することが証明されており (Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381)、1 1 - H S D 1 阻害剤のカルペノキソロンは、骨結節形成に及ぼすグルココルチコイドの負の作用を減少させることが証明されている (Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125)。よって、1 1 - H S D 1 の阻害は、骨芽細胞及び破骨細胞内の局所グルココルチコイド濃度を低下させ、それによって骨粗鬆症を包含する種々の形態の骨疾患において有益な作用をもたらすことが予測される。

20

## 【 0 0 1 6 】

1 1 - H S D 1 阻害剤はまた、免疫モジュレートにも有用であろう。グルココルチコイドは免疫系を抑制すると理解されているが、実際は、H P A 系と免疫系との間には複雑で動的な相互作用が存在する (Rook (1999) Baillier's Clin. Endocrinol. Metabl. 13: 576-581)。グルココルチコイドは、細胞性及び体液性免疫応答の間の均衡のモジュレートにおいて一定の役割を果たし、高いグルココルチコイド活性は通常体液性応答に関連している。したがって 1 1 - H S D 1 の阻害は、免疫応答を細胞性応答の方へ移す手段として利用することができる。結核、癩 (ハンセン病) 及び乾癬のような、ある種の病態は、体液性応答に偏った免疫応答を誘発するが、より有効な免疫応答は細胞性応答であろう。よって 1 1 - H S D 1 阻害剤は、このような疾患の処置に有用であろう。

30

## 【 0 0 1 7 】

グルココルチコイドは、特に潰瘍のある糖尿病患者において、創傷治癒を阻害することが報告されている (Bitar et al. (1999) J. Surg. Res. 82: 234-243; Bitar et al. (1999) Surgery 125: 594-601; Bitar (2000) Surgery 127: 687-695; Bitar (1998) Am. J. Pathol. 152: 547-554)。耐糖能異常及び / 又は 2 型糖尿病を示す患者は、しばしば創傷治癒障害をも有する。グルココルチコイドは、感染のリスクを増大させ、創傷治癒を遅延させることが証明されている (Anstead (1998) Adv. Wound Care 11:277-285)。更に、創傷分泌液中のコルチゾール濃度の上昇と非治癒性創傷の間には相関がある (ヨーロッパ特許出願第0,902,288号)。最近公開された特許出願は、ある種の 1 1 - H S D 1 阻害剤が、創傷治癒を促進するのに有用であることを示唆している (PCT/US2006/043,951)。

40

## 【 0 0 1 8 】

本明細書において明らかにされるように、1 1 - H S D 1 を阻害する新しくかつ改善された薬物に対しては継続するニーズが存在する。本発明の新規な化合物は、1 1 - H S D 1 の有効な阻害剤である。

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 1 9 】

今や、式 ( I ) の化合物又はその薬学的に許容しうる塩が 1 1 - H S D 1 の有効な阻害剤であることが見出された。

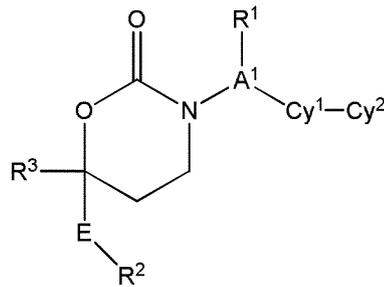
## 【 0 0 2 0 】

50

本発明は、式 ( I ) :

【 0 0 2 1 】

【 化 1 】



(I)

10

で表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【 0 0 2 2 】

本発明の第 1 の実施態様において、式 ( I ) 及びその構成員は、本明細書において以下のとおり定義される :

$R^1$  は、( a ) 存在しないか、或いは ( b ) (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、(  $C_2 - C_6$  ) アルキニル、(  $C_1 - C_3$  ) アルコキシ (  $C_1 - C_3$  ) アルコキシ、又は (  $C_1 - C_3$  ) アルコキシ (  $C_1 - C_3$  ) アルキルから選択され、そして場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4 O -$ 、(  $R^4$  )<sub>2</sub> N -、 $R^4 O_2 C -$ 、 $R^4 S$ 、 $R^4 S (=O) -$ 、 $R^4 S (=O)_2 -$ 、 $R^4 C (=O) NR^4 -$ 、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NC (=O) -、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NC (=O) O -、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NC (=O) NR<sup>4</sup> -、 $R^4 OC (=O) NR^4 -$ 、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NC (=NCN) NR<sup>4</sup> -、(  $R^4 O$  )<sub>2</sub> P (=O) O -、(  $R^4 O$  )<sub>2</sub> P (=O) NR<sup>4</sup> -、 $R^4 OS (=O)_2 NR^4 -$ 、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NS (=O)<sub>2</sub> O -、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NS (=O)<sub>2</sub> NR<sup>4</sup> -、 $R^4 S (=O)_2 NR^4 -$ 、 $R^4 S (=O)_2 NHC (=O) -$ 、 $R^4 S (=O)_2 NHC (=O) O -$ 、 $R^4 S (=O)_2 NHC (=O) NR^4 -$ 、 $R^4 OS (=O)_2 NHC (=O) -$ 、 $R^4 OS (=O)_2 NHC (=O) O -$ 、 $R^4 OS (=O)_2 NHC (=O) NR^4 -$ 、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NS (=O)<sub>2</sub> NHC (=O) -、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NS (=O)<sub>2</sub> NHC (=O) O -、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NS (=O)<sub>2</sub> NHC (=O) NR<sup>4</sup> -、 $R^4 C (=O) NHS (=O)_2 -$ 、 $R^4 C (=O) NHS (=O)_2 O -$ 、 $R^4 C (=O) NHS (=O)_2 NR^4 -$ 、 $R^4 OC (=O) NHS (=O)_2 -$ 、 $R^4 OC (=O) NHS (=O)_2 O -$ 、 $R^4 OC (=O) NHS (=O)_2 NR^4 -$ 、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NC (=O) NHS (=O)<sub>2</sub> -、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NC (=O) NHS (=O)<sub>2</sub> O -、(  $R^4$  )<sub>2</sub> NC (=O) NHS (=O)<sub>2</sub> NR<sup>4</sup> -、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立に選択される 4 個以下の基で置換されており ;

20

30

$A^1$  は、( a ) 結合であるか、或いは ( b ) (  $C_1 - C_3$  ) アルキレン、 $CH_2CH_2O$  (ここで、酸素は、 $Cy^1$  に結合している)、又は  $CH_2C (=O)$  (ここで、カルボニル炭素は、 $Cy^1$  に結合している) であり ;

40

$Cy^1$  は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又は単環式ヘテロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ヒドロキシ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル、ヒドロキシ (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル、(  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルキル、(  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、ハロ (  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、ヒドロキシ (  $C_2 - C_6$  ) アルケニル、(  $C_2 - C_6$  ) アルキニル、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル (  $C_2 - C_4$  ) アルキニル、ハロ (  $C_1 - C_6$  ) アルキル、ハロ (  $C_3 - C_6$  ) シクロアルキル、ハロ (  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルキル、(  $C_1 - C_6$  ) アルコキシ、(  $C_3 - C_6$  ) シクロアルコキシ、(  $C_4 - C_7$  ) シクロアルキルアルコキ

50

シ、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、八口 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、八口 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキルチオ、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、八口 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、八口 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキルチオ、( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルフィニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルフィニル、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルフィニル、八口 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルフィニル、八口 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルフィニル、( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルホニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルホニル、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルホニル、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルホニル、八口 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルホニル、八口 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルホニル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニル、 $H_2NCO$ 、 $H_2NSO_2$ 、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_3$ ) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニルアミノ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニルアミノ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、ヘテロアリール オキソ、アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル アミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルカルボニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノカルボニル、ジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノスルホニル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノスルホニル、ジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキル及びジ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル ( $C_1 - C_6$ ) アルキルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

式 (I) 中の  $C_y^2$  は、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル又はオキソジヒドロピラジニルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、ヒドロキシ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、八口 ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ヒドロキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル ( $C_2 - C_4$ ) アルキニル、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、八口 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、八口 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、八口 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、八口 ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキルチオ、八口 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、八口 ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、八口 ( $C$

10

20

30

40

50

$4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキルチオ、( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルフィニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルフィニル、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルフィニル、ハロ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルフィニル、ハロ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルフィニル、( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルホニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルホニル、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルカンスルホニル、ハロ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルカンスルホニル、ハロ( $C_4 - C_7$ ) シクロ-アルキルアルカンスルホニル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ、ジ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニル、 $H_2NCO$ 、 $H_2NSO_2$ 、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル、( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ( $C_1 - C_3$ ) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、ジ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニルアミノ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルカルボニルアミノ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニルアミノ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルホニルアミノ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニル( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ( $C_1 - C_6$ ) アルキル アミノ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、ジ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノ( $C_2 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルカルボニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノカルボニル、ジ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノスルホニル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノスルホニル、ジ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アミノカルボニル( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ジ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニル( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル( $C_1 - C_6$ ) アルキル、{ ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル } { ( $C_1 - C_6$ ) アルキル } アミノカルボニル( $C_1 - C_6$ ) アルキル及びジ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルアミノカルボニル( $C_1 - C_6$ ) アルキルから独立に選択される1~4個の基で置換されており；

Eは、(a) 結合であるか、或いは(b) ( $C_1 - C_3$ ) アルキレン又は( $C_1 - C_2$ ) アルキレニルオキシ(ここで、Oは、 $R^2$ に結合している)であり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立に選択される1~4個の基で置換されており；

$R^2$ は、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、ヒドロキシ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ハロ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ヒドロキシ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル( $C_2 - C_4$ ) アルキニル、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、ハロ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、ハロ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、ハロ( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、( $C_4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、ハロ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、ハロ( $C_4 - C_7$ ) シク

10

20

30

40

50

ロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、ハロ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノスルホニル、ジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、{(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル及びジ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルから独立に選択される4個以下の基で置換されており；

R<sup>3</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ、又は(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルから選択され、そして場合により、フッ素、シアノ、オキソ、R<sup>4</sup>、R<sup>4</sup>O<sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>N<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>O<sub>2</sub>C<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>C(=O)O<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>S、R<sup>4</sup>S(=O)<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>C(=O)NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)<sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)O<sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>OC(=O)NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=NCN)NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>O)<sub>2</sub>P(=O)O<sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>O)<sub>2</sub>P(=O)NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>OS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)<sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O<sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub><sup>-</sup>、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、R<sup>4</sup>OC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sup>-</sup>、(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=

10

20

30

40

50

O) NHS (=O)<sub>2</sub> -, (R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>O -, (R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>NC(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> -, スピロシクロアルキル; ヘテロシクリル(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで置換されていてもよい)、ヘテロアリール(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド、N, N-ジアルキル-置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)、アリールアミノ(これも同様に、場合により、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド及びN, N-ジアルキル-置換アミドで置換されていてもよい)及びヘテロアリールアミノ(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル-置換アミド、N, N-ジアルキル-置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)から独立に選択される4個以下の基で置換されており;そして

R<sup>4</sup>は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及び(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルから独立に選択される。

#### 【0023】

本発明の別の実施態様は、i)薬学的に許容しうる担体又は希釈剤、及びii)式(I)、(Ik)、(Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>)、(Im<sup>6-12</sup>)、(In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>)、(In<sup>6-12</sup>)、(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)、(Io<sup>6-12</sup>)、(Ip<sup>2</sup>)、もしくは(Ip<sup>4-7</sup>)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、医薬組成物である。

#### 【0024】

本発明の別の実施態様は、11-HSD1活性を阻害する方法であって、かかる処置を必要とする哺乳動物に、有効量の式(I)、(Ik)、(Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>)、(Im<sup>6-12</sup>)、(In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>)、(In<sup>6-12</sup>)、(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)、(Io<sup>6-12</sup>)、(Ip<sup>2</sup>)、もしくは(Ip<sup>4-7</sup>)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを投与する工程を含む方法である。

#### 【0025】

本発明の別の実施態様は、11-HSD1の活性又は発現に関連する疾患を有する被験者を処置する方法であって、被験者に有効量の式(I)、(Ik)、(Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>)、(Im<sup>6-12</sup>)、(In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>)、(In<sup>6-12</sup>)、(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)、(Io<sup>6-12</sup>)、(Ip<sup>2</sup>)、もしくは(Ip<sup>4-7</sup>)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを投与する工程を含む方法である。

#### 【0026】

本発明の別の実施態様は、かかる処置を必要とする哺乳動物において11-HSD1活性を阻害するための医薬の製造用の、式(I)、(Ik)、(Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>)、(Im<sup>6-12</sup>)、(In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>)、(In<sup>6-12</sup>)、(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)、(Io<sup>6-12</sup>)、(Ip<sup>2</sup>)、もしくは(Ip<sup>4-7</sup>)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーの使用である。

#### 【0027】

本発明の別の実施態様は、11-HSD1の活性又は発現に関連する疾患を有する被験者を処置するための医薬の製造用の、式(I)、(Ik)、(Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>)、(Im<sup>6-12</sup>)、(In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>)、(In<sup>6-12</sup>)、(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)、(Io<sup>6-12</sup>)、(Ip<sup>2</sup>)、もしくは(Ip<sup>4-7</sup>)の化合物、又はその薬学的

10

20

30

40

50

に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーの使用である。

【0028】

本発明の別の実施態様は、かかる処置を必要とする哺乳動物において11 - HSD1活性を阻害するのに使用するための、式(I)、(Ik)、(Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>)、(Im<sup>6-12</sup>)、(In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>)、(In<sup>6-12</sup>)、(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)、(Io<sup>6-12</sup>)、(Ip<sup>2</sup>)、もしくは(Ip<sup>4-7</sup>)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

【0029】

本発明の別の実施態様は、11 - HSD1の活性又は発現に関連する疾患を有する被験者を処置するために使用するための、式(I)、(Ik)、(Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>)、(Im<sup>6-12</sup>)、(In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>)、(In<sup>6-12</sup>)、(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)、(Io<sup>6-12</sup>)、(Ip<sup>2</sup>)、もしくは(Ip<sup>4-7</sup>)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである。

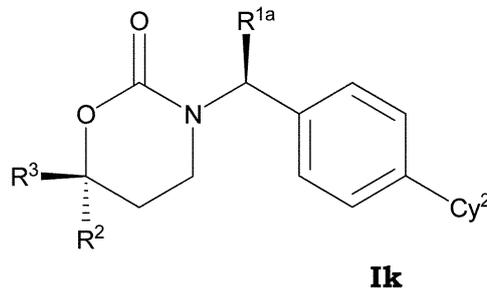
【0030】

発明の詳細な説明

本発明の別の実施態様は、式(Ik)：

【0031】

【化2】



【0032】

で示される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩であり；

R<sup>1a</sup>は、存在しないか、又はメチルもしくはエチルであり；

Cy<sup>2</sup>は、2,3 - ジヒドロ - 3 - オキソピリダジニル、1,2 - ジヒドロ - 2 - オキソピリミジニル、3,4 - ジヒドロ - 4 - オキソピリミジニル、又は1,2 - ジヒドロ - 2 - オキソピラジニルであり、そして場合により置換されており；

R<sup>2</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、八口(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)アルキニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルチオ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホ

ニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカ  
 ンスルホニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアル  
 カンスルホニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロ - アルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C  
 6)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C  
 1 - C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C  
 1 - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル  
 アミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコ  
 キシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C  
 6)アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシ  
 クリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル  
 カルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ、  
 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アル  
 コキシカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)  
 アルキル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> -  
 C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>  
 - C<sub>6</sub>)アルキル アミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C  
 2 - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ及  
 び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルから独立に選択される4個以下の基で置換されてお  
 り；そして

10

20

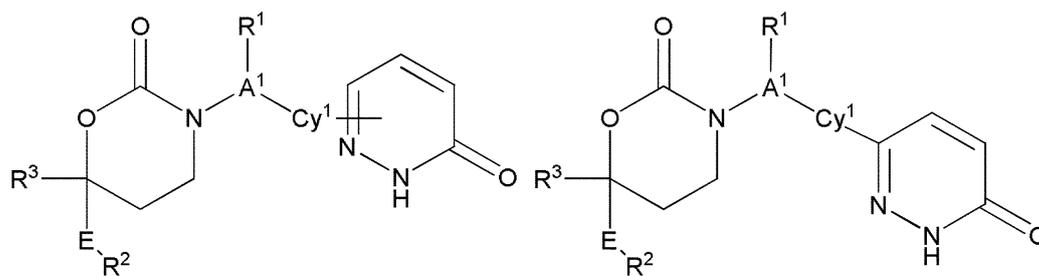
R<sup>3</sup>は、上記第1の実施態様と同義である。

【0033】

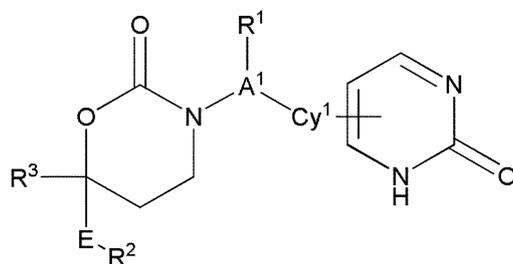
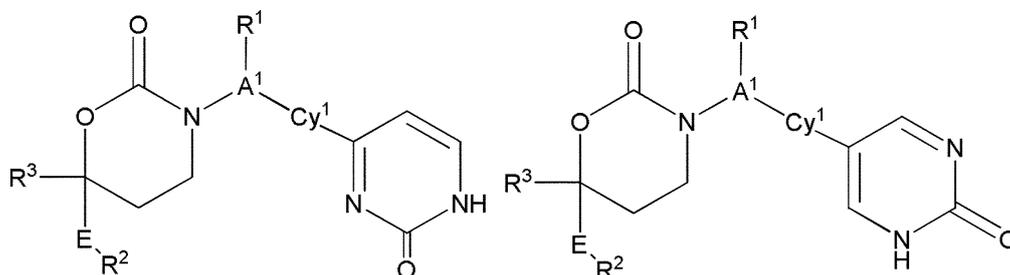
本発明の別の実施態様は、式(I m<sup>3</sup>)、(I m<sup>4</sup>)及び(I m<sup>6-12</sup>)のいずれか  
 1つの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマ  
 ーである：

【0034】

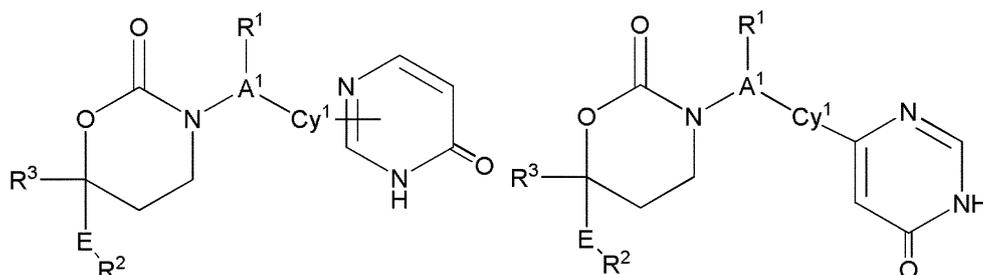
## 【化3】

Im<sup>3</sup>Im<sup>4</sup>

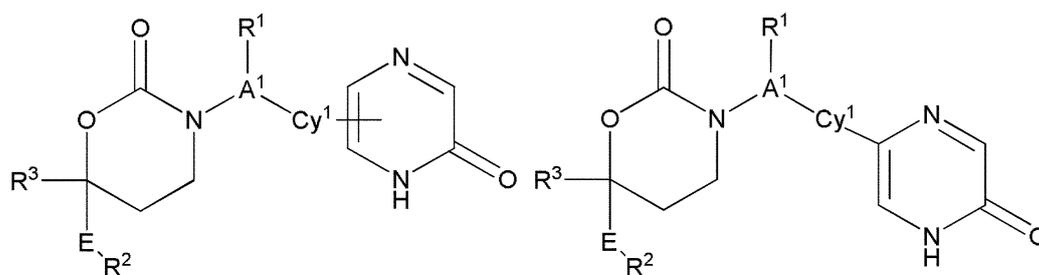
10

Im<sup>6</sup>Im<sup>7</sup>Im<sup>8</sup>

20

Im<sup>9</sup>Im<sup>10</sup>

30

Im<sup>11</sup>Im<sup>12</sup>

40

式 (Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>) 及び (Im<sup>6</sup> ~ 1<sup>2</sup>) において、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環は、第1の実施態様において Cy<sup>2</sup> について記載されているように、4個以下の置換基で場合により置換されている（水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している環窒素原子、即ち、「置

50

換可能な環窒素原子」での置換が包含される)。Cy<sup>2</sup>に適切な置換基、ならびにR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、Cy<sup>1</sup>及びEに適切な値は、上記第1の実施態様中と同義である。或いは、Cy<sup>1</sup>に適切な置換基ならびに式(Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>)及び(Im<sup>6-12</sup>)中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環に適切な置換基は、独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、八口(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)アルキニル、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルチオ、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル、ジ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル}アミノスルホニル、ジ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、{(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及びジ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり；そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A<sup>1</sup>、Cy<sup>1</sup>及びEの値は、上記第1の実施態様中と同義である。或いは、Cy<sup>1</sup>に適切な置換基は、

10

20

30

40

50

( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ、( $C_1 - C_4$ )ハロアルキル、( $C_1 - C_4$ )ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ及びニトロを含み；式( $Im^3$ )、( $Im^4$ )及び( $Im^{6-12}$ )中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の置換可能な環窒素原子に適切な置換基は、( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_3 - C_4$ )シクロアルキル、( $C_3 - C_4$ )シクロアルキル( $C_1 - C_2$ )アルキル、及び( $C_1 - C_4$ )ハロアルキルを含み；式( $Im^3$ )、( $Im^4$ )及び( $Im^{6-12}$ )中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の環炭素原子に適切な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_3 - C_4$ )シクロアルキル、( $C_3 - C_4$ )シクロアルキル( $C_1 - C_2$ )アルキル、ハロ( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_1 - C_4$ )アルコキシ、( $C_1 - C_4$ )ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノカルボニル、ジ( $C_1 - C_4$ )アルキルアミノカルボニル及び( $C_1 - C_4$ )アルキルカルボニルアミノを含み；そして $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $A^1$ 、 $Cy^1$ 及びEに適切な値は、上記第1の実施態様中と同義である。

10

## 【0035】

先の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルである。

## 【0036】

式( $Im^3$ )、( $Im^4$ )及び( $Im^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして $R^3$ は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

## 【0037】

式( $Im^3$ )、( $Im^4$ )及び( $Im^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして $R^3$ は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

## 【0038】

式( $Im^3$ )、( $Im^4$ )及び( $Im^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり； $R^2$ は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_1 - C_4$ )ハロアルキル、及び $SO_2Me$ から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている)であり；そして $R^3$ は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

## 【0039】

式( $Im^3$ )、( $Im^4$ )及び( $Im^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり； $R^2$ は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_1 - C_4$ )ハロアルキル、及び $SO_2Me$ から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている)であり；そして $R^3$ は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

## 【0040】

式( $Im^3$ )、( $Im^4$ )及び( $Im^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして $R^3$ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

## 【0041】

50

式 (Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>) 及び (Im<sup>6-12</sup>) の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup> は、好ましくはメチル又はエチルであり；R<sup>2</sup> は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そして R<sup>3</sup> は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0042】

式 (Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>) 及び (Im<sup>6-12</sup>) の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup> は、好ましくはメチル又はエチルであり；R<sup>2</sup> は、フェニル又はフルオロフェニルであり；R<sup>3</sup> は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり；式 (Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>) 及び (Im<sup>6-12</sup>) 中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の置換可能な環窒素原子上の置換基は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル、又は (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) ハロアルキルであり；そして式 (Im<sup>3</sup>)、(Im<sup>4</sup>) 及び (Im<sup>6-12</sup>) 中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の 1 個又は 2 個の環炭素原子は、場合により、メチル又はエチルで置換されている。

10

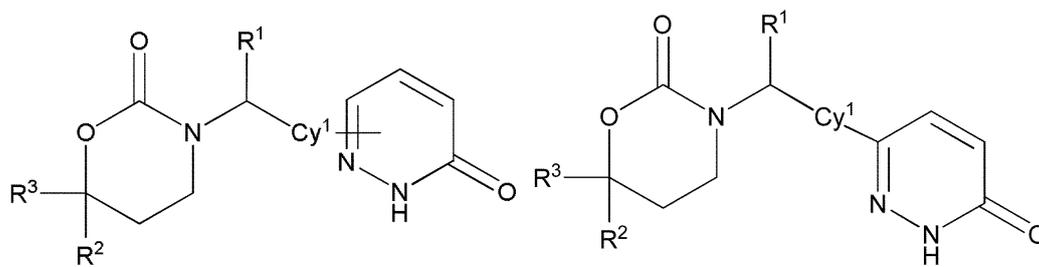
【0043】

本発明の別の実施態様は、式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである；

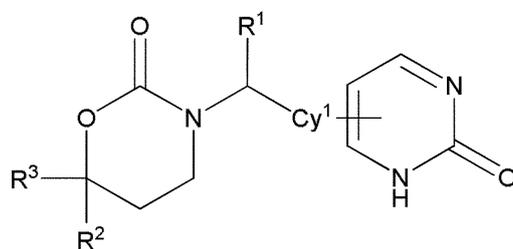
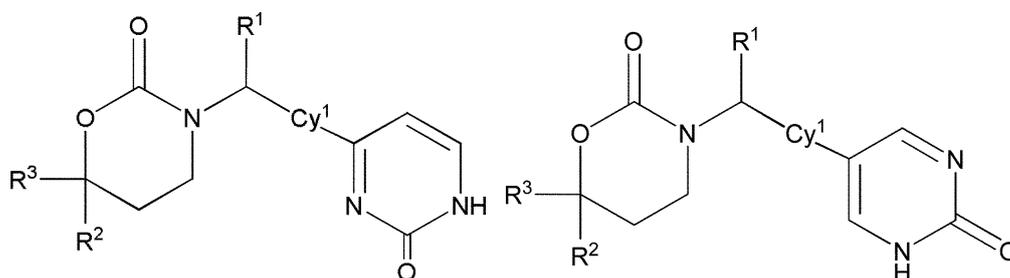
20

【0044】

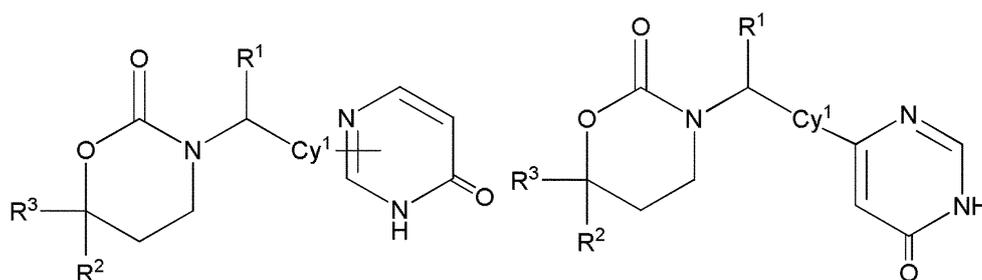
## 【化4】

In<sup>3</sup>In<sup>4</sup>

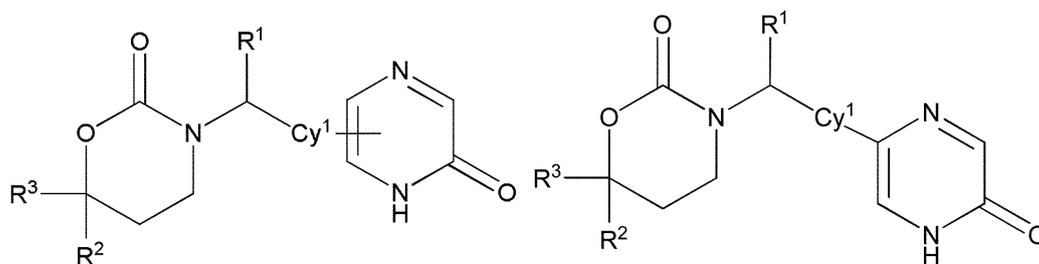
10

In<sup>6</sup>In<sup>7</sup>In<sup>8</sup>

20

In<sup>9</sup>In<sup>10</sup>

30

In<sup>11</sup>In<sup>12</sup>

40

式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6</sup> ~ In<sup>12</sup>) において、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環は、第1の実施態様において Cy<sup>2</sup> について記載されているように、4個以下の置換基で場合により置換されている（水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している窒素原子、即ち、「置換可能な環窒素原子」での置換が包含される）。Cy<sup>2</sup> に適切な置換基、ならびに R<sup>1</sup>、R

50

<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びCy<sup>1</sup>に適切な値は、上記第1の実施態様中と同義である。或いは、Cy<sup>1</sup>に適切な置換基、ならびに式(In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>)及び(In<sup>6-12</sup>)中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環は、独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、八口(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)アルキニル、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルチオ、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、八口(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、八口(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、八口(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルボニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルカルボニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル、ジ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、{(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル}アミノスルホニル、ジ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、{(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル及びジ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり；そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びCy<sup>1</sup>に適切な値は、上記第1の実施態様中と同義である。或いは、Cy<sup>1</sup>に適切な置換基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)八口アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)八口アルコキシ、

10

20

30

40

50

ハロゲン、シアノ及びニトロを含み；式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) 中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の置換可能な環窒素原子に適切な置換基は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) アルキル及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ハロアルキルを含み；式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) 中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の環炭素原子に適切な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ハロアルコキシ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルアミノカルボニル及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルカルボニルアミノを含み；そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及びCy<sup>1</sup> に適切な値は、上記第1の実施態様中と同義である。

10

## 【0045】

先の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup> は、好ましくはメチル又はエチルである。

## 【0046】

式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup> は、好ましくはメチル又はエチルであり；そしてR<sup>3</sup> は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

## 【0047】

式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup> は、好ましくはメチル又はエチルであり；そしてR<sup>3</sup> は、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

## 【0048】

式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup> は、好ましくはメチル又はエチルであり；R<sup>2</sup> は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから選択される1、2又は3個の置換基で置換されている)であり；そしてR<sup>3</sup> は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

## 【0049】

式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup> は、好ましくはメチル又はエチルであり；R<sup>2</sup> は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから選択される1、2又は3個の置換基で置換されている)であり；そしてR<sup>3</sup> は、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

## 【0050】

式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup> は、好ましくはメチル又はエチルであり；そしてR<sup>3</sup> は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

## 【0051】

式 (In<sup>3</sup>)、(In<sup>4</sup>) 及び (In<sup>6-12</sup>) の直後の段落に記載された実施態様の

50

それぞれについて、 $R^1$  は、好ましくはメチル又はエチルであり； $R^2$  は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そして $R^3$  は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0052】

式( $I n^3$ )、( $I n^4$ )及び( $I n^{6 \sim 12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$  は、好ましくはメチル又はエチルであり； $R^2$  は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そして $R^3$  は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり；式( $I n^3$ )、( $I n^4$ )及び( $I n^{6 \sim 12}$ )中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の置換可能な環窒素原子上の置換基は、( $C_1 - C_4$ )アルキル、( $C_3 - C_4$ )シクロアルキル、( $C_3 - C_4$ )シクロアルキル( $C_1 - C_2$ )アルキル、又は( $C_1 - C_2$ )ハロアルキルであり；そして式( $I n^3$ )、( $I n^4$ )及び( $I n^{6 \sim 12}$ )中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の1個又は2個の環炭素原子は、場合により、メチル又はエチルで置換されている。

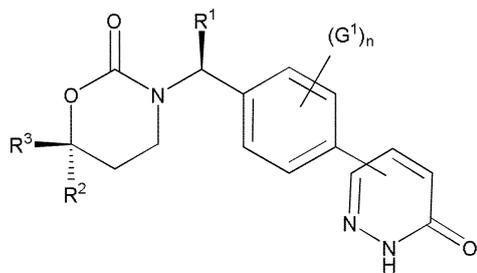
10

【0053】

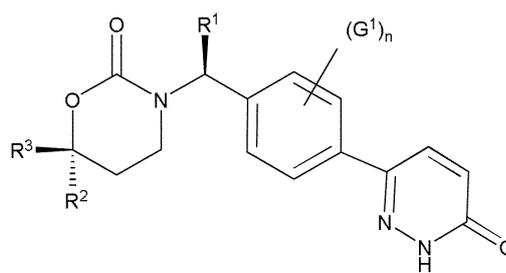
本発明の別の実施態様は、式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6 \sim 12}$ )のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である：

【0054】

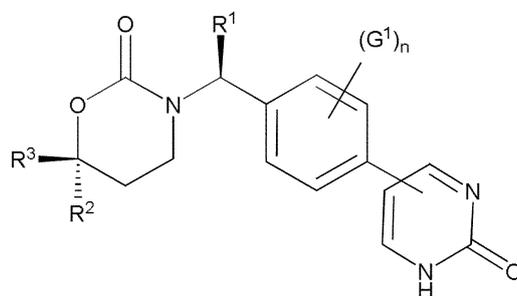
【化5】



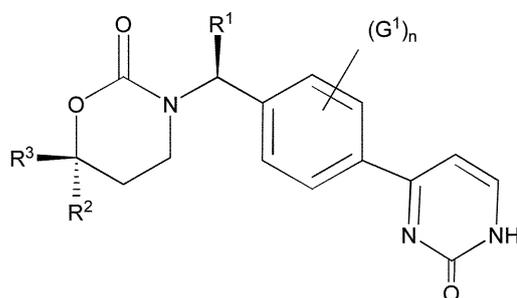
Io<sup>3</sup>



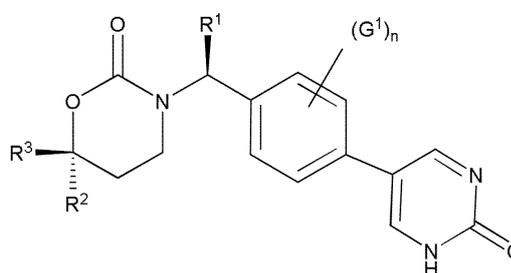
Io<sup>4</sup>



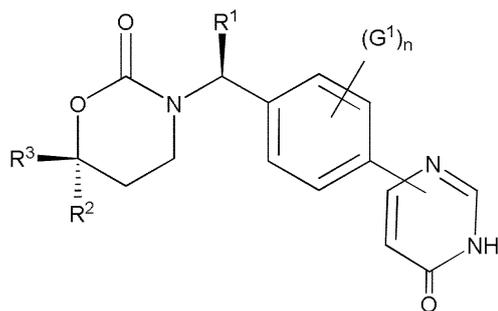
Io<sup>6</sup>



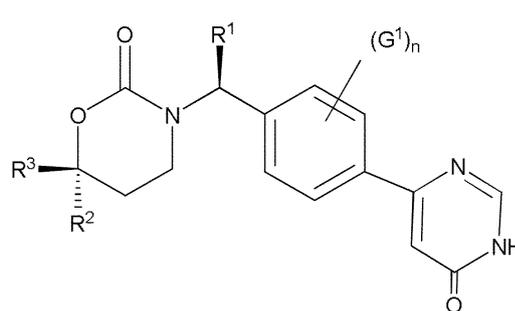
Io<sup>7</sup>



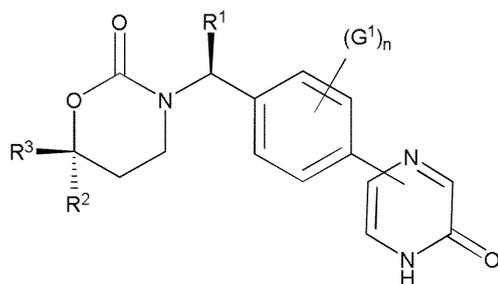
Io<sup>8</sup>



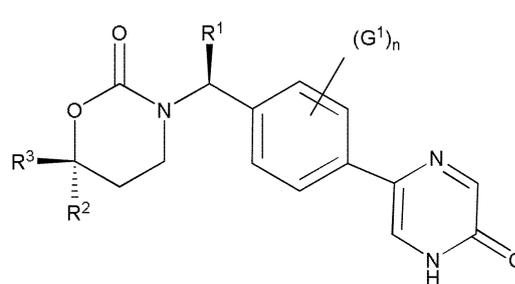
Io<sup>9</sup>



Io<sup>10</sup>



Io<sup>11</sup>



Io<sup>12</sup>

10

20

30

40

式 (Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>) 及び (Io<sup>6</sup> ~ 1<sup>2</sup>) において、オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環は、第1の実施態様においてCy<sup>2</sup> について記載されているように、4個以下の置換基で場合により置換され

50

ており（水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している窒素原子、即ち、「置換可能な環窒素原子」での置換が包含される）； $G^1$  に適切な値は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、ハロ $(C_2 - C_6)$  アルケニル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル $(C_2 - C_4)$  アルキニル、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルチオ、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルキルチオ、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$  アルカンスルフィニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルカンスルフィニル、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルカンスルフィニル、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 - C_6)$  アルカンスルホニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルカンスルホニル、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 - C_6)$  シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノ、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシカルボニル、 $H_2NCO$ 、 $H_2NSO_2$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_3)$  アルコキシ $(C_1 - C_3)$  アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルカルボニルアミノ $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルスルホニルアミノ $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシカルボニル $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノ $(C_1 - C_6)$  アルキル アミノ $(C_2 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$  アルコキシ、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  アルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_3 - C_6)$  シクロアルキル $\} \{(C_1 - C_6)$  アルキル $\}$  アミノカルボニル、ジ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルアミノカルボニル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(C_3 - C_6)$  シクロアルキル $\} \{(C_1 - C_6)$  アルキル $\}$  アミノスルホニル、ジ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ $(C_1 - C_6)$  アルキル、アミノカルボニル $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$  アルキル、ジ $(C_1 - C_6)$  アルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $\{(C_3 - C_6)$  シクロアルキル $\} \{(C_1 - C_6)$  アルキル $\}$  アミノカルボニル $(C_1 - C_6)$  アルキル及びジ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルアミノカルボニル $(C_1 - C_6)$  アルキルであり； $n$  は、0、1、2又は3であり；そして $Cy^2$  に適切な置換ならびに $R^1$ 、 $R^2$  及び $R^3$  に適切な値は、上記第1の実施態様と同義である。或いは、 $n$  は、0、1、2又は3であり； $G^1$  に適切な値、ならびに式 $(Io^3)$ 、 $(Io^4)$  及び $(Io^{6-1}^2)$  中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環の置換基

10

20

30

40

50

は、独立に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、八口(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルキニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>)アルキニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルチオ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルチオ、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキルチオ、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルフィニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルフィニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルカンスルホニル、八口(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルカンスルホニル、八口(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル、H<sub>2</sub>NCO、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシカルボニル(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ヘテロアリアル、アミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ及び(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルであり；そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>の値は、上記第1の実施態様と同義である。或いは、nは、0、1、2又は3であり；G<sup>1</sup>に適切な値は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)八口アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)八口アルコキシ、八口ゲン、シアノ及びニトロを含み；式(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)及び(Io<sup>6-12</sup>)中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の置換可能な環窒素原子に適切な置換基は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキル及びC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>八口アルキルを含み；式(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)及び(Io<sup>6-12</sup>)中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の環炭素原子に適切な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキル、八口(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)八口アルコキシ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアミノカルボニル及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルカルボニルアミノを含み；そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>に適切な値は、上記第1の実施態様と同義である。

10

20

30

40

50

## 【0055】

先の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルである。

## 【0056】

式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして $R^3$ は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

10

## 【0057】

式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして $R^3$ は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

## 【0058】

式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり； $R^2$ は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、( $C_1-C_4$ )アルキル、( $C_1-C_4$ )ハロアルキル及び $SO_2Me$ から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている)であり；そして $R^3$ は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

## 【0059】

式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり； $R^2$ は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、( $C_1-C_4$ )アルキル、( $C_1-C_4$ )ハロアルキル及び $SO_2Me$ から選択される1、2又は3個の置換基で置換されている)であり；そして $R^3$ は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

## 【0060】

式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして $R^3$ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

## 【0061】

式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり； $R^2$ は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そして $R^3$ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

## 【0062】

式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、 $R^1$ は、好ましくはメチル又はエチルであり； $R^2$ は、フェニル又はフルオロフェニルであり； $R^3$ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の置換可能な環窒素原子上の置換基は、( $C_1-C_4$ )アルキル、( $C_3-C_4$ )シクロアルキル、( $C_3-C_4$ )シクロアルキル( $C_1-C_2$ )アルキル、又は( $C_1-C_2$ )ハロアルキルであり；そして式( $I o^3$ )、( $I o^4$ )及び( $I o^{6-12}$ )中のオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラ

50

ジニル環中の1個又は2個の環炭素原子は、場合により、メチル又はエチルで置換されている。

【0063】

本発明の別の実施態様(本明細書において「第1の代替実施態様」と言及される)は、構造式(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)及び(Io<sup>6-12</sup>) [式中:nは、0又は1、好ましくは0であり;各G<sup>1</sup>は、独立に、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり;オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル及びオキソジヒドロピラジニルは、置換可能な環窒素原子の位置で、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルカルボニルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、アミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、{(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル}{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル}アミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又はジ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキルアミノカルボニル(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルで置換されており;オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル及びオキソジヒドロピラジニルは、場合により、1個以上の置換可能な環炭素原子の位置で、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルコキシ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルアミノカルボニル及び(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキルカルボニルアミノから独立に選択される1個の基で置換されており;R<sup>1</sup>は、メチル又はエチルであり;R<sup>2</sup>は、フェニル、チエニル、ピリジル又はイソプロピル(各々場合により、ハロ、メチル、メチルチオ又は(4-モルホリノ)メチルから独立に選択される3個以下の基で置換されている)であり;そしてR<sup>3</sup>は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチル(各々場合により、メチル、HO-、MeO-、H<sub>2</sub>N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)<sub>2</sub>NH-、H<sub>2</sub>NC(=O)-、MeNHC(=O)-、HO<sub>2</sub>C-、(HO)<sub>2</sub>P(=O)O-、H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>O-、H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、オキソ、シアノ、HO<sub>2</sub>C-、HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、4-モルホリノ、HOCH<sub>2</sub>C(=O)NH-、H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH-、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NCoN)NH-、Me-、MeS-、MeSO<sub>2</sub>-MeSO<sub>2</sub>N(Me)-、MeS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ-、イミダゾリル、テトラゾリル、H<sub>2</sub>NCONH-、H<sub>2</sub>NCO<sub>2</sub>-、HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、MeNH-、Me<sub>2</sub>N-及びMeCONMeから独立に選択される2個以下の基で置換されている)である]

【0064】

或いは、構造式(Io<sup>3</sup>)、(Io<sup>4</sup>)及び(Io<sup>6-12</sup>)について、R<sup>2</sup>は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている)であり;そしてR<sup>3</sup>は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり;そして可変基の残りは、第1の代替実施態様について上に記載されたとおりである。

【0065】

10

20

30

40

50

或いは、構造式 ( I o <sup>3</sup> )、( I o <sup>4</sup> ) 及び ( I o <sup>6 ~ 1 2</sup> ) について、R <sup>3</sup> は、H <sub>2</sub> NC (= O) C Me <sub>2</sub> C H <sub>2</sub>、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、; そして可変基の残りは、第 1 の代替実施態様について上に記載されたとおりである。

## 【 0 0 6 6 】

或いは、構造式 ( I o <sup>3</sup> )、( I o <sup>4</sup> ) 及び ( I o <sup>6 ~ 1 2</sup> ) について、R <sup>2</sup> は、フェニル ( 場合により、ハロ、シアノ、CONH <sub>2</sub>、( C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> ) アルキル、( C <sub>1</sub> - C <sub>4</sub> ) ハロアルキル及び SO <sub>2</sub> Me から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基で置換されている ) であり ; そして R <sup>3</sup> は、H <sub>2</sub> NC (= O) C Me <sub>2</sub> C H <sub>2</sub>、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり ; そして可変基の残りは、第 1 の代替実施態様で記載されたとおりである。

10

## 【 0 0 6 7 】

或いは、構造式 ( I o <sup>3</sup> )、( I o <sup>4</sup> ) 及び ( I o <sup>6 ~ 1 2</sup> ) について、R <sup>3</sup> は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり ; そして可変基の残りは、第 1 の代替実施態様で記載されたとおりである。

## 【 0 0 6 8 】

或いは、構造式 ( I o <sup>3</sup> )、( I o <sup>4</sup> ) 及び ( I o <sup>6 ~ 1 2</sup> ) について、R <sup>2</sup> は、フェニル又はフルオロフェニルであり ; そして R <sup>3</sup> は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり ; そして可変基の残りは、第 1 の代替実施態様で記載されたとおりである。

20

## 【 0 0 6 9 】

或いは、構造式 ( I o <sup>3</sup> )、( I o <sup>4</sup> ) 及び ( I o <sup>6 ~ 1 2</sup> ) について、R <sup>2</sup> は、フェニル又はフルオロフェニルであり ; R <sup>3</sup> は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり ; オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の 1 個又は 2 個の環炭素原子は、場合により、メチル又はエチルで置換されており ; そして可変基の残りは、第 1 の代替実施態様で記載されたとおりである。

## 【 0 0 7 0 】

前記 7 つの段落に記載された実施態様について、n は、0 であり、そしてオキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の置換可能な環炭素の全ては、好ましくは非置換である。

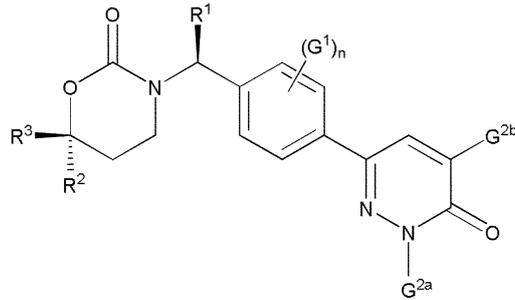
30

## 【 0 0 7 1 】

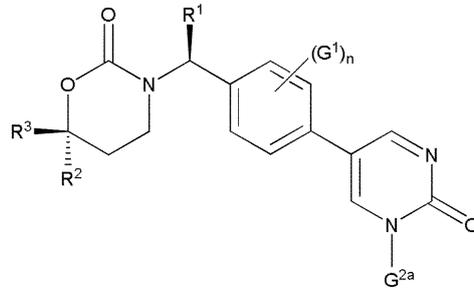
本発明の別の実施態様は、式 ( I p <sup>2</sup> ) 及び ( I p <sup>4 ~ 7</sup> ) のいずれか一つにより表される化合物、又はその薬学的に許容しうる塩である :

## 【 0 0 7 2 】

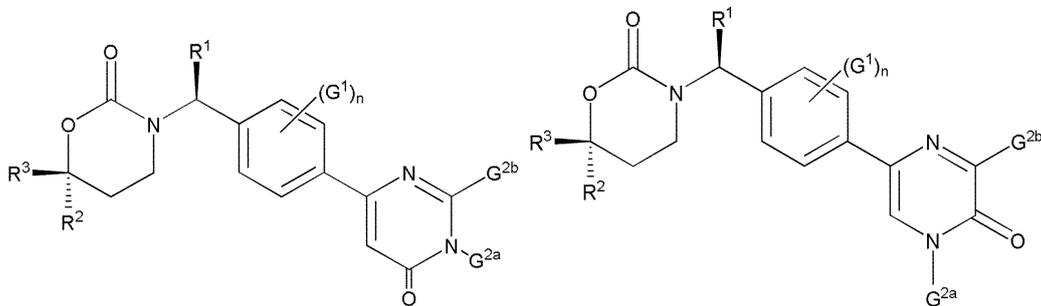
## 【化6】

Ip<sup>2</sup>

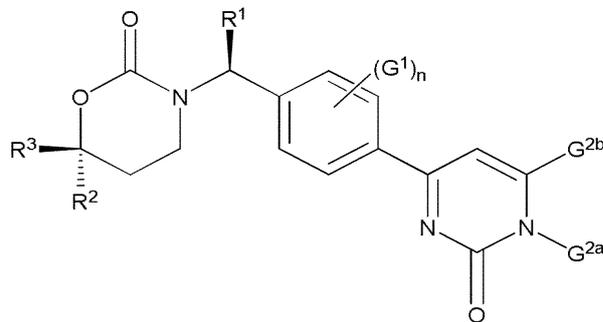
10

Ip<sup>4</sup>

20

Ip<sup>5</sup>Ip<sup>6</sup>

30

Ip<sup>7</sup>

40

式 (Ip<sup>2</sup>) 及び (Ip<sup>4-7</sup>) において、G<sup>1</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) ハロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；n は、0、1 又は 2 であり；G<sup>2a</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) ハロアルキルであり；G<sup>2b</sup> は、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>) シクロアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル、ハロ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) ハロアルコキシ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>

50

) アルキルアミノカルボニル、ジ(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルアミノカルボニル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキルカルボニルアミノであり;そしてR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>に適切な値は、上記第1の実施態様中と同義である。

## 【0073】

前段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup>は、好ましくはメチル又はエチルである。

## 【0074】

式(Ip<sup>2</sup>)及び(Ip<sup>4-7</sup>)の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup>は、好ましくはメチル又はエチルであり;そしてR<sup>3</sup>は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

10

## 【0075】

式(Ip<sup>2</sup>)及び(Ip<sup>4-7</sup>)の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup>は、好ましくはメチル又はエチルであり;そしてR<sup>3</sup>は、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

## 【0076】

式(Ip<sup>2</sup>)及び(Ip<sup>4-7</sup>)の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup>は、好ましくはメチル又はエチルであり;R<sup>2</sup>は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている)であり;そしてR<sup>3</sup>は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

## 【0077】

式(Ip<sup>2</sup>)及び(Ip<sup>4-7</sup>)の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup>は、好ましくはメチル又はエチルであり;R<sup>2</sup>は、フェニル(場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている)であり;そしてR<sup>3</sup>は、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

30

## 【0078】

式(Ip<sup>2</sup>)及び(Ip<sup>4-7</sup>)の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup>は、好ましくはメチル又はエチルであり;そしてR<sup>3</sup>は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

## 【0079】

式(Ip<sup>2</sup>)及び(Ip<sup>4-7</sup>)の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup>は、好ましくはメチル又はエチルであり;R<sup>2</sup>は、フェニル又はフルオロフェニルであり;そしてR<sup>3</sup>は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

## 【0080】

式(Ip<sup>2</sup>)及び(Ip<sup>4-7</sup>)の直後の段落に記載された実施態様のそれぞれについて、R<sup>1</sup>は、好ましくはメチル又はエチルであり;R<sup>2</sup>は、フェニル又はフルオロフェニルであり;R<sup>3</sup>は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり;置換基G<sup>2a</sup>は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub>)シクロアルキル(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)アルキル、及び(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>)ハロアルキルから選択され;そしてG<sup>2b</sup>は、場合により、水素、メチル又はエチルから選択される。

50

## 【0081】

本発明の別の実施態様（本明細書において「第2の代替実施態様」と言及される）は、構造式（I p<sup>2</sup>）及び（I p<sup>4 ~ 7</sup>）[式中、nは、0又は1、好ましくは0であり；各G<sup>1</sup>は、独立に、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルコキシ、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）ハロアルキル、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ又はニトロであり；G<sup>2 a</sup>は、ヒドロキシ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルカルボニルアミノ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルコキシ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、アミノ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルアミノ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、ジ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルアミノ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、シアノ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、アミノカルボニル（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルアミノカルボニル（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、ジ（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルアミノカルボニル（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、（C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）シクロアルキルアミノカルボニル（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル、{（C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）シクロアルキル}{（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル}アミノカルボニル（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキル又はジ（C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>）シクロアルキルアミノカルボニル（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）アルキルであり；G<sup>2 b</sup>は、水素、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル、（C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>）シクロアルキル、（C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>）シクロアルキル（C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>）アルキル、ハロ（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルコキシ、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）ハロアルコキシ、CONH<sub>2</sub>、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキルアミノカルボニル、ジ（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキルアミノカルボニル又は（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキルカルボニルアミノであり；R<sup>1</sup>は、メチル又はエチルであり；R<sup>2</sup>は、フェニル、チエニル、ピリジル又はイソプロピル（各々、場合により、ハロ、メチル、メチルチオ又は（4-モルホリノ）メチルから独立に選択される3個以下の基で置換されている）であり；そしてR<sup>3</sup>は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ピニル、アリル又はエトキシエチル（各々、場合により、メチル、HO-、MeO-、H<sub>2</sub>N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)<sub>2</sub>NH-、H<sub>2</sub>NC(=O)-、MeNHC(=O)-、HO<sub>2</sub>C-、(HO)<sub>2</sub>P(=O)O-、H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>O-、H<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、オキソ、シアノ、HO<sub>2</sub>C-、HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、4-モルホリノ、HOCH<sub>2</sub>C(=O)NH-、H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NCoN)NH-、Me-、MeS-、MeSO<sub>2</sub>-、MeSO<sub>2</sub>N(Me)-、MeS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ-、イミダゾリル、テトラゾリル、H<sub>2</sub>NCONH-、H<sub>2</sub>NCO<sub>2</sub>-、HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、MeNH-、Me<sub>2</sub>N-及びMeCONMeから独立に選択される2個以下の基で置換されている）である]により表される化合物である。

## 【0082】

或いは、構造式（I p<sup>2</sup>）及び（I p<sup>4 ~ 7</sup>）について、R<sup>2</sup>は、フェニル（場合により、ハロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）アルキル、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）ハロアルキル及びSO<sub>2</sub>Meから独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている）であり；そしてR<sup>3</sup>は、MeSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；そして可変基の残りは、第2の代替実施態様について上に記載されたとおりである。

## 【0083】

或いは、構造式（I p<sup>2</sup>）及び（I p<sup>4 ~ 7</sup>）について、R<sup>3</sup>は、H<sub>2</sub>NC(=O)CMe<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；そして可変基の残りは、第2の代替実施態様について上に記載されたとおりである。

## 【0084】

或いは、構造式（I p<sup>2</sup>）及び（I p<sup>4 ~ 7</sup>）について、R<sup>2</sup>は、フェニル（場合によ

10

20

30

40

50

り、ハロ、シアノ、 $\text{CONH}_2$ 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ ハロアルキル及び $\text{SO}_2\text{Me}$ から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基で置換されている)であり；そして $\text{R}^3$ は、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；そして可変基の残りは、第2の代替実施態様で記載されたとおりである。

【0085】

或いは、構造式(I p<sup>2</sup>)及び(I p<sup>4-7</sup>)について、 $\text{R}^3$ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；そして可変基の残りは、第2の代替実施態様で記載されたとおりである。

【0086】

或いは、構造式(I p<sup>2</sup>)及び(I p<sup>4-7</sup>)について、 $\text{R}^2$ は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そして $\text{R}^3$ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；そして可変基の残りは、第2の代替実施態様で記載されたとおりである。

【0087】

或いは、構造式(I p<sup>2</sup>)及び(I p<sup>4-7</sup>)について、 $\text{R}^2$ は、フェニル又はフルオロフェニルであり； $\text{R}^3$ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；オキソジヒドロピリダジニル環、オキソジヒドロピリミジニル環及びオキソジヒドロピラジニル環中の1個又は2個の置換可能な環炭素原子は、場合により、メチル又はエチルで置換されており；そして可変基の残りは、第2の代替実施態様で記載されたとおりである。

【0088】

前記7つの段落に記載された実施態様について、 $n$ は、0であり、そして $\text{G}^{2b}$ は、好ましくは-Hである。

【0089】

本発明の化合物はまた、INHIBITORS OF 11 -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1、米国仮特許出願第61/135,933号(2008年7月25日出願)(代理人整理番号4370.1000-000)；Cyclic Inhibitors Of 11 -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1、米国仮特許出願第61/135,933号(2008年5月1日出願)；Cyclic Inhibitors Of 11 -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1、米国仮特許出願第61/137,148号(2008年7月25日出願)；及びCyclic Inhibitors Of 11 -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1、国際特許出願PCT/US2008/009017号(2008年7月25日出願)にも開示されており；これらの出願の全教示内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0090】

定義

「アルキル」という用語は、1~10個の炭素原子を有する直鎖又は分岐の炭化水素基を意味し、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、 $sec$ -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、 $n$ -ヘキシル、 $n$ -ヘプチル、 $n$ -オクチル、 $n$ -ノニル、 $n$ -デシルなどを含む。

【0091】

「シクロアルキル」という用語は、3~10個の炭素原子を有する単環式、二環式又は三環式の飽和炭化水素環を意味し、例えば、シクロプロピル(c-Pr)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2]オクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、スピロ[4.4]ノナン、アダマンチルなどを含む。

【0092】

「アリール」という用語は、フェニル基、ナフチル基、インダニル基又はテトラヒドロナフタレン基である、芳香族基を意味する。アリール基は、場合により、1~4個の置換基で置換されている。例示的な置換基は、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、C

10

20

30

40

50

O<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル置換アミド及びN,N-ジアルキル置換アミドを含む。

【0093】

「ヘテロアリアル」という用語は、N、O、及びSから選択される0～4個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和環に場合により縮合してもよい、5員及び6員ヘテロ芳香族基を意味し、例えば、2-又は3-チエニル、2-又は3-フラニル、2-又は3-ピロリル、2-、3-、又は4-ピリジル、2-ピラジニル、2-、4-、又は5-ピリミジニル、3-又は4-ピリダジニル、1H-インドール-6-イル、1H-インドール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-6-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2-、4-、5-、6-、7-又は8-キナゾリニル、2-、3-、5-、6-、7-又は8-キノキサリニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリニル、2-、4-、又は5-チアゾリル、2-、3-、4-、又は5-ピラゾリル、2-、3-、4-、又は5-イミダゾリルである、ヘテロ芳香族基を含む。ヘテロアリアルは、場合により置換されている。例示的な置換基は、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO<sub>2</sub>H、CONH<sub>2</sub>、N-モノアルキル置換アミド及びN,N-ジアルキル置換アミドを含むか、又はオキソによりN-オキシドを形成する。

10

【0094】

「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、及びSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、4員、5員、6員及び7員の飽和又は部分不飽和の複素環を意味する。例示的なヘテロシクリルは、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン、1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジン、1,4-ジヒドロ-4-オキソピリジン、ピペラジン-2-オン、3,4,5,6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、3,4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1,3-ジオキサラン、1,3-ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2,4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1,3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン 1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-1,2,5-チアオキサゾール 1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン 1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-1,2,6-チアアジアジン 1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-1,2,5-チアアジアゾール 1,1-ジオキシド イソチアゾリジン 1,1-ジオキシド、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル及び5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルを含む。ヘテロシクリルは、場合により1～4個の置換基で置換されていることができる。例示的な置換基は、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン及びオキソを含む。

20

30

40

【0095】

「スピロシクロアルキル」という用語は、別のアルキル又はシクロアルキル基と1個の環炭素を共有するシクロアルキル基を意味する。

【0096】

本明細書において使用されるとき、「被験者」及び「患者」という用語は、互換的に使用してもよく、処置を必要とする哺乳動物、例えば、ペット(例えば、イヌ、ネコなど)、家畜(例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど)及び実験動物(例えば、ラット、マウス、モルモットなど)を意味する。典型的には、被験者は処置を必要とするヒトである

50

## 【0097】

開示される化合物又はその薬学的に許容しうる塩が、構造により命名又は描写されるとき、当然のことながら、この化合物又はその薬学的に許容しうる塩の溶媒和物又は水和物もまた含まれる。「溶媒和物」とは、溶媒分子が、結晶化の間に結晶格子中に取り込まれた、結晶形のことを指す。溶媒和物は、水、又はエタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、及びEtOAcのような非水性溶媒を含んでもよい。水が結晶格子中に取り込まれた溶媒分子である、溶媒和物は、典型的には「水和物」と呼ばれる。水和物は、化学量論量の水和物、更には種々の量の水を含有する組成物を含む。実施例に開示される化合物の幾つかは、無水の形であってもよい。

## 【0098】

「化合物」という用語はまた、1ヶ所以上の位置でジウテリウムで標識されてものを含む。「ある位置でジウテリウムで標識された」とは、その位置でのジウテリウム量が、天然存在度で存在する量よりも大きいことを意味する。ある場合には、ある「化合物」中の各位置のジウテリウムは天然存在度で存在する。

## 【0099】

開示化合物の幾つかは、種々の立体異性体形で存在してもよい。立体異性体は、その空間的配置のみが異なる化合物である。エナンチオマーは、最も一般的にはキラル中心として作用する不斉置換炭素原子を含有するために、鏡像が重ね合わせできない立体異性体の対である。「エナンチオマー」は、互いに鏡像であって、重ね合わせできない、一对の分子を意味する。ジアステレオマーは、最も一般的には2個以上の不斉置換炭素原子を含有するため、鏡像として関連付けられない立体異性体である。構造式中の記号「\*」は、キラル炭素中心の存在を表す。「R」及び「S」は、1個以上のキラル炭素原子の周りの置換基の立体配置を表す。したがって「R\*」及び「S\*」は、1個以上のキラル炭素原子の周りの置換基の相対立体配置を意味する。

## 【0100】

「ラセミ体」又は「ラセミ混合物」は、等モル量の2種のエナンチオマーの化合物を意味し、そしてこのような混合物は、光学活性を示さない、即ち、これらは偏光面を回転させない。

## 【0101】

「幾何異性体」は、炭素-炭素二重結合に対する、シクロアルキル環に対する、又は架橋二環系に対する置換原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素-炭素二重結合の各側の原子(H以外)は、E(置換基は、炭素-炭素二重結合の反対側にある)又はZ(置換基は、同じ側に位置する)立体配置にあってもよい。

## 【0102】

「R」、「S」、「S\*」、「R\*」、「E」、「Z」、「cis」、及び「trans」は、コア分子に対する立体配置を示す。

## 【0103】

本発明の化合物は、異性体特異的合成法又は異性体混合物からの分割のいずれかにより、個々の異性体として調製することができる。従来分割法は、光学活性酸を用いる異性体対の各異性体の遊離塩基の塩形成(後に分別結晶及び遊離塩基の再生が続く)、光学活性アミンを用いる異性体対の各異性体の酸の形の塩形成(後に分別結晶及び遊離酸の再生が続く)、光学的に純粋な酸、アミンもしくはアルコールを用いる異性体対の異性体のそれぞれのエステルもしくはアミド形成(後にクロマトグラフィー分離及びキラル補助基の除去が続く)、又は種々の周知のクロマトグラフィー法を用いる出発物質もしくは最終生成物のいずれかの異性体混合物の分割を含む。

## 【0104】

開示化合物の立体化学が構造により命名又は描写されるとき、命名又は描写される立体異性体は、他の立体異性体に対して、少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9%(重量)の純度である。単一エナンチオマーが構造により命名又は描写されるとき、命名又は描写されるエナンチオマーは、少なくとも60%、70%、80%

10

20

30

40

50

、90%、99%又は99.9%(重量)の光学純度である。重量%光学純度は、(エナンチオマーの重量)の(エナンチオマーの重量+その光学異性体の重量)に対する比である。

【0105】

開示化合物が、立体化学を示すことなく構造により命名又は描写され、かつ化合物が、少なくとも1個のキラル中心を有するとき、当然のことながら、この名称又は構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の一方のエナンチオマー、化合物のラセミ混合物、及びその対応する光学異性体に対して一方のエナンチオマーを多く含む混合物を包含する。

【0106】

開示化合物が、立体化学を示すことなく構造により命名又は描写され、かつ少なくとも2個のキラル中心を有するとき、当然のことながら、この名称又は構造は、他のジアステレオマーを含まない1つのジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まない一对のジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、他のジアステレオマーに対して1つのジアステレオマーを多く含むジアステレオマーの混合物、及び他のジアステレオマー対に対して一对のジアステレオマーを多く含むジアステレオマー対の混合物を含む。

10

【0107】

本発明の化合物は、薬学的に許容しうる塩の形で存在してもよい。医薬中での使用について、本発明の化合物の塩とは、非毒性の「薬学的に許容しうる塩」のことを指す。薬学的に許容しうる塩の形は、薬学的に許容しうる酸性/アニオン性又は塩基性/カチオン性塩を含む。

20

【0108】

薬学的に許容しうる塩基性/カチオン性塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ジエタノールアミン、n-メチル-D-グルカミン、L-リシン、L-アルギニン、アンモニウム、エタノールアミン、ピペラジン及びトリエタノールアミン塩を含む。

【0109】

薬学的に許容しうる酸性/アニオン性塩は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストラート(estolate)、エシラート(esylate)、フマル酸塩、グルセプタート(gluceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニラート(glycolylarsanilate)、ヘキシルレゾルシナート(hexylresorcinate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸/ニリン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、サブアセタート(subacetate)、コハク酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシラート、及びトリエチオジド(triethio dide)塩を含む。

30

【0110】

以下の略語は、表示された意味を有する：

40

【0111】

【表 1】

略語	意味	
A%	領域パーセンテージ	
Boc	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル又は <i>t</i> -ブトキシカルボニル	
(Boc) <sub>2</sub> O	ジ- <i>tert</i> -ブチルジカルボナート	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CbzCl	クロロギ酸ベンジル	10
c-Pr	シクロプロピル	
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCC	N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCU	N,N'-ジシクロヘキシルウレア	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	20
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMPU	1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン	
2,4-DNP	2,4-ジニトロフェニルヒドラジン	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
DPTBS	ジフェニル- <i>t</i> -ブチルシリル	
dr	ジアステレオマー比	30
EDC.HCl, EDCI	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
Equiv	当量	
EtOAc	酢酸エチル	
Fmoc	1-[[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]オキシ]-	
Fmoc-OSu	1-[[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]オキシ]-2,5- ピロリジンジオン	
h, hr	時間	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	40
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	

KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラザン	
LAH 又は LiAlH <sub>4</sub>	水素化アルミニウムリチウム	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラザン	
m-CPBA	メタ-クロロペルオキシ安息香酸	
Me	メチル	
MsCl	メタンスルホニルクロリド	
Min	分	10
MS	質量スペクトル	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO <sub>3</sub>	重炭酸ナトリウム	
NaN <sub>3</sub>	アジ化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸ナトリウム	
NMM	N-メチルモルホリン	20
NMP	N-メチルピロリジノン	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
PE	石油エーテル	
Quant	定量的収率	
rt	室温	
Satd	飽和	
SOCl <sub>2</sub>	塩化チオニル	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	30
SPA	シンチレーション近接アッセイ	
SPE	固相抽出	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBS	t-ブチルジメチルシリル	
TBDPS	t-ブチルジフェニルシリル	
TBSCl	t-ブチルジメチルシリルクロリド	
TBDPSCl	t-ブチルジフェニルシリルクロリド	40
TEA	トリエチルアミン又はEt <sub>3</sub> N	
TEMPO	2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ遊離基	
Teoc	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]-	

Teoc-OSu	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2,5-ジ オン
T <sub>ext</sub>	外部温度
T <sub>int</sub>	内部温度
TFA	トリフルオロ酢酸
Tlc, TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシリル
TMSCl	クロロトリメチルシラン又はトリメチルシリルクロリド
t <sub>R</sub>	保持時間
TsOH	p-トルエンスルホン酸

10

## 【0112】

## 合成法の一般的説明

式(I\*)の化合物は、幾つかの製造法により調製することができる。以下の論考において、A<sup>1</sup>、Cy<sup>1</sup>、E、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y及びnは、特に断りない限り上述の意味を有する。Cy<sup>2</sup>は、場合により置換されている3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジニル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジニル、2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジニル又は2-オキソ-1,2-ジヒドロピラジニル基である：

20

## 【0113】

## 【化7】



後述の合成中間体及び式(I\*)の最終生成物が、目的の反応に介入しうる、潜在的に反応性の官能基、例えば、アミノ、ヒドロキシル、チオール及びカルボン酸基を含有する場合に、その中間体の保護形を利用するのが有利であろう。保護基の選択、導入及びその次の脱離の方法は、当業者には周知である(T.W. Greene and P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999)。かかる保護基操作は、以下の論考に想定されているが、明示的には記載されていない。一般に、反応スキーム中の試薬は、等モル量で使用される；しかしある場合には、反応を完了まで押し進めるために過剰な1つの試薬を使用することが望まれることもある。これは、特に過剰な試薬を蒸発又は抽出により容易に除去できる場合に当てはまる。反応混合物中のHClを中和するために使用される塩基は、一般に僅かな過剰～かなりの過剰(1.05～5当量)で使用される。

30

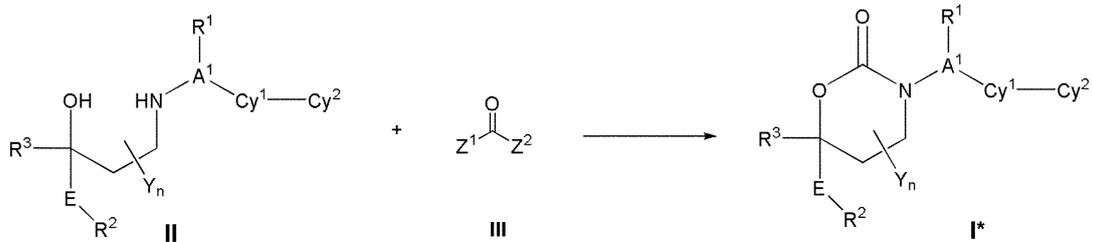
40

## 【0114】

第1の製造法では、式(I\*)の化合物は、式(II)のアミノアルコール中間体と式(III) [式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、塩化物、1-イミダゾリル又はアリアルオキシドのような脱離基である]の試薬との、THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、トルエン又はMeCNのような不活性溶媒中での、通常、それぞれトリエチルアミン又はNaHCO<sub>3</sub>のような有機又は無機塩基の存在下での、-10～120での反応により調製することができる：

## 【0115】

## 【化8】



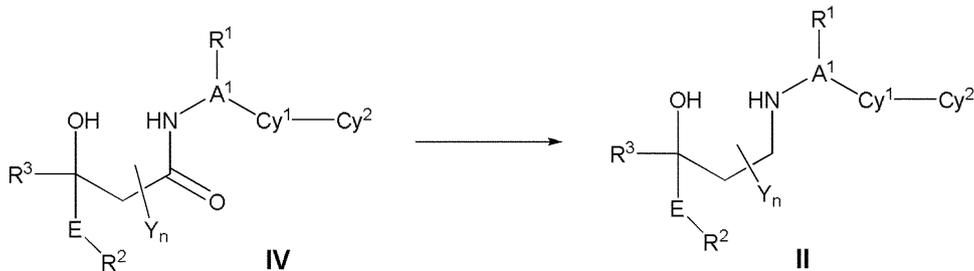
ある場合の試薬 (III) では、これらが市販されているため特に便利である。例えば、 $Z^1$  及び  $Z^2$  が両方とも塩化物であるとき、(III) はホスゲンである。 $Z^1$  及び  $Z^2$  が両方とも 1 - イミダゾリルであるとき、(III) はカルボニルジイミダゾールである。 $Z^1$  が塩化物であり、そして  $Z^2$  が p - ニトロフェノキシドであるとき、(III) はクロロギ酸 p - ニトロフェニルである。 $Z^1$  及び  $Z^2$  が両方とも  $OC(=O)Cl_3$  であるとき、(III) はトリホスゲンであって、僅か 1 / 3 モル当量を使用することができる。

## 【0116】

式 (II) のアミノアルコール中間体は、 $BH_3 \cdot THF$  溶液、 $BH_3 \cdot Me_2S$  又は  $LiAlH_4$  のようなヒドリド試薬を用いる、 $THF$  又は  $DME$  のような不活性エーテル系溶媒中で、20 ~ 100 で 1 時間 ~ 48 時間の、式 (IV) のアミドの還元により調製することができる：

## 【0117】

## 【化9】

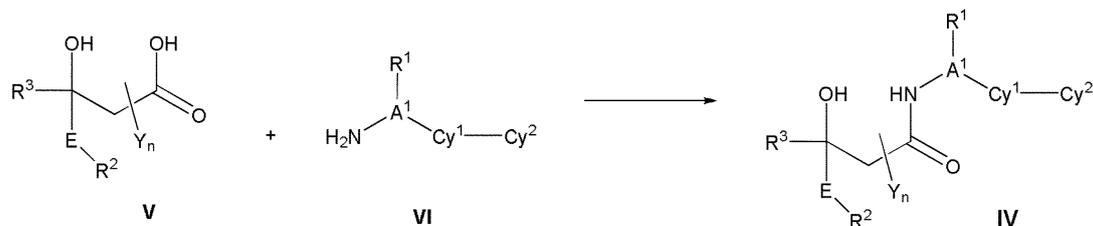


## 【0118】

式 (IV) の中間体は、 $HOBt$  及び  $N, N$  - ジイソプロピルエチルアミンの存在下の  $EDC$  のような標準的のペプチド結合試薬を用いる、 $CH_2Cl_2$  のような不活性溶媒中の、0 ~ 30 で 1 時間 ~ 24 時間の、式 (V) の  $\alpha$  - ヒドロキシ酸と式 (VI) のアミンとのカップリングにより調製することができる：

## 【0119】

## 【化10】



## 【0120】

式 (VI) [式中、 $A^1 = CH_2$  であり、そして  $R^1$  は、存在しない] のアミン中間体は、 $BH_3 \cdot THF$  溶液、 $BH_3 \cdot Me_2S$  又は  $LiAlH_4$  のようなヒドリド試薬を用いる、 $THF$  又は  $DME$  のような不活性エーテル系溶媒中で、20 ~ 100 で 1 時間 ~ 48 時間の、式 (VII) のアミドの還元により調製することができる：

## 【0121】

10

20

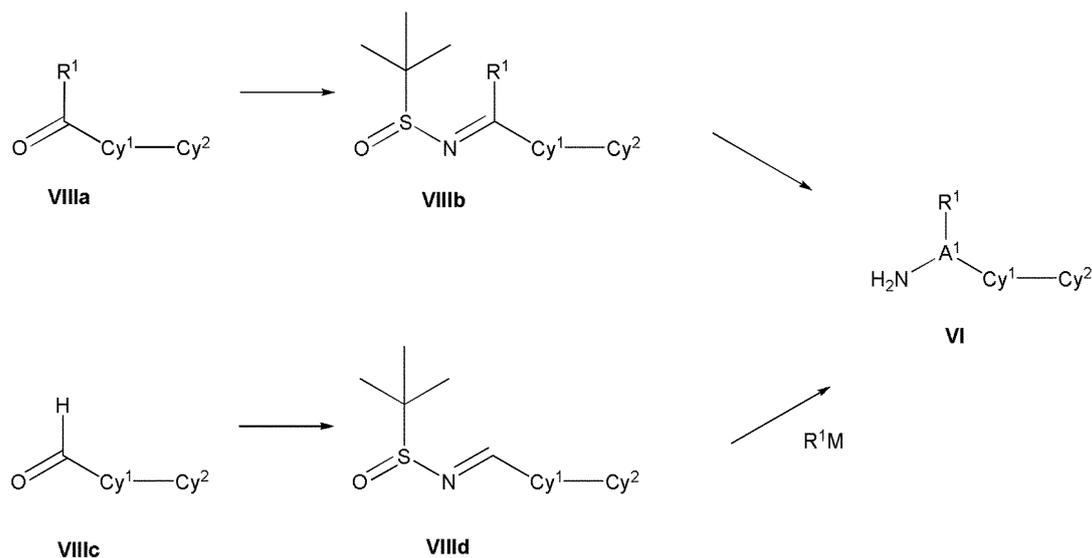
30

40

50



## 【化13】



10

キラルの *t*-ブチルスルフィニルイミンを用いるかかる反応では、多くの場合、高い立体選択性が達成される。

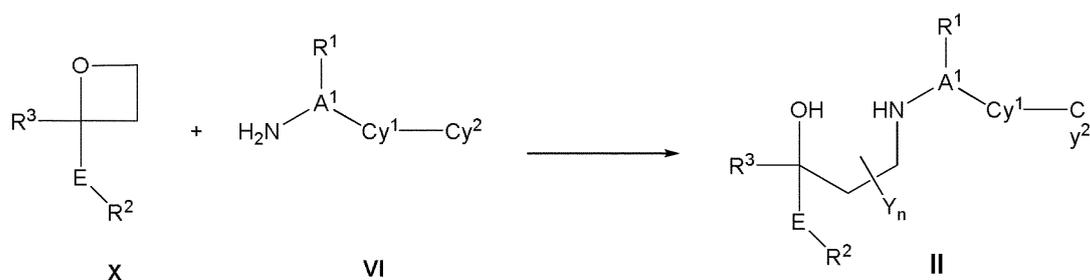
## 【0126】

20

式(II) [式中、 $n = 0$ である] の中間体は、Smith, M.B. and March, J. "March's Advanced Organic Chemistry" p 505, 5<sup>th</sup> Edition, Wiley, New York, NY, 2001に記載されるように、式(X) のオキセタンと式(VI) のアミンとの反応により調製することができる：

## 【0127】

## 【化14】



30

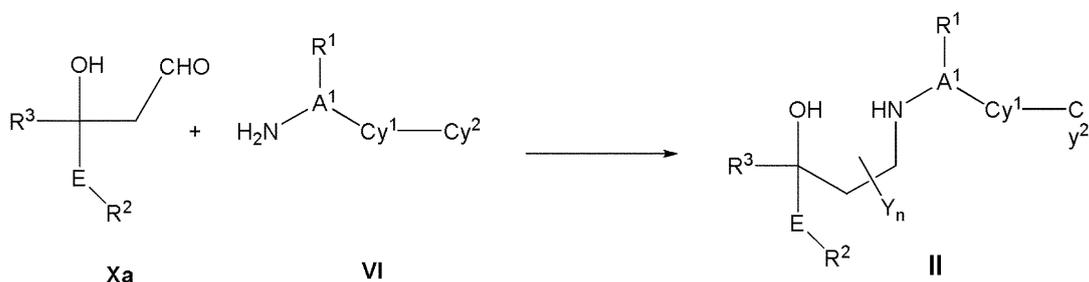
## 【0128】

式(II) の中間体はまた、式(Xa) の  $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒドの式(VI) のアミンによる還元的アミノ化によって調製することができる。アルデヒドの還元的アミノ化の方法は、Baxter, E.W. and Reitz, A.B. "Organic Reactions" Volume 59, Ed. Overman, L.E., Wiley Interscience, 2002に記載されている。

## 【0129】

40

## 【化15】



50

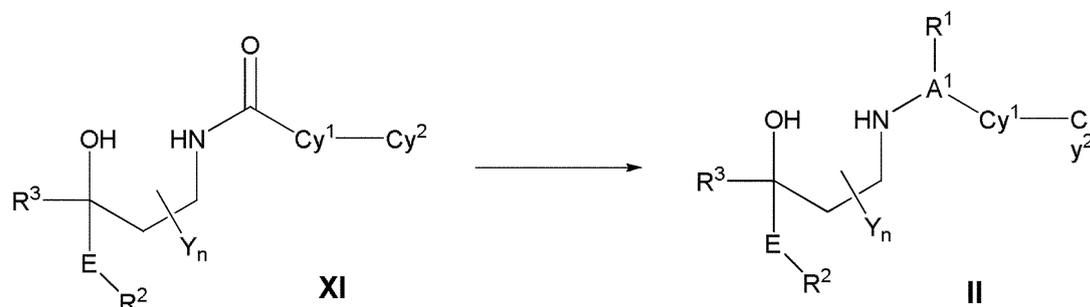
式 (Xa) のアルデヒドは、式 (XXI) のホモアリルアルコールから、 $\text{OsO}_4$  及び  $\text{NaIO}_4$  での処理により調製することができる。

【0130】

式 (II) [式中、 $\text{A}^1 = \text{CH}_2$  であり、そして  $\text{R}^1$  は、存在しない] の中間体は、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  溶液、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  又は  $\text{LiAlH}_4$  のようなヒドリド試薬を用いる、 $\text{THF}$  又は  $\text{DME}$  のような不活性エーテル系溶媒中で、 $20 \sim 100$  で1時間～48時間の、式 (XI) のアミド中間体の還元により調製することができる：

【0131】

【化16】



10

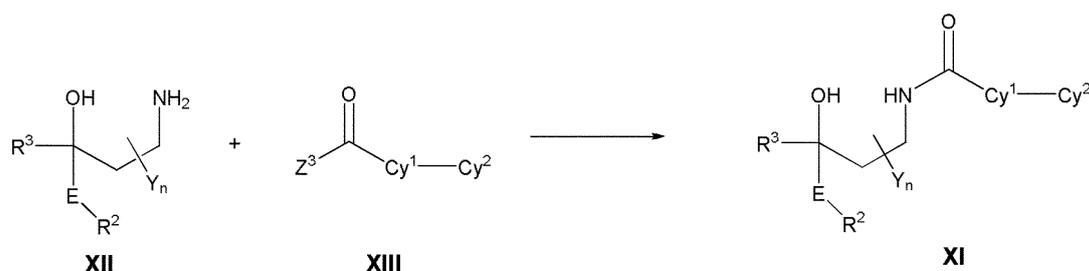
【0132】

式 (XI) アミド中間体は、式 (XII) のアミノアルコール中間体と式 (XIII) [式中、 $\text{Z}^3 =$  塩化物又は  $\text{N}$ -ヒドロキシスクシンイミドエステルのような活性化エステルである] の活性化カルボン酸との反応により調製することができる：

20

【0133】

【化17】



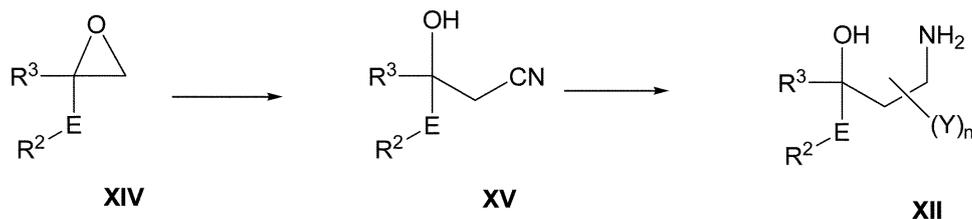
30

【0134】

式 (XII) [式中、 $n = 0$  である] のアミノアルコール中間体は、式 (XIV) のエポキシドとシアン化物イオンとの反応と、これに続く生じた式 (XV) のヒドロキシニトリルの、触媒の存在下の水素ガスによるか又は  $\text{LiAlH}_4$  のようなヒドリド源による還元によって調製することができる：

【0135】

【化18】



40

逆上って、式 (XIV) のエポキシド化合物は、Aube, J. "Epoxidation and Related Processes" Chapter 3.2 in Volume 1 of "Comprehensive Organic Synthesis" Edited by B.M. Trost, I. Fleming and Stuart L. Schreiber, Pergamon Press, New York, 1992に記

50

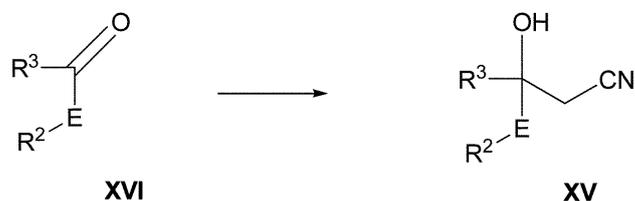
載されているものを含む幾つかの方法で調製することができる。

【0136】

式(XV)のヒドロキシニトリル中間体は、式(XVI)のケトンの、アセトニトリルアニオン( $n\text{-BuLi}$ 又は $\text{LDA}$ でのアセトニトリルの処理により生成した)による、THFのような不活性な無水溶媒中での低温での処理によって調製することができる：

【0137】

【化19】



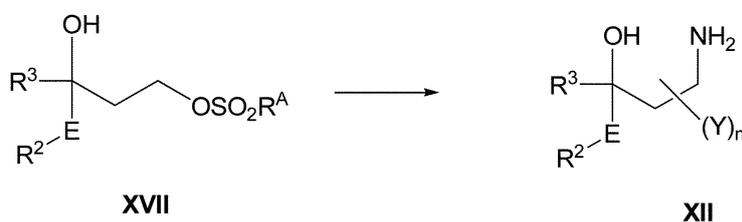
10

【0138】

式(XII) [式中、 $n$ は、0である]のアミノアルコール中間体は、式(XVII) [式中、 $\text{R}^A$ は、例えば、メチル、トリフルオロメチル又は $p$ -メチルフェニルである]のスルホン酸エステル中間体の、アンモニアでの処理により調製することができる：

【0139】

【化20】



20

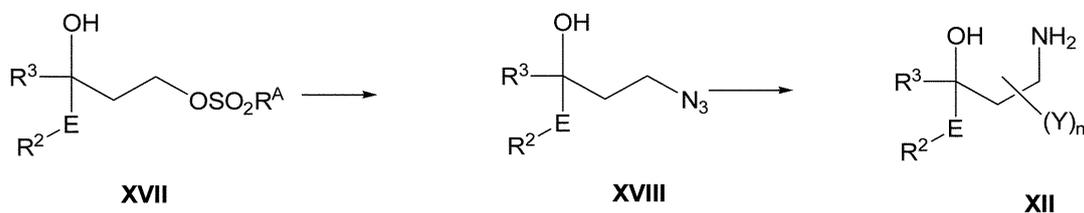
【0140】

式(XII)のアミノアルコール中間体は、アジ化ナトリウムでの式(XVII)のスルホン酸エステル中間体の処理により、式(XVIII)のアジド中間体が得られ、続いて接触水素化によるか、又は含水THF中の $\text{PPH}_3$ でのシュタウディンガー (Staudinger) 還元により調製することができる：

30

【0141】

【化21】



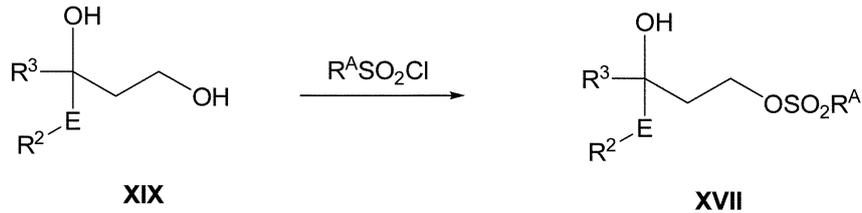
40

【0142】

式(XVII)のスルホン酸エステル中間体は、式(XIX)のジオール中間体からスルホニルクロリド： $\text{R}^A\text{SO}_2\text{Cl}$ により調製することができる：

【0143】

## 【化22】



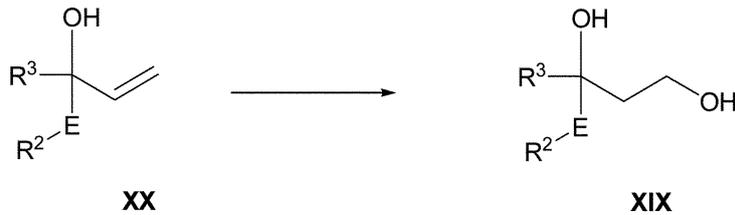
## 【0144】

式(XIX)のジオール中間体は、式(XX)のアリルアルコールのヒドロホウ素化により調製することができる：

10

## 【0145】

## 【化23】



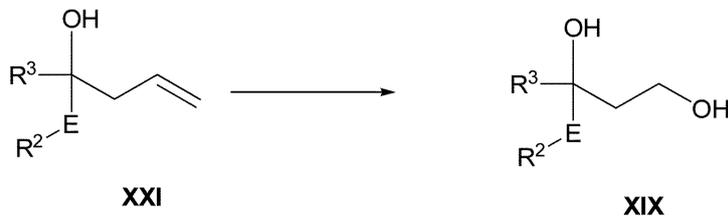
## 【0146】

式(XIX)のジオール中間体は、式(XXI)のホモアリルアルコールのオゾン分解及び還元により調製することができる：

20

## 【0147】

## 【化24】



30

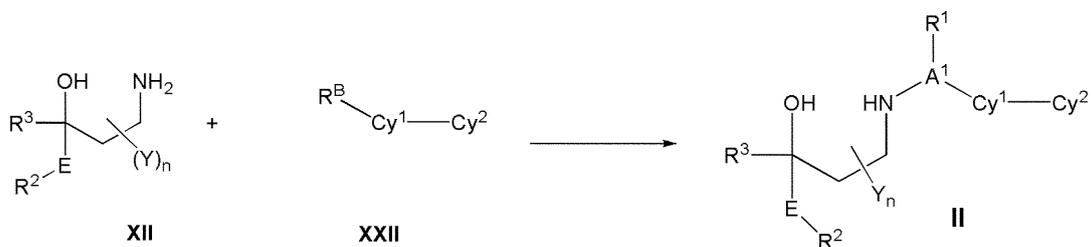
## 【0148】

式(II) [式中、A<sup>1</sup>は、結合であり、R<sup>1</sup>は、存在せず、そしてCy<sup>1</sup>は、少なくとも1個のCF<sub>3</sub>のような強電子求引性基を有するヘテロアリール基又はアリール基である]のアミノアルコール中間体は、式(XII)のアミノアルコール中間体と式(XXII) [式中、Cy<sup>1</sup>は、少なくとも1個のCF<sub>3</sub>のような強電子求引性基を有するヘテロアリール基又はアリール基であり、そしてR<sup>B</sup>は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードのような脱離基である]の化合物との反応により調製することができる：

## 【0149】

## 【化25】

40



## 【0150】

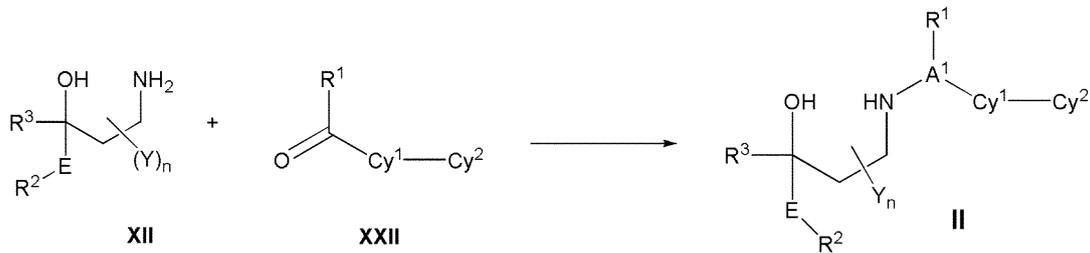
式(II) [式中、A<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>)アルキレンである]のアミノアルコール中間体は、式(XII)のアミノアルコールと式(XII)のアルデヒド又はメチルケトンとの、NaCN

50

BH<sub>3</sub> 又は Na(OAc)<sub>3</sub>BH のような還元剤の存在下での反応により調製することができる：

【0151】

【化26】



10

アルデヒド及びケトンの還元的アミノ化の方法は、Baxter, E.W. and Reitz, A.B. "Organic Reactions" Volume 59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002に記載されている。

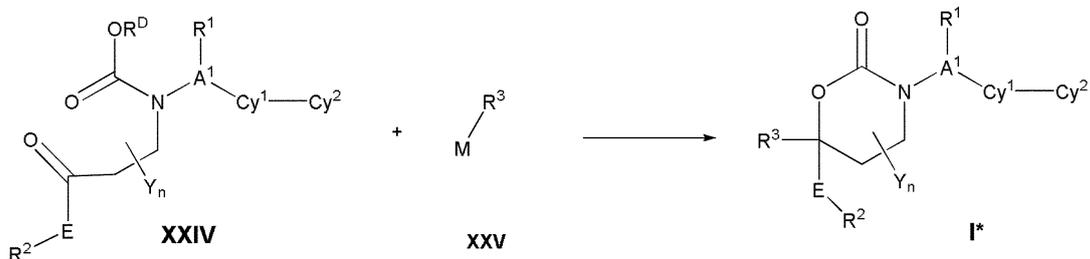
【0152】

第2の製造法では、式(I\*)の化合物は、式(XXIV) [式中、R<sup>D</sup>は、メチル、t-ブチル又はベンジルのような、アルキル又はアリールアルキル基である]のケトカルバミン酸エステルと式(XXV) [式中、Mは、特に限定されないが、MgCl、MgBr、MgI又はLiを含む]の有機金属試薬との反応により調製することができる：

20

【0153】

【化27】



30

具体例では、有機金属試薬(XXV)は、臭化アリルマグネシウム、臭化アリル亜鉛(II)、塩化(2-メチルアリル)マグネシウム又は臭化(2-メトキシ-2-オキソエチル)亜鉛(II)である。Mが、MgCl、MgBr又はMgIである場合に、反応混合物にCeCl<sub>3</sub>を加えるのが有利である。

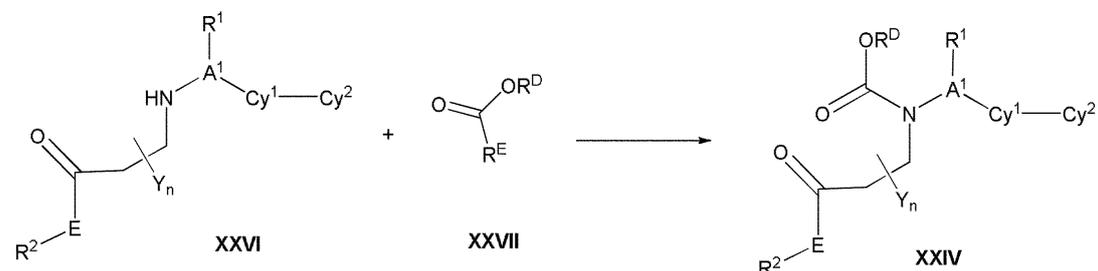
【0154】

式(XXIV)のケトカルバミン酸エステルは、式(XXVI)のアミノケトンと式(XXVII) [式中、R<sup>E</sup>は、塩化物、スクシニルオキシ、イミダゾリル又はt-ブトキシカルボキシルカルボニルのような脱離基である]の中間体との反応により調製することができる：

40

【0155】

【化28】



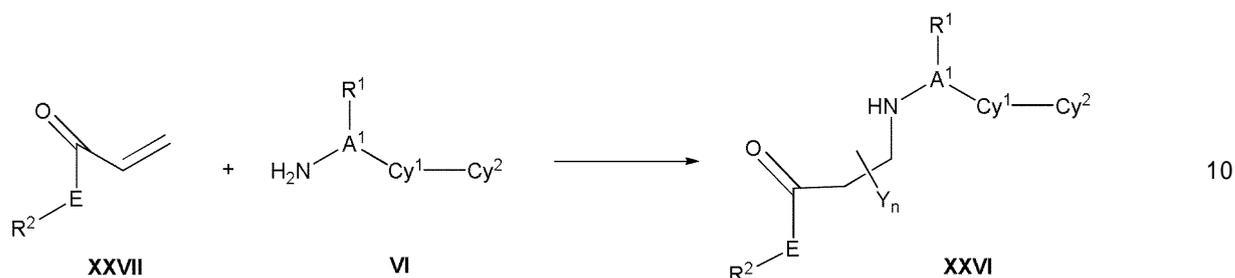
50

## 【0156】

式 (XXVI) [ 式中、 $n = 0$  である ] のアミノケトン、式 (XXVII) の  $\alpha$ -不飽和ケトンと式 (VI) のアミンとの反応により調製することができる：

## 【0157】

## 【化29】

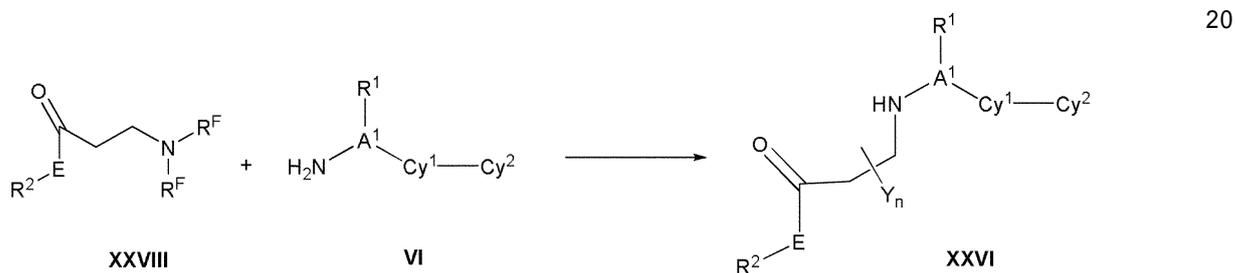


## 【0158】

式 (XXVI) [ 式中、 $n = 0$  である ] のアミノケトン、式 (XXVIII) [ 式中、 $R^F$  は、低級アルキル、特にメチルである ] の  $\beta$ -ジアルキルアミノケトンと式 (VI) のアミンとの反応により調製することができる：

## 【0159】

## 【化30】



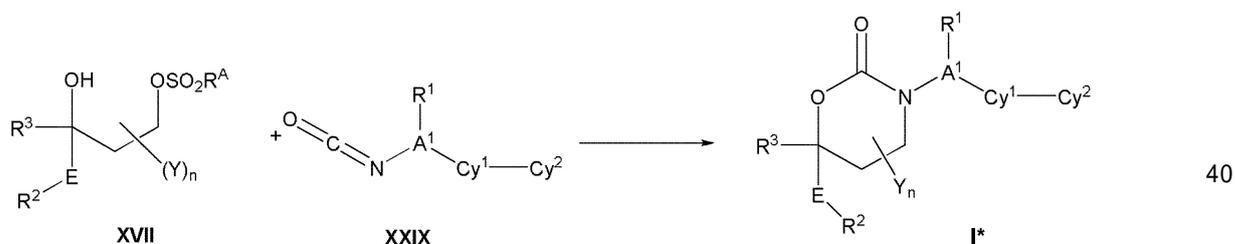
逆上って、式 (XXVIII) の  $\beta$ -ジアルキルアミノケトンは、式 (XXVII) の  $\alpha$ -不飽和ケトンから式 (XXVIII) の  $\beta$ -ジアルキルアミンにより誘導される。

## 【0160】

第3の製造法では、式 (I\*) の化合物は、式 (XVII) の化合物と式 (XXIX) のイソシアン酸エステルとの塩基の存在下での反応により調製することができる：

## 【0161】

## 【化31】



## 【0162】

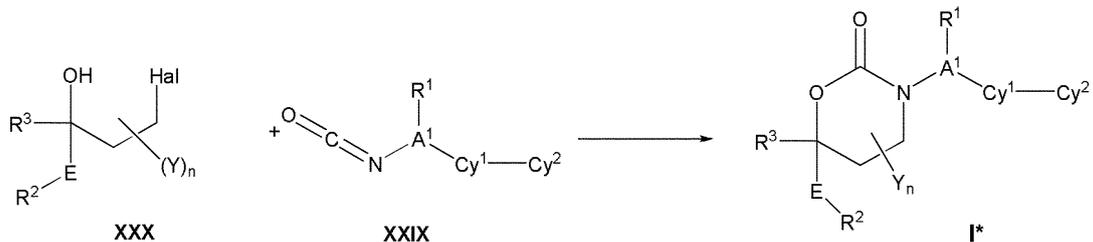
式 (XXIX) のイソシアン酸エステルは、式 (VI) のアミンからホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲンでの処理により調製することができる。この第3の製造法は、SYNTHESIS OF INHIBITORS OF 11 $\beta$ -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1という標題の2008年7月25日に出願の米国仮特許出願第61/137,013号 (代理人整理番号4370.1001-000) にこれまで以上に詳しく記載されており、これの全教示内容は参照により本明細書に組み入れられる。

## 【0163】

第4の製造法では、式(I\*)の化合物は、式[式中、Halは、塩素又は臭素である]のハロ化合物と式(XXIX)のイソシアン酸エステルとの塩基の存在下での反応により調製することができる：

【0164】

【化32】



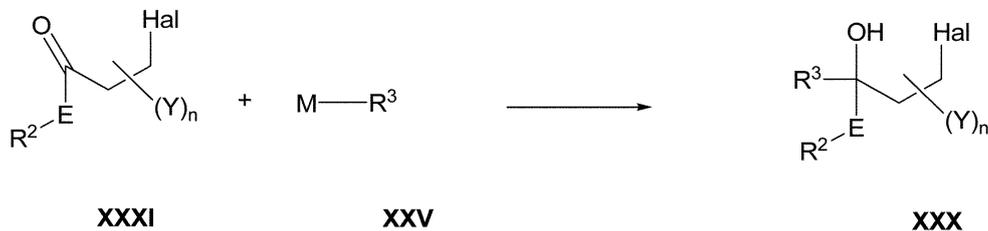
10

【0165】

式(XXX)のハロ化合物は、式(XXXI)の $\alpha$ -ハロケトンと式(XXV) [式中、Mは、MgCl、MgBr、MgI又はLiを含む金属含有基である]の有機金属試薬との反応により調製することができる。本反応は、場合により、無水三塩化セリウムの存在下で実施される：

【0166】

【化33】



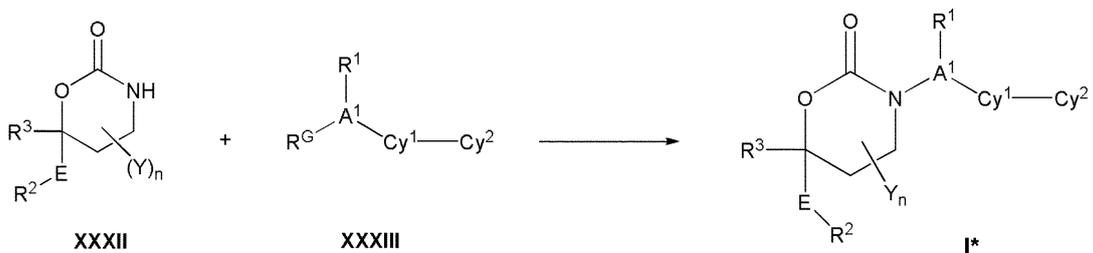
20

【0167】

第5の製造法では、式(I\*) [式中、A<sup>1</sup>は、CH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、そしてR<sup>1</sup>は、存在しない]の化合物は、式(XXXII)の化合物と式(XXXIII) [式中、A<sup>1</sup>は、CH<sub>2</sub>又はCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>であり、そしてR<sup>G</sup>は、Br、I、OSO<sub>2</sub>Me、OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>又はOSO<sub>2</sub>Phのような脱離基である]の化合物とのNaH又はK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基の存在下での反応により調製することができる：

【0168】

【化34】



40

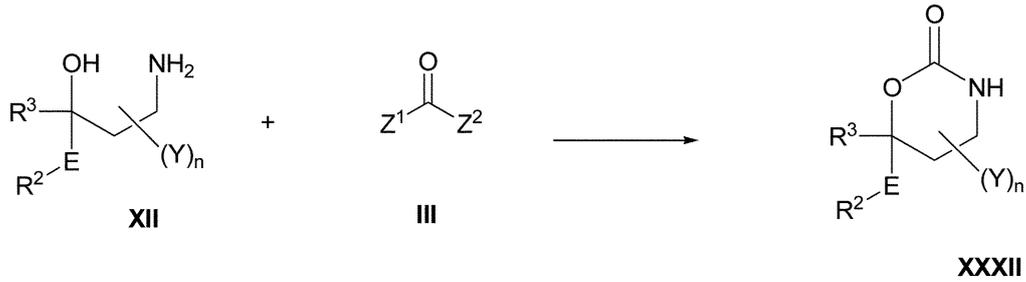
【0169】

式(XXXII)の化合物は、式(XII)の化合物の式(III) [式中、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、塩化物、1-イミダゾリル又はアリールオキシドのような脱離基である]の種々の試薬での、THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、トルエン又はMeCNのような不活性溶媒中での、通常はそれぞれトリエチルアミン又はNaHCO<sub>3</sub>のような有機又は無機塩基の存在下で - 10 ~ 120 での処理により調製することができる：

【0170】

50

## 【化35】



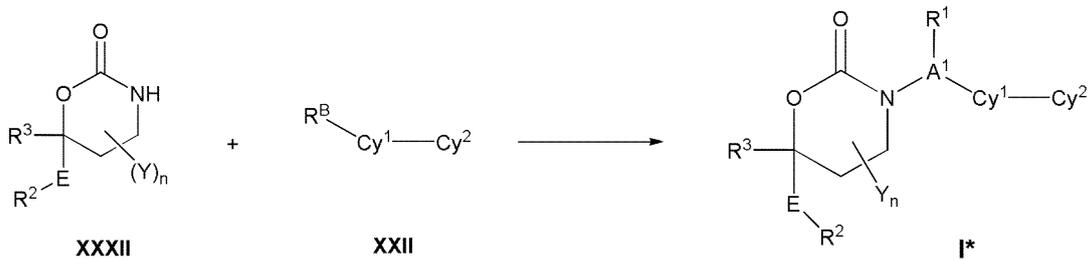
## 【0171】

10

第6の製造法では、式(I\*) [式中、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてR<sup>1</sup>は、存在しない]の化合物は、式(XXXII)の化合物と式(XXII) [式中、R<sup>B</sup>は、クロロ、プロモ、ヨード又はOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>のような脱離基である]の化合物との、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>のような塩基及び銅又はパラジウム触媒の存在下で、ジオキサン、DMF又はNMPのような不活性溶媒中で高温での反応により調製することができる：

## 【0172】

## 【化36】



20

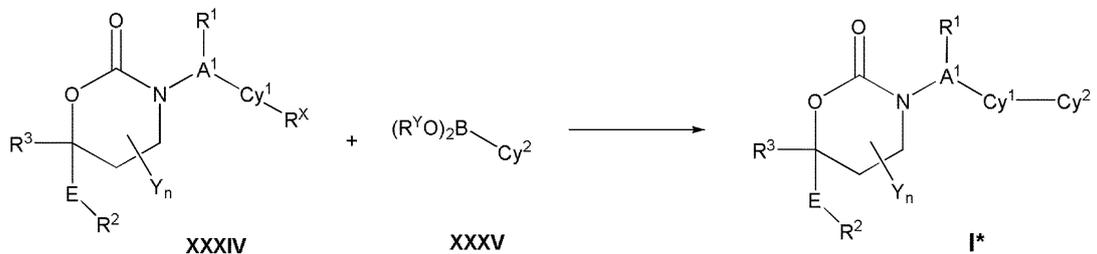
## 【0173】

第7の製造法では、式(I\*)の化合物は、式(XXXIV) [式中、Cy<sup>1</sup>は、アリール又はヘテロアリールであり、そしてR<sup>X</sup>は、プロモ、ヨード、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシである]の化合物と、式(XXXV)のボロン酸 [R<sup>Y</sup>は、水素である]又はボロン酸エステル [R<sup>Y</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルであり、かつ2個のR<sup>Y</sup>基が一緒になって(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキレン基を形成する]とのSuzukiカップリングにより調製することができる。

30

## 【0174】

## 【化37】



40

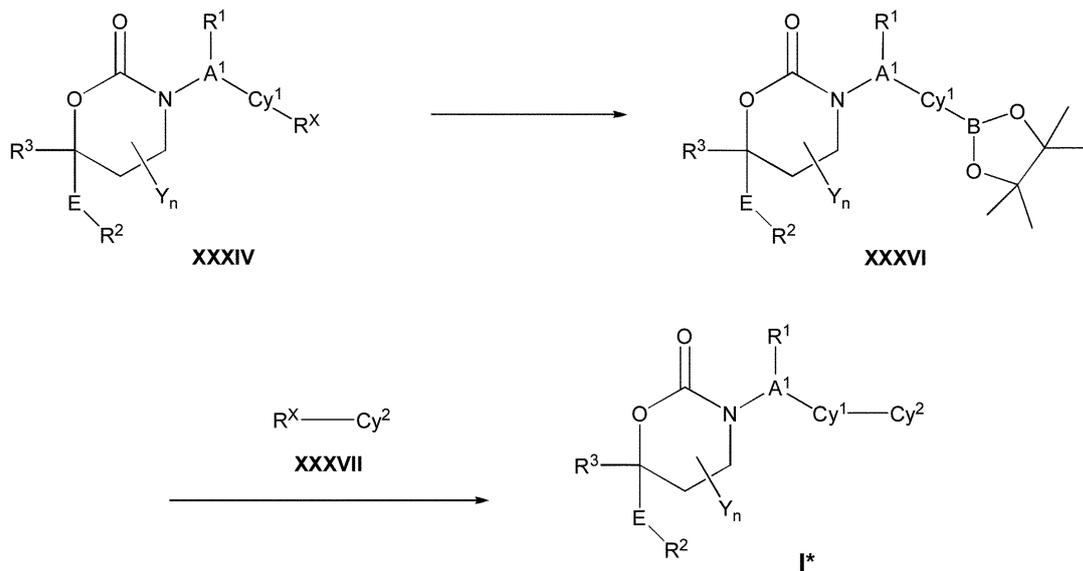
## 【0175】

第8の製造法では、式(XXXIV) [式中、Cy<sup>1</sup>は、アリール又はヘテロアリールであり、そしてR<sup>X</sup>は、プロモ、ヨード、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシである]の化合物をビス(ピナコラト)ジボロンと、パラジウム触媒の存在下で反応させることにより、式(XXXVI)のボロン酸エステルを得て、これを更に式(XXXVII) [式中、R<sup>X</sup>は、プロモ、ヨード、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシである]の複素環化合物と、再びパラジウム触媒の存在下で反応させることにより、式(I\*)の化合物を得ることができる。

50

【 0 1 7 6 】

【 化 3 8 】



10

【 0 1 7 7 】

第9の製造法では、式(I\*)の化合物は、式(I\*)の別の化合物から調製することができる。例えば：

20

(1) R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が -ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物は、ジョーンズ(Jones)試薬を用いて、R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が -カルボキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物に酸化することができる。

(2) R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が -カルボキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物は、EDCのような標準的ペプチド結合試薬を用いて、アンモニア又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルアミンとカップリングさせることにより、R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が -H<sub>2</sub>NC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル又は -{(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルNHC(=O)}(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物を得ることができる。

(3) R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が -ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物は、そのメタンスルホン酸エステル又はトリフルオロメタンスルホン酸エステルに変換し、アジ化ナトリウムで処理し、還元することにより、R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が -アミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物を得ることができる。

30

(4) R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>がアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物は、無水酢酸又は塩化アセチルと反応させることにより、R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が{アセチルアミノ}(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物を得ることができる。

(5) R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>がアミノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物は、塩化メタンスルホニルと反応させることにより、R<sup>1</sup>又はR<sup>3</sup>が{メタンスルホニルアミノ}(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物を得ることができる。

(6) R<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニルである、式(I\*)の化合物は、ヒドロホウ素化することにより、R<sup>1</sup>がヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物が得られる。

40

(7) R<sup>3</sup>が(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニルである、式(I\*)の化合物は、ヒドロホウ素化することにより、R<sup>3</sup>がヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物が得られる。

(8) R<sup>1</sup>が(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニルである、式(I\*)の化合物は、四酸化オスミウム及びN-メチルモルホリン-N-オキシドと反応させることにより、R<sup>1</sup>がピシナル-ジヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルキルである、式(I\*)の化合物を得ることができる。

(9) R<sup>3</sup>が(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニルである、式(I\*)の化合物は、四酸化オスミ

50

ウム及びN - メチルモルホリン - N - オキシドと反応させることにより、 $R^3$  がビシナル - ジヒドロキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) のビシナル - ジオール化合物を得ることができる。

(10)  $R^1$  が ( $C_2 - C_6$ ) アルケニルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、オゾンと反応させ、続いて  $NaBH_4$  と反応させることにより、 $R^1$  が - ヒドロキシ ( $C_1 - C_5$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

(11)  $R^3$  が ( $C_2 - C_6$ ) アルケニルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、オゾンと反応させ、続いて  $NaBH_4$  と反応させることにより、 $R^3$  が - ヒドロキシ ( $C_1 - C_5$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

(12)  $R^1$  又は  $R^3$  がアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、イソシアン酸 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルと反応させることにより、 $R^1$  又は  $R^3$  が ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボニルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

10

(13)  $R^1$  又は  $R^3$  がアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、クロロギ酸 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルと反応させることにより、 $R^1$  又は  $R^3$  が ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシカルボニルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

(14)  $R^1$  又は  $R^3$  がアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、イソシアン酸クロロスルホニル又はスルファミドと反応させることにより、 $R^1$  又は  $R^3$  がアミノスルホニルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

20

(15)  $R^1$  又は  $R^3$  がアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、塩化 ( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルファモイルと反応させることにより、 $R^1$  又は  $R^3$  が ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノスルホニルアミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

(16)  $R^1$  又は  $R^3$  がヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、イソシアン酸クロロスルホニルと反応させることにより、 $R^1$  又は  $R^3$  がアミノスルホニルオキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

(17)  $R^1$  又は  $R^3$  がヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、クロロギ酸 p - ニトロフェニル、クロロギ酸ペンタフルオロフェニル又はカルボニルジイミダゾールと反応させ、続いてアンモニア、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミン又はジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミンと反応させることにより、 $R^1$  又は  $R^3$  がアミノカルボキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル又はジ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルアミノカルボキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

30

(18)  $R^1$  又は  $R^3$  がヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、 $POCl_3$  と反応させることにより、 $R^1$  又は  $R^3$  が  $(HO)_2P(=O)(C_1 - C_6)$  アルキルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

(19)  $R^3$  がアリル又はホモアリルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、 $PdCl_2$  及び  $CuCl$  の存在下で酸素と反応させることにより、 $R^3$  がそれぞれ 2 - オキソプロピル又は 3 - オキソブチルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

40

(20)  $R^3$  が 2 - オキソプロピル又は 3 - オキソブチルである、式 ( $I^*$ ) の化合物は、 $MeMgX$  [ 式中、 $X$  は、 $Cl$ 、 $Br$  又は  $I$  である ] と反応させることにより、 $R^3$  がそれぞれ 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプロピルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

(21)  $R^3$  が  $-CH_2CO_2Me$  である、式 ( $I^*$ ) の化合物は、 $MeMgX$  [ 式中、 $X$  は、 $Cl$ 、 $Br$  又は  $I$  である ] と反応させることにより、 $R^3$  が 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである、式 ( $I^*$ ) の化合物を得ることができる。

(22)  $R^3$  がアリル又は  $-CH_2C(Me)=CH_2$  である、式 ( $I^*$ ) の化合物は

50

、トリフェニルシラン及び種々のコバルト触媒の存在下、T s C Nでヒドロシアン化することにより、R<sup>3</sup>がそれぞれ - C H<sub>2</sub> C H ( C N ) M e 又は - C H<sub>2</sub> C M e<sub>2</sub> C Nである、式 ( I \* ) の化合物を得ることができる。

( 2 3 ) R<sup>3</sup>が C H<sub>2</sub> C ( M e )<sub>2</sub> C Nである、式 ( I \* ) の化合物は、P d C l<sub>2</sub>の存在下、アセトアミドで処理することにより、R<sup>3</sup>が C H<sub>2</sub> C M e<sub>2</sub> C O N H<sub>2</sub>である、式 ( I \* ) の化合物を得ることができる。

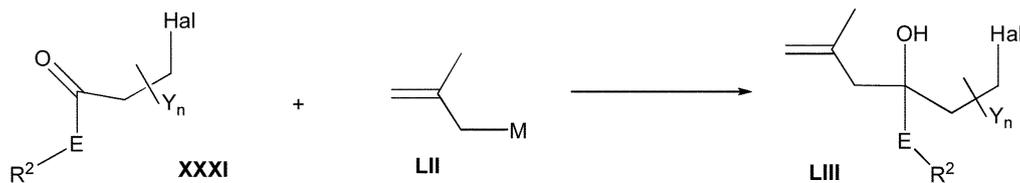
( 2 4 ) R<sup>3</sup>が - C H<sub>2</sub> C ( M e ) = C H<sub>2</sub>である、式 ( I \* ) の化合物は、m - C P B Aで処理し、次に水素化トリエチルホウ素リチウムで処理することにより、R<sup>3</sup>が 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルである、式 ( I \* ) の化合物を得ることができる。

【 0 1 7 8 】

第 1 0 の製造法では、式 ( I \* \* ) の本発明の幾つかの化合物は、以下のとおり調製される：

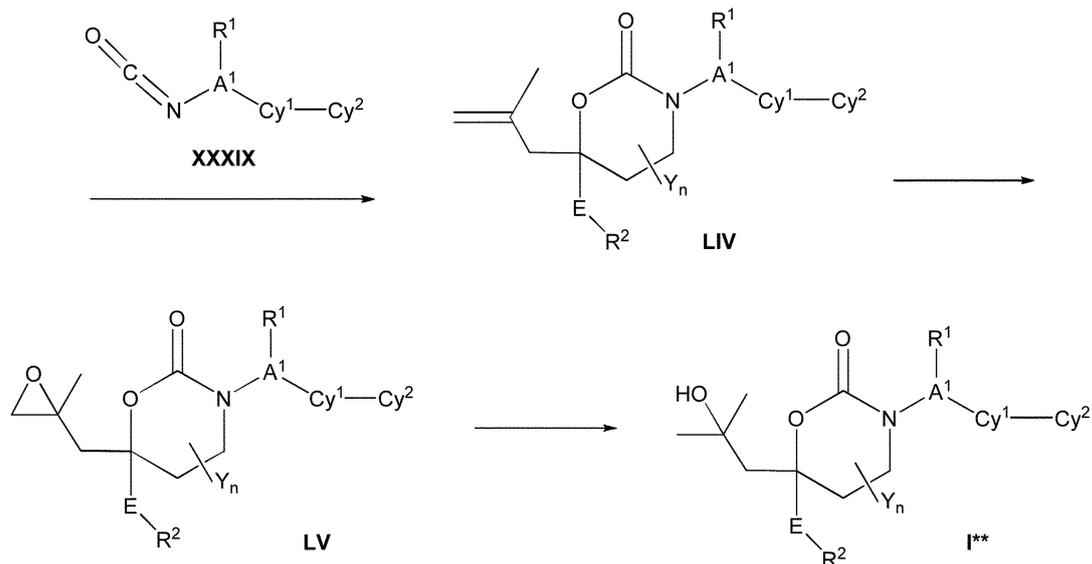
【 0 1 7 9 】

【 化 3 9 】



10

20



30

【 0 1 8 0 】

式 ( L I I I ) のハロ化合物は、式 ( L I I ) [ 式中、Mは、M g C l、M g B r、M g I、Z n B r 又は Z n I を意味する ] の有機金属試薬での式 ( X X X I ) の - ハロケトンの処理により形成することができるが、この反応は、場合により、無水三塩化セリウムの存在下でテトラヒドロフランのような不活性無水溶媒中で約 - 2 5 ~ 0 で約 0 . 5 時間で実行される。

40

【 0 1 8 1 】

式 ( L I V ) の環状カルバミン酸エステルは、式 ( L I I I ) [ 式中、H a l は、塩化物である ] の - ハロアルコールと式 ( X X X I X ) のイソシアン酸エステルとの間の、特に限定されないが D B U ( 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン ) のような塩基の存在下で、特に限定されないがテトラヒドロフランのような還流不活性溶媒中での反応から調製することができる。

50

## 【 0 1 8 2 】

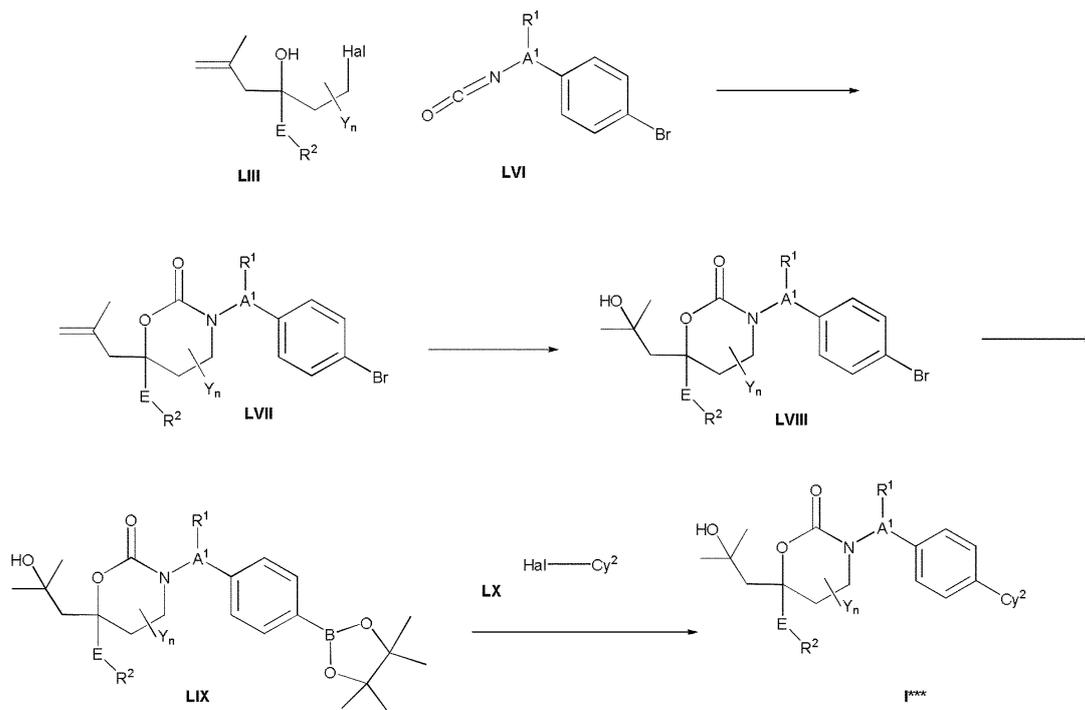
式 (LVII) の第 3 級アルコールは、式 (LIV) の三置換アルケンから、最初にこのアルケンに、*m*-CPBA (3-クロロ過安息香酸) のようなエポキシ化試薬で、ジクロロメタンのような不活性溶媒中でエポキシ化して、対応する式 (LV) のエポキシドを生成することにより誘導することができる。生じたエポキシドは次に、テトラヒドロフランのような無水不活性溶媒中での水素化トリエチルホウ素リチウムのような強ヒドリド試薬での処理を介して還元的に開環することにより、対応する第 3 級アルコール (I\*) が得られる。

## 【 0 1 8 3 】

第 10 の製造法の変法では、式 (I\*\*\*) の本発明の化合物は、式 (LIX) のボロン酸エステルと式 (LX) のハロ複素環との「Suzuki」カップリング反応を用いて調製される。

## 【 0 1 8 4 】

## 【 化 4 0 】



式 (LIX) のボロン酸エステルは、式 (LVIII) の臭化物とビス (ピナコラト) ジボロンとの反応により調製される。(LVIII) は、アルケン (LVII) のエポキシ化と、これに続く上述のような還元的エポキシド開環により調製されるが、(I\*\*) への (LIV) の変換について上述のように、エポキシ化及びヒドリド開環を介して 2 - メチル - 2 - ヒドロキシプロピル基が導入される。

## 【 0 1 8 5 】

この第 10 の製造法は、SYNTHESIS OF INHIBITORS OF 11 -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 1 という標題の 2008 年 7 月 25 日に 出願の 米国 仮 特 許 出 願 第 61/137,013 号 (代理人 整理 番号 4370.1001-000) により 詳細 に 記 載 さ れ て お り、こ の 全 教 示 内 容 は 参 照 に よ り 本 明 細 書 に 組 み 入 れ ら れ る。

## 【 0 1 8 6 】

LC - MS 法

方法 1 [ LC - MS ( 3 分 ) ]

カラム : Chromolith SpeedRod、RP-18e、50 × 4 . 6 mm ; 移動相 : A : 0 . 0 1 % TFA / 水、B : 0 . 0 1 % TFA / CH<sub>3</sub>CN ; 流量 : 1 mL / 分 ; 勾配 :

10

20

30

40

50

【 0 1 8 7 】

【 表 2 】

時間 (分)	A%	B%
0.0	90	10
2.0	10	90
2.4	10	90
2.5	90	10
3.0	90	10

10

【 0 1 8 8 】

方法 2 ( 1 0 ~ 8 0 )

【 表 3 】

カラム	YMC-PACK ODS-AQ, 50×2.0mm 5μm		
移動相	A: 水 (4 L) + TFA (1.5 mL)		
	B: アセトニトリル (4 L) + TFA (0.75 mL)		
	時間 (分)	A%	B%
	0	90	10
	2.2	20	80
2.5	20	80	
流量	1mL/min		
波長	UV 220 nm		
オープン温度	50 °C		
MS イオン化法	ESI		

20

30

【 0 1 8 9 】

方法 3 ( 3 0 ~ 9 0 )

【 表 4 】

カラム	YMC-PACK ODS-AQ, 50×2.0mm 5μm		
移動相	A: 水 (4 L) + TFA (1.5 mL)		
	B: アセトニトリル (4 L) + TFA (0.75 mL)		
	時間 (分)	A%	B%
	0	70	30
	2.2	10	90
2.5	10	90	
流量	1 mL/min		
波長	UV220		
オープン温度	50 °C		
MS イオン化法	ESI		

40

【 0 1 9 0 】

50

## 調製例 1

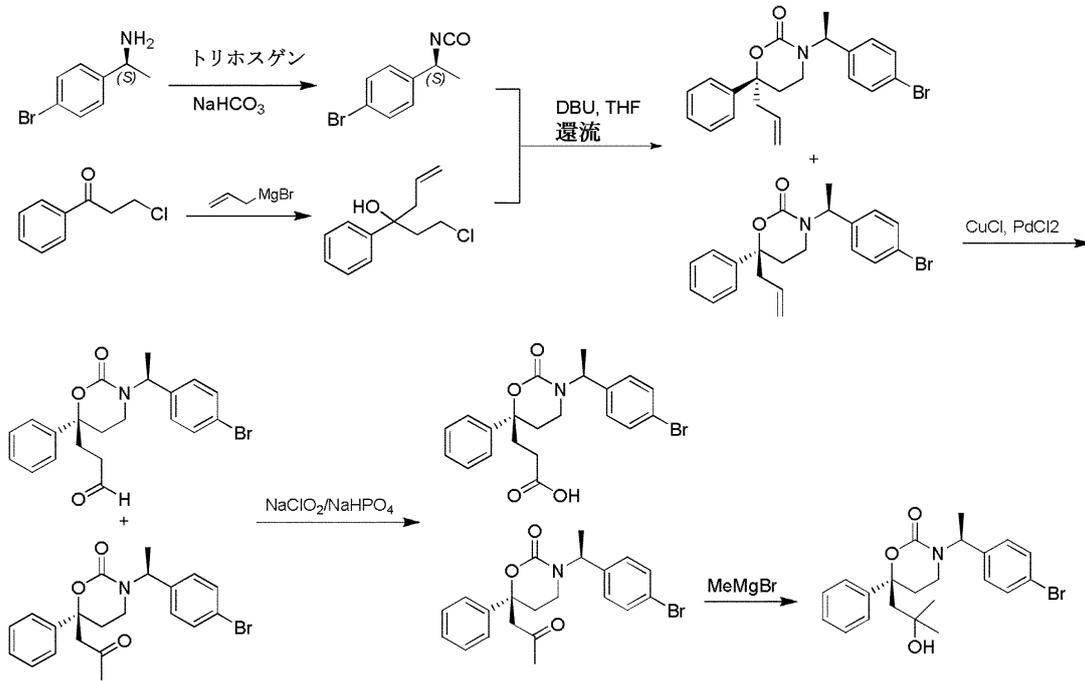
(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0191】

## 方法 1

【0192】

【化41】



10

20

【0193】

工程 1: (S)-1-ブロモ-4-(1-イソシアナトエチル)ベンゼン

塩化メチレン (3 L) 及び飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3 L) 中の (S)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン (240 g、1.2 mol) の溶液に、トリホスゲン (118 g、0.396 mol) を 0 で加えた。混合物を 15 分間攪拌した。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して、1-ブロモ-4-(1-イソシアナト-エチル)-ベンゼン (170 g、63%) を得た。

30

【0194】

工程 2: 1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール

無水 THF (1200 mL) 中の 3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オン (170 g、1.01 mol) の溶液に、臭化アリルマグネシウム (1.2 L、1 mol/L) を窒素下で -78 にて加えた。形成された混合物を -78 で 30 分間攪拌した。反応物を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチした。有機相を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 100 : 1) により精製して、1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール (180 g、86%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.27 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.39 (m, 4H)。

40

【0195】

工程 3: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

THF (1700 mL) 中の 1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール (105 g、0.050 mmol)、(S)-(-)-1-(4-ブロモフェニル)エチルイソシアナート (170 g、0.752 mol)、及び DBU (228 g、1.5 mol) の混合物を、一晩加熱還流した。混合物を EtOAc で希釈し、1N HCl 水溶液で洗浄した。水

50

相をEtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=20:1~5:1)により精製して、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(100g、34%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (d, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.48-2.61 (m, 3H), 2.82 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 5.52 (q, 1H), 5.73 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.28 (m, 2H)。

## 【0196】

工程4: (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン及び3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパナール

10

乾燥DMF(150mL)中の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(31g、78mmol)及びCuCl(19.3g、195mmol)の溶液に、H<sub>2</sub>O(50mL)及びPdCl<sub>2</sub>(4.10g、23mmol)を室温に加えた。添加後、混合物を酸素下で一晩撹拌した。TLCが出発物質の消失を示した後、固体を濾別した。水(200mL)及びEtOAc(200mL)を加え、有機層を分離し、水層をEtOAc(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得、これをカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=5:1~1:1)により精製して、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンと3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパナールの混合物(26g、81%)を得た。

20

## 【0197】

工程5: (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

t-BuOH(250mL)及び2-メチル-2-ブテン(50mL)中の(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンと3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパナール(20g、48.2mmol)の混合物に、H<sub>2</sub>O(300mL)中のNaClO<sub>2</sub>(19.3g、0.213mol)及びNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(28g、0.179mol)の溶液を0で加えた。形成された混合物を0で1時間撹拌した。混合物を水(100mL)で処理し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し残留物が残り、これをカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=5:1~2.5:1)により精製して、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(10.0g、83%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.49 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.86-3.08 (m, 3H), 5.57 (q, 1H), 6.66 (d, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 5H)。

30

40

## 【0198】

工程6: (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

無水THF(200mL)中の(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-オキソプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(20g、46.4mmol)の溶液に、メチルマグネシウムプロミド(31mL、144mmol)を窒素下で-78にて滴下した。次に混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を、氷水浴下、NaHCO<sub>3</sub>水溶液(50mL)でクエンチした。有機層を分離した。水層をEtOAc(150mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で

50

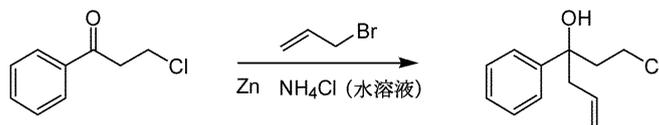
乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（石油エーテル / EtOAc = 5 : 1 ~ 2 : 1）により精製して、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン（13 g、65%）を得た。EtOHから再結晶化した後、純粋な化合物4 gを得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.44 (d, 3H), 2.14 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 5.54 (q, 1H), 6.74 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.28 (m, 5H)。

【0199】

方法1 工程2の代替手順

【0200】

【化42】



【0201】

THF (280 ml) 中の3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オン（100 g、0.595 mol）の溶液を、亜鉛粉末（活性化される必要なし）（40 g、1.231 mol、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液（1500 ml）及びTHF（400 ml）の十分に攪拌した混合物に滴下した。臭化アリル（143 g、1.19 mol）を、THF（200 ml）に溶解し、反応混合物にゆっくり加えた。反応は穏やかな発熱性であり、混合物は自発的に還流を開始した。還流が停止した後、混合物を1時間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、1-クロロ-3-フェニルヘキサ-5-エン-3-オール（122 g、97%）を得た。<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): = 2.24(s, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 5.51 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 3H)。

【0202】

(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを、上記の調製例1 / 方法1 / 工程1~3に記載のものと類似の手順に従って、(S)-1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-アミンから調製した。

【0203】

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを、調製例1 / 方法1 / 工程4及び6に記載のものと類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから調製した。

【0204】

方法2

【0205】

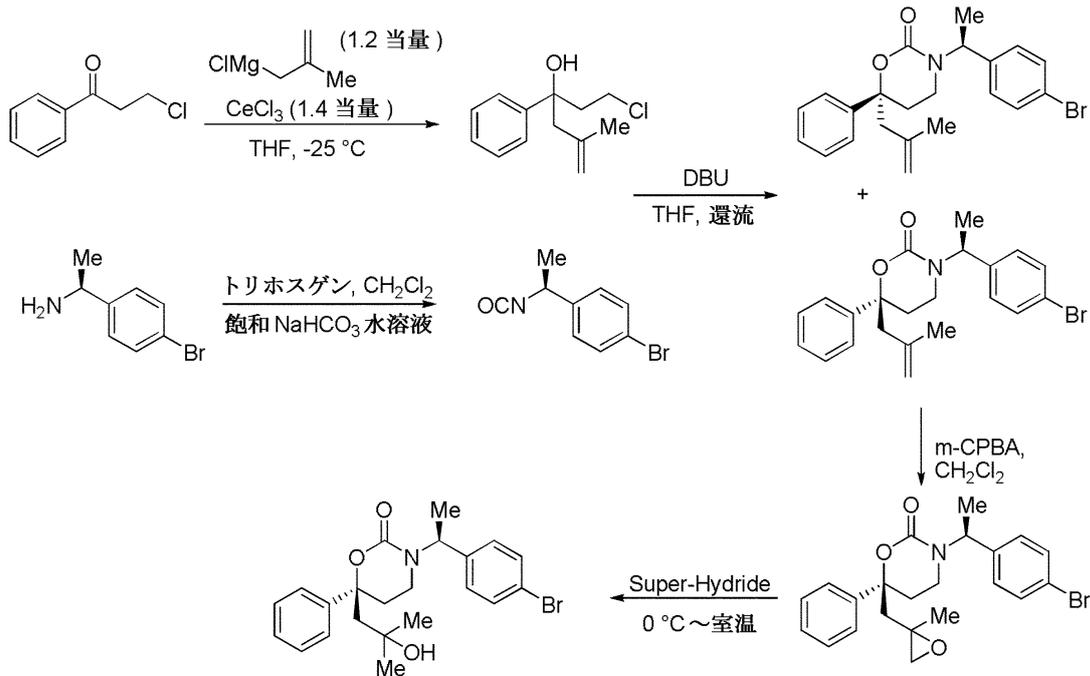
10

20

30

40

## 【化43】



10

20

## 【0206】

工程1. 1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オール

THF (Karl Fischer titration 測定に基づき  $H_2O < 100$  ppm) 1500 mL 中のマグネシウムの削りくず (46.7 g、1.94 mol) の攪拌した懸濁液に、ヘキサン中の 1M DIHAL-H 53.0 mL を窒素下で室温にて入れた。次に内部温度を 30 未満に保持しながら、3-クロロ-2-メチルプロパ-1-エン (160 g、1.77 mol) を導入した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。溶液を、1.1'-ピピリジンの存在下で滴定すると、対応するグリニャール試薬の 0.8M を示した。無水  $CeCl_3$  307.0 g (1.25 mol) を含有している乾燥フラスコに、グリニャール試薬 1556.8 mL (0.8M、1.25 mol) を窒素下で室温にて加えた。得られたスラリーを、-10 30 に冷却し、0.5 時間攪拌した。内部温度を 0 未満に保持しながら、スラリーに、THF 200 mL 中の 3-クロロ-1-フェニルプロパン-1-オン 200 g (1.19 mol) を加えた。混合物を 0.5 時間攪拌した後、内部温度を 30 未満に保持しながら、1M HCl 水溶液 1200 mL を加えて清澄な溶液を得た。相を切断した後、水層を EtOAc (500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下での溶媒の除去により、粗 1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オールを得、これを THF で追跡して、Karl Fischer 測定に基づき  $H_2O < 500$  ppm を達成した。粗生成物 (306 g、83 wt%、収率 95%) を工程 3 において直接使用した。 $^1H$ -NMR 分光測定法 (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.38-7.37 (d,  $J=7.8$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 7.24 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.57 (ddd,  $J=5.6, 10.7,$  and  $10.7$ , 1H), 3.13 (ddd,  $J=4.7, 10.7$  and  $10.7$  Hz, 1H), 2.66 (d,  $J=13.3$  Hz, 1H), 2.54 (d,  $J=11.3$  Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.36 (ddd,  $J=5.4, 10.6$  and  $13.9$  Hz, 1H), 2.29 (ddd,  $J=5.6, 11.3$  and  $13.3$  Hz, 1H), 1.29 (s, 3H)。 $^{13}C$ -NMR 分光測定法 (125 MHz,  $CDCl_3$ ) 144.3, 141.4, 128.0, 126.6, 124.8, 116.1, 74.2, 51.2, 46.0, 39.9, 23.9。 40

## 【0207】

工程2. 1-ブロモ-4-( (S) - 1-イソシアナト-エチル) -ベンゼン

10 L のジャケット付き反応器に、重炭酸ナトリウム 241 g (2.87 mol、2.30 当量) 及び脱イオン水 5 L を入れた。得られた溶液を、固体が溶解する (均質に) まで、10 ~ 20 分間攪拌した。清澄な溶液に、(S) - (-) - 1 - (4-ブロモフェニル 50

) エチルアミン 250 g (1.25 mol、1.00 当量) をジクロロメタン 1.00 L 中の溶液として入れた。さらなるジクロロメタン 4 L を、反応器に入れた。二相の溶液を攪拌し、 $T_{i n t} = 2 \sim 3$  に冷却した。トリホスゲン (126 g、424 mmol、0.340 当量) を、ほぼ等量ずつ 2 回に分けて、約 6 分間隔で反応器に入れた。トリホスゲンの添加により、わずかな発熱が見られたことに留意すべきである。得られた濁った溶液を  $T_{i n t} = 2 \sim 5$  で 30 分間攪拌し、その時点で HPLC 分析は、 $> 99\%$  変換 (220 nm) を示した。ジクロロメタン層を切断し、無水硫酸塩で乾燥させた。得られた溶液をセライトプラグに通し、約 1.5 L に濃縮したところ、微粒子の白色の固体を生じた。溶液を濾過し、減圧により濃縮して濃い油状物とし、1-プロモ-4-( (S) - 1-イソシアナト-エチル) -ベンゼン 239 g (93.7 wt%、収率 79.4%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR 分光測定法 (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 7.53 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.80 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)。この物質を、更に精製せずに工程 3 において使用した。

10

## 【0208】

工程 3. (R) - 3 - ( (S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

乾燥させた 10 L のジャケット付き反応器に、窒素雰囲気下、1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オール (167 g、81.7 wt%、610 mmol、1.00 当量)、1-プロモ-4-( (S) - 1-イソシアナト-エチル) -ベンゼン (219 g、93.7 wt%、911 mmol、1.50 当量)、無水テトラヒドロフラン (3.00 L)、そして次に 1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (DBU、409 mL、2.73 mol、4.50 当量) を入れた。得られた溶液を攪拌し、19 時間還流し ( $T_{i n t} = 67 \sim 69$ 、 $T_{e x t} = 75$ )、その時点で HPLC 分析は、1-クロロ-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-3-オールの約 1 A% (220 nm) が残留していることを示した。暗色の溶液を、 $T_{i n t} = 20 \sim 25$  に冷却した。テトラヒドロフラン 2 リットルを、減圧下で蒸留により除去した。残留した暗色の溶液を酢酸エチル 4.0 L 及びヘキサン類 1.0 L で希釈した。得られた溶液を、1.0 M 塩化水素水溶液 4.0 L で洗浄した (注: 洗浄は僅かに発熱性である)。水溶液を除去し、残留有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧により濃縮して油状物とした。得られた物質を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (5 ~ 30% 酢酸エチル/ヘキサン、シリカ 1.74 kg) に付して、物質 137.8 g (59 wt%、3.1 : 1 所望のジアステレオマー (R) - 3 - ( (S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを支持するジアステレオマー比、収率 32.3%) を得た。この物質を、更に精製せずに工程 4 において使用した。

20

30

## 【0209】

(R) - 3 - ( (S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンの分析データ: <sup>1</sup>H-NMR 分光測定法 (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 7.42-7.35 (m, 3 H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2), 5.55 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.37-5.36 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 13.8 and 26.4 Hz, 2 H), 2.37-2.25 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)。<sup>13</sup>C-NMR 分光測定法 (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 152.5, 141.5, 140.1, 138.3, 130.6, 128.1, 128.0, 126.9, 124.4, 120.2, 115.3, 82.4, 52.1, 50.1, 35.6, 29.8, 23.4, 14.5。

40

## 【0210】

(S) - 3 - ( (S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンの分析データ: <sup>1</sup>H-NMR 分光測定法 (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 7.50-7.48 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.60 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 13.9 and 19.4 Hz, 2H), 2.28 (dt, J = 3.3 and 13.7 Hz, 1H),

50

2.14-2.05 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.24 (d, J= 7.2 Hz, 3 H)。<sup>13</sup>C-NMR 分光測定法 (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 153.4, 142.5, 141.0, 140.1, 131.8, 129.3, 128.9, 127.8, 125.3, 121.5, 116.3, 83.9, 53.2, 51.0, 36.6, 31.3, 24.3, 15.4。

【0211】

工程4. (6S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 6 - ((2 - メトキシオキシラン - 2 - イル)メチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

1.0 Lの2口丸底フラスコに、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (135.8 g, 59 wt%, 3.1 : 1 (dr), 193 mmol, 1.00 当量)、ジクロロメタン (700 mL)、そして次に3 - クロロ過安息香酸 (m - CPBA、70%、95.3 g, 386 mmol, 2.0 当量)を入れた。得られた溶液を室温 (T<sub>int</sub> = 20 ~ 25) で1時間攪拌し、ここで、HPLC分析は、> 99 A% (220 nm) 変換を示した。得られた溶液をメチル tert - ブチルエーテル (MTBE) 700 mLで希釈し、30 wt% チオ硫酸ナトリウム溶液 (1 x 500 mL) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 x 500 mL) で洗浄した。m - CPBAのHPLCサンプルピークに相当する有機溶液のHPLCトレースのピークが < 2.5 A% (220 nm) になるまで、洗浄手順を繰り返し、この実施例においては、洗浄手順を3回繰り返した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧により濃縮して油状物とした。得られた物質を無水テトラヒドロフラン200 mLで希釈し、次に減圧により濃縮して濃い油状物とし、(6S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 6 - ((2 - メチルオキシラン - 2 - イル)メチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得、これを工程5において直接使用した。

【0212】

工程5. (S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

オープン乾燥させた2.0 Lの3口丸底フラスコに、粗 (6S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 6 - ((2 - メチルオキシラン - 2 - イル)メチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン及び無水THF 750 mLを入れた。得られた溶液を攪拌し、T<sub>int</sub> = 2 ~ 3 に冷却した。攪拌した清澄な溶液に、テトラヒドロフラン中の1.0 M水素化トリエチルホウ素リチウム (Super Hydride、348 mL、348 mmol、1.8 当量)を入れた。添加は発熱性であるので、T<sub>int</sub> = < 8 に保持するように添加をコントロールした。得られた溶液をT<sub>int</sub> = 2 ~ 3 で1.5時間攪拌し、次にT<sub>int</sub> = 10 ~ 13 に2.5時間かけて温め、ここで、HPLC分析は、約94 A% (220 nm) 変換を示した。攪拌した溶液に、過酸化水素の溶液 (水400 mLで希釈した35 wt% 水溶液95.7 mL、1.08 mol、5.60 当量)を入れた。添加は高発熱性であるので、T<sub>int</sub> = < 25 に保持するように添加をコントロールした。得られた溶液をメチル tert - ブチルエーテル (MTBE) 1.00 Lで希釈し、水1.00 Lで洗浄し、続いて約30 wt% チオ硫酸ナトリウム溶液500 mLで洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次に減圧により濃縮した。得られた物質を、フラッシュシリカクロマトグラフィー (10 ~ 60% 酢酸エチル、シリカ600 g) に付して、両ジアステレオマーからなる物質68 g (1.98 : 1 dr) 及び所望のジアステレオマー41 g (> 99 : 1 dr) を得た。混合した画分からなる物質を、酢酸イソプロピル (IPAC) 250 mL及びヘプタン (抗溶媒) 200 mLから再結晶化し、濾過すると、生成物31.3 g (220 nmで95.7 A%、74 : 1 dr) が得られた。2つのサンプルを合わせて、(S) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン72.3 g (2工程処理で収率83.6%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR 分光測定法 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.29 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.61 (q, J= 6.9 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J= 2.5, 5.4 and 11.6 Hz, 1H), 2.39 (ddd, J= 5.7, 12.0

10

20

30

40

50

and 14.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J= 2.6, 4.8 and 14.0 Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.49 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR 分光測定法 (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 153.2, 142.6, 138.5, 131.6, 129.13, 129.10, 128.0, 125.3, 121.6, 84.2, 71.4, 54.1, 53.3, 36.4, 33.6, 32.1, 30.8, 15.6.

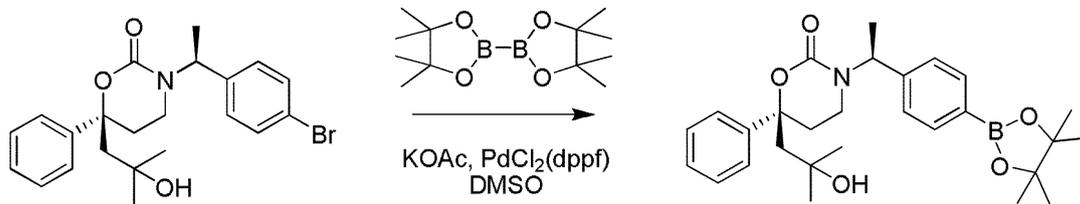
## 【0213】

## 調製例 2

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

## 【0214】

## 【化44】



## 【0215】

乾燥 DMSO (20 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (6.6 g、15.2 mmol) 及び 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (6.1 g、24.3 mmol) の溶液に、KOAc (4.8 g、48.6 mmol) 及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (372 mg、0.46 mmol) を加えた。添加後、混合物を 100 に 20 時間温めた。TLC が出発物質の消失を示した後、固体を濾別した。水 (60 mL) 及び EtOAc (20 mL) を加えた。層を分離し、水層を EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (4.4 g、60%) を得た。

## 【0216】

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを、類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから調製した。

## 【0217】

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを、類似の手順に従って、(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから調製した。

## 【0218】

(R)-6-メトキシメチル-6-フェニル-3-{(S)-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-エチル}-[1,3]オキサジナン-2-オンを、類似の手順に従って、3-[1-(4-ブ

10

20

30

40

50

ロモ - フェニル) - エチル] - 6 - メトキシメチル - 6 - フェニル - [ 1 , 3 ] オキサジナン - 2 - オンから調製した。

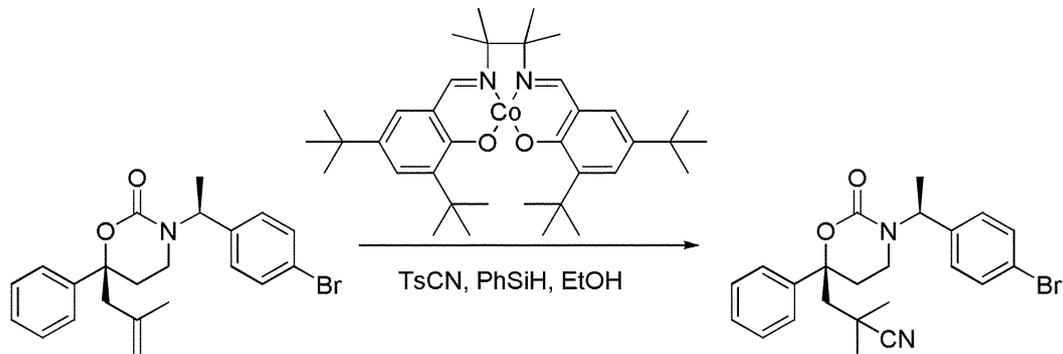
【 0 2 1 9 】

調製例 3

3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル

【 0 2 2 0 】

【 化 4 5 】



10

【 0 2 2 1 】

コバルト(II) 錯体の調製

50 mL のフラスコに、N, N' - ビス ( 3 , 5 - ジ - tert - ブチルサリチリデン ) - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルエテンジアミン ( 0 . 4 3 0 g 、 0 . 7 8 mmol 、 1 . 0 当量 ) 、 EtOH ( 17 mL ) 、 及び Co ( OAc )<sub>2</sub> ( 0 . 1 3 9 g 、 0 . 7 8 mmol 、 1 . 0 当量 ) を入れた。混合物を脱ガスし、次に窒素下で 3 時間加熱還流して、室温に冷ました。沈殿物を濾過し、紫色の固体を EtOH ( 10 mL ) で洗浄し、高真空下で乾燥させて、コバルト(II) 錯体 0 . 3 5 3 g ( 7 5 % ) を得た。

20

【 0 2 2 2 】

エタノール ( 10 mL ) 中の ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 2 - メチルアリル ) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン ( 490 mg 、 1 . 1 8 mmol ) 、 コバルト(II) 錯体 ( これの調製は直前に記載されている ) ( 8 mg 、 0 . 0 1 当量 ) 、 TsCN ( 257 mg 、 1 . 2 当量 ) 、 及び PhSiH<sub>3</sub> ( 137 mg 、 157 μL 、 1 . 0 7 当量 ) の混合物を、室温で 4 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、残留物を、ヘキサン中の 25 ~ 80 % EtOAc の勾配で溶離する 40 g シリカゲルカラムのクロマトグラフィーにより精製して、3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル ( 267 mg 、 収率 51 % ) を得た。LC-MS ( 3 分法 ) t<sub>R</sub> = 1 . 8 9 分、m/z 441、443 ( M + 1 )

30

【 0 2 2 3 】

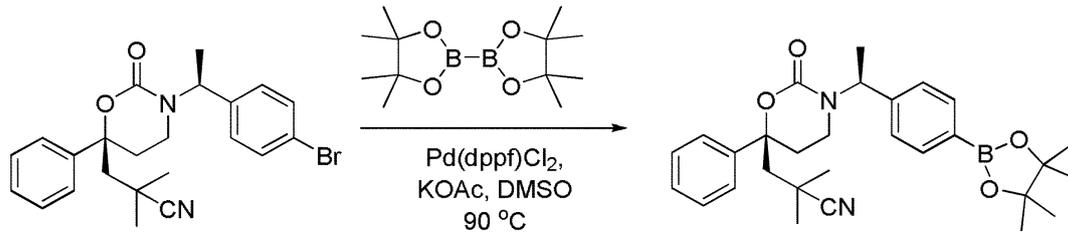
調製例 4

2 , 2 - ジメチル - 3 - ( ( R ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロパンニトリル

40

【 0 2 2 4 】

## 【化46】



## 【0225】

3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル ( 467 mg、1.06 mmol )、4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ビ ( 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ) ( 538 mg、2 当量 )、K O A c ( 333 mg、3.2 当量 )、P d C l <sub>2</sub> ( d p p f ) C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 27 mg、0.033 当量 ) を、乾燥 D M S O ( 6 mL ) と混合した。混合物を脱ガスし、N<sub>2</sub> ガスを3回再充填した。次に混合物を、N<sub>2</sub> ガスの保護下で90 にて一晩加熱した。室温に冷ました後、混合物を E t O A c ( 30 mL ) で希釈し、水 ( 20 mL ) で洗浄した。水層を E t O A c ( 2 × 15 mL ) で抽出した。合わせた有機層を水 ( 15 mL )、ブライン ( 2 × 10 mL ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。濾過及び濃縮した後、残留物を、ヘキサン中の20 ~ 50 % E t O A c の勾配で溶離する40 g シリカゲルカラムのクロマトグラフィーにより精製して、2 , 2 - ジメチル - 3 - ( ( R ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロパンニトリル ( 393 mg、収率76% ) を得た。

## 【0226】

調製例5

3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) - 2 - メチルプロパンニトリル

方法1

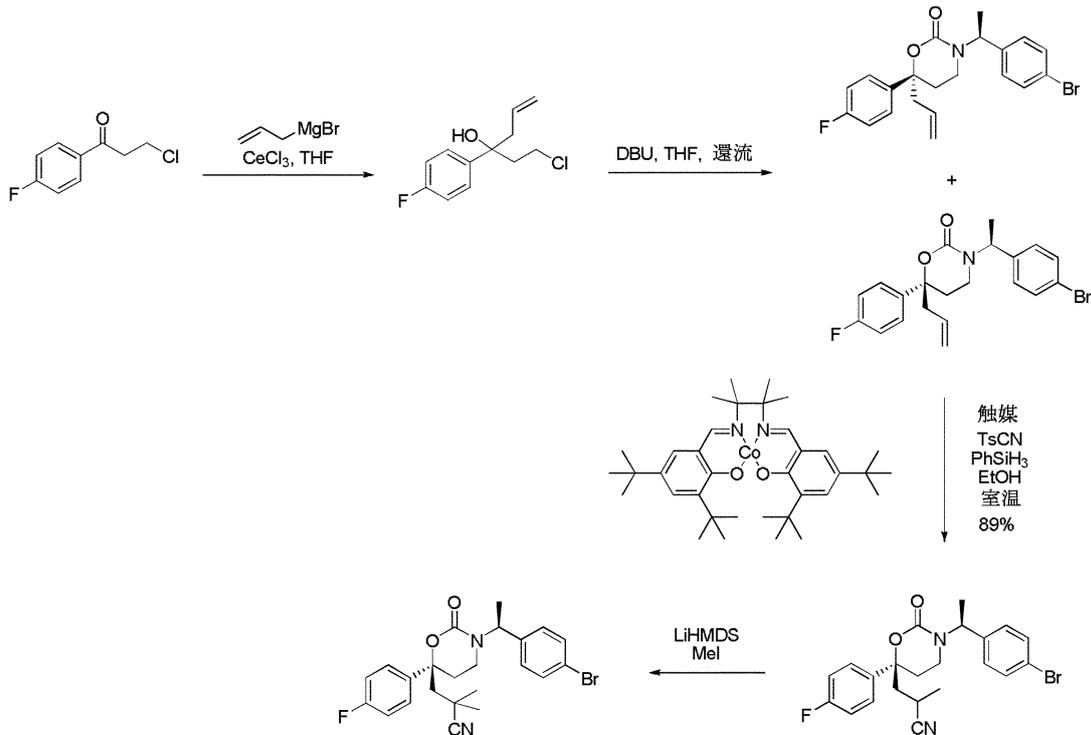
## 【0227】

10

20

30

## 【化47】



10

20

## 【0228】

工程1. 1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール

250 mLのフラスコに、無水  $CeCl_3$  (5.58 g, 22.6 mmol) 及び THF (40 mL) を入れた。混合物を室温で3.5時間激しく攪拌した。次に懸濁液を -78 に冷却し、臭化アリルマグネシウム溶液 (THF 中の 1.0 M, 21 mL, 21.0 mmol) を加えた。-78 で2時間攪拌した後、THF (30 mL) 中の3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン (2.522 g, 13.5 mmol) の溶液を、カニユーレを介して加えた。反応混合物を、一晚 (18時間) 攪拌しながら8 にゆっくり温めた。次に反応物を飽和  $NaHCO_3$  水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出して、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物を、ヘキサン/EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (3.0049 g, 97%) を油状物として得た。LC-MS方法1  $t_R = 1.79$  分、 $m/z$  213, 211 ( $M-OH$ )<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.37-7.32 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.20-5.19 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.70 (dd,  $J=13.8, 5.9$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J=13.8, 8.5$  Hz, 1H), 2.29 (t,  $J=7.9$  Hz, 2H), 2.22 (s, 1H);  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ) -116.52 (m)。

30

## 【0229】

工程2. (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン及び(S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン

40

THF (10 mL) 中の1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-オール (0.4129 g, 1.8 mmol, 1.0当量)、(S)-(-)-1-(4-ブロモフェニル)エチルイソシアナート (0.5005 g, 2.2 mmol, 1.2当量)、及び DBU (0.7375 g, 4.8 mmol, 2.7当量) の混合物を、25時間加熱還流した。混合物を EtOAc で希釈し、1N HCl 水溶液で洗浄した。水相を EtOAc (2x) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物を、更に精製せずに次の工程において直接使用した。

50

## 【0230】

分析試料を、ヘキサン/EtOAcで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンの2つのジアステレオマーを得た。

## 【0231】

異性体1: (S)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法1  $t_R = 2.03$ 分、 $m/z$  420、418 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.46 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.76-5.66 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 2H), 2.75-2.52 (m, 4H), 2.23-2.19 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.24 (d, J=7.0 Hz, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -115.07 (m)。

10

異性体2: (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン。LC-MS方法1  $t_R = 1.98$ 分、 $m/z$  420、418 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25-7.20 (m, 4H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.58 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.33-2.16 (m, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -114.91 (m)。

20

## 【0232】

## 工程3

EtOH (5 mL) 中の (R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン (1.067 g、2.55 mmol、1.0 当量)、調製例3に記載のコバルト(II)触媒 (0.016 g、0.0264 mmol、0.010 当量)、TsCN (0.555 g、3.06 mmol、1.2 当量)、及び PhSiH<sub>3</sub> (0.294 g、2.72 mmol、1.07 当量) の混合物を、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を、ヘキサン/酢酸エチルで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパンニトリル 1.0130 g (89%) を固体として得た。LC-MS  $t_R = 1.83$ 、 $1.86$ 分 (3分間のクロマトグラフィーにおいて)、 $m/z$  445、447 (MH<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32-7.22 (m, 4H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 2H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.00-1.94 (m, 7H), 1.51-1.49 (m, 3H), 1.35-1.32 (m, 1.5H), 1.27-1.24 (m, 1.5H); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -113.08 (m), -113.69 (m)。

30

## 【0233】

## 工程4

THF (12 mL) 中の 3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2-メチルプロパンニトリル (0.332 g、0.746 mmol) 及び MeI (1.40 g、13 当量) の溶液に、THF 中の 1.0 M LiHMDS 溶液 2.4 mL (2.4 mmol、3.2 当量) を -78 で加えた。周囲温度にゆっくり上昇させながら、得られた混合物を一晩攪拌した。反応混合物をブライン (1 mL) でクエンチし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物を逆相 HPLC (SunFire (商標) Prep C<sub>18</sub> OBD (商標) 5 μm 19 × 50 mm カラム、10% 90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、8分間かけて 0.1% CF<sub>3</sub>COOH、次に 90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、2分間かけて 0.1% CF<sub>3</sub>COOH、流量 20 mL/分) により精製して、3-((R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル 0.255

40

50

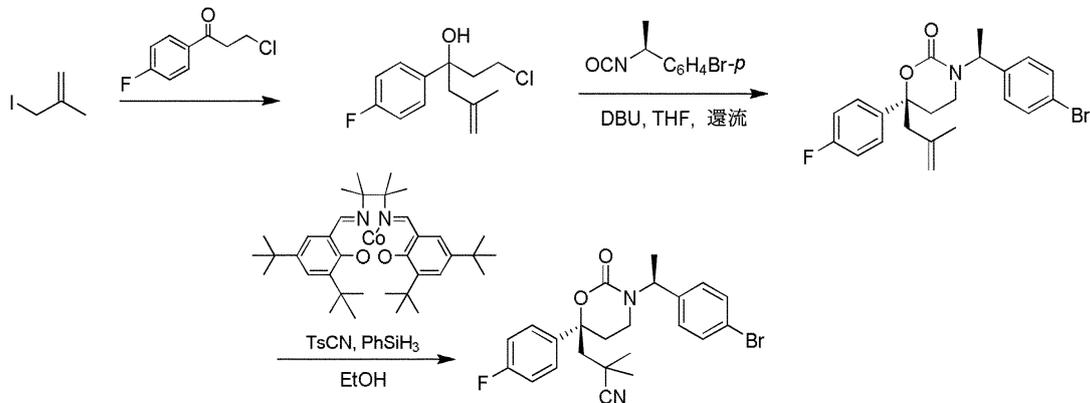
g (74%)を得た。LC-MS方法1  $t_R = 1.89$ 分、 $m/z$  459、461 ( $MH^+$ ) ;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 5.41 (q,  $J=7.0$  Hz, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 4H), 1.42 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H);  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CD_3OD$ ) -116.50 (m)。

【0234】

方法2

【0235】

【化48】



10

20

【0236】

工程1

THF (50 mL) 中の3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)-プロパン-1-オン (18.6 g、0.1 mol) の溶液を、飽和  $NH_4Cl$  水溶液 (260 mL) と THF (65 mL) の混合物中の、亜鉛粉末 (13 g、0.2 mol) の十分に攪拌した懸濁液に加えた。THF (50 mL) 中の3-ヨード-2-メチルプロパ-1-エン (36.4 g、0.2 mol) の溶液を滴下した。反応混合物は穏やかな発熱性であり、自発的に還流を開始した。還流が停止した後、混合物を1時間攪拌した。TLCは、3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オンが完全には反応しなかったことを示した。THF (30 mL) 中の3-ヨード-2-メチルプロパ-1-エン (18.2 g、0.1 mol) の溶液を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAc (2 x 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。残留物を石油エーテル/EtOAc 50:1 30:1 5:1で溶離するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルヘキサ-5-エン-3-オール (17 g、収率76%) を油状物として得た。

30

【0237】

工程2

THF (80 mL) 中の1-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)-5-メチルヘキサ-5-エン-3-オール (3.15 g、13 mmol)、(S)-(-)-1-(4-プロモフェニル)エチルイソシアナート (3.5 g、16 mmol) 及びDBU (8 g、33 mmol) の混合物を、25時間加熱還流した。混合物をEtOAcで希釈し、1N HCl水溶液で洗浄した。水相をEtOAc (3 x) で抽出した。合わせた有機相を  $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗生成物をカラムにより精製して、(R)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)-エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メチルアリル)-1,3-オキサジナン-2-オン (2.13 g、収率: 38%) を得た。

40

【0238】

工程3

EtOH (10 mL) 中の(R)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-メチルアリル)-1,3-オキサジナン-

50

2 - オン ( 2 . 1 3 g、4 . 9 mmol )、コバルト ( II ) 触媒 ( 調製例 3 に記載されている ) ( 0 . 0 3 2 g、0 . 0 5 3 mmol )、T s C N ( 1 . 1 1 g、6 . 1 2 mmol ) 及び P h S i H <sub>3</sub> ( 0 . 6 g、5 . 5 4 mmol ) の混合物を、室温で 8 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキシ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル ) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル ( 1 . 8 4 g、8 1 . 1 % ) を得た。

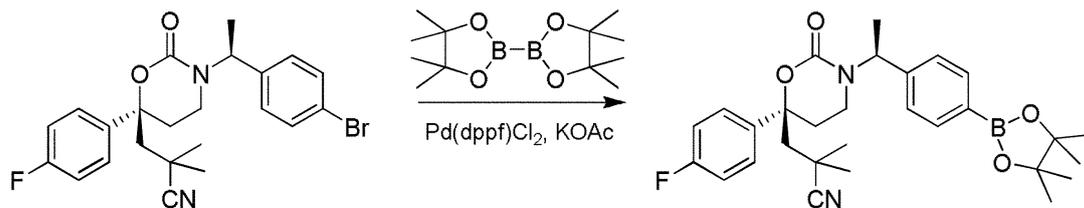
【 0 2 3 9 】

調製例 6

3 - ( ( R ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキシ - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル ) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル

【 0 2 4 0 】

【 化 4 9 】



10

20

【 0 2 4 1 】

DMSO ( 8 mL ) 中の 3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキシ - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル ) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル ( 7 3 0 mg、1 . 5 9 mmol ) の溶液に、ビス ( ピナトラト ) ジボロン ( 4 8 0 mg、1 . 8 9 mmol )、K O A c ( 4 8 0 mg、4 . 8 9 mmol ) 及び P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 4 5 mg、0 . 0 4 2 mmol ) を窒素雰囲気下で加えた。形成された混合物を 90 ° で 2 0 時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、E t O A c で抽出した。合わせた有機相を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - ( ( R ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - オキシ - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル ) - 2, 2 - ジメチルプロパンニトリル ( 1 9 1 mg、2 3 . 7 % ) を得た。

30

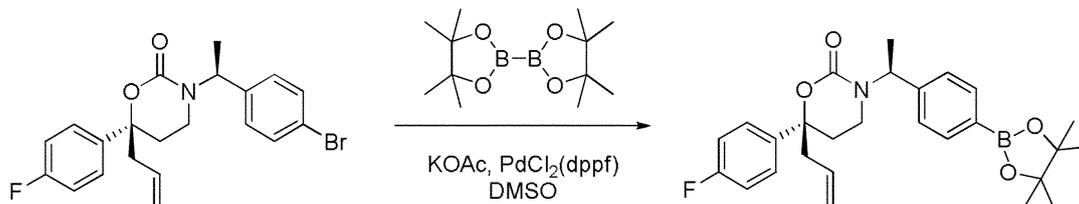
【 0 2 4 2 】

調製例 7

( R ) - 6 - アリル - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 0 2 4 3 】

【 化 5 0 】



40

【 0 2 4 4 】

DMSO ( 6 mL ) 中の ( R ) - 6 - アリル - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン ( 0 . 4

50

9.10 g、1.17 mmol、1.0 当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.3925 g、1.55 mmol、1.3 当量)、KOAc(0.3696 g、3.76 mmol、3.2 当量)及びPdCl<sub>2</sub>(dppf)・CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.0316 g、0.0386 mmol、0.033 当量)の混合物を、N<sub>2</sub>下、90 で20時間加熱した。冷却後、反応混合物をEtOAcと水に分配した。有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物をヘキサン/酢酸エチルで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、(R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン0.4776 g(87%)を白色の固体として得た。

10

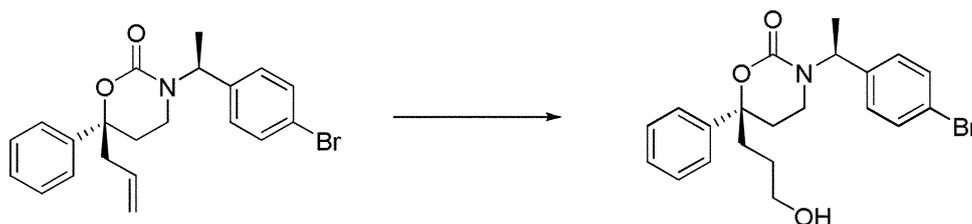
## 【0245】

## 調製例8

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

## 【0246】

## 【化51】



20

## 【0247】

テトラヒドロフラン(60 mL)中の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(5 g、12.5 mmol)の溶液に、BH<sub>3</sub>・THF(25 mL、1 mol/L、25 mmol)を窒素雰囲気下、0 で加えた。形成された混合物を2時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。次にNaOH(3 mol/L、10 mL)及びH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(15 mL)を、上記混合物に加えた。反応が終了し時、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(2.5 g、40%)を得た。<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1.48 (t, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.93-1.98(m, 2H), 2.17-2.28 (m, 3H), 3.57 (t, 2H), 5.59 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.20(m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H)。

30

## 【0248】

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オンを、類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オンから調製した。

40

## 【0249】

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを、類似の手順に従って、(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから調製した。

## 【0250】

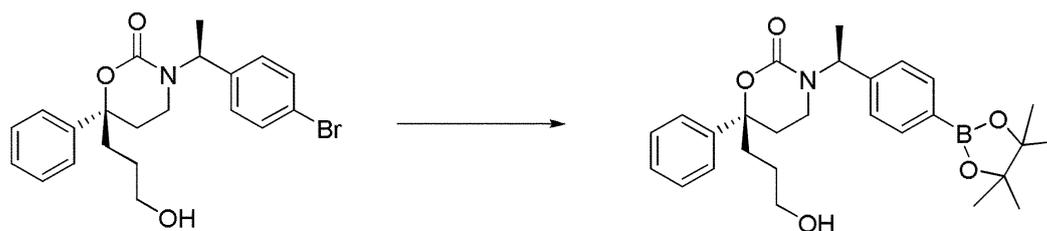
## 調製例9

(R)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

50

【 0 2 5 1 】

【 化 5 2 】



【 0 2 5 2 】

DMSO (30 mL) 中の (R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (2 g、4.8 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.58 g、6.3 mmol)、KOAc (1.51 g、15.4 mmol) 及び PdCl<sub>2</sub> (130 mg、0.16 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。形成された混合物を 90 ° で 20 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (1.7 g、77%) を得た。<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.18 (t, 1H), 1.33 (s, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.48 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.1-2.3 (t, 3H), 2.7 (m, 1H), 3.5 (m, 2H), 5.5 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.48 (m, 2H)。

【 0 2 5 3 】

(R) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを、類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから調製した。

【 0 2 5 4 】

(R) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) プロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを、類似の手順に従って、(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンから調製した。

【 0 2 5 5 】

調製例 10

(R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (メトキシメチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 0 2 5 6 】

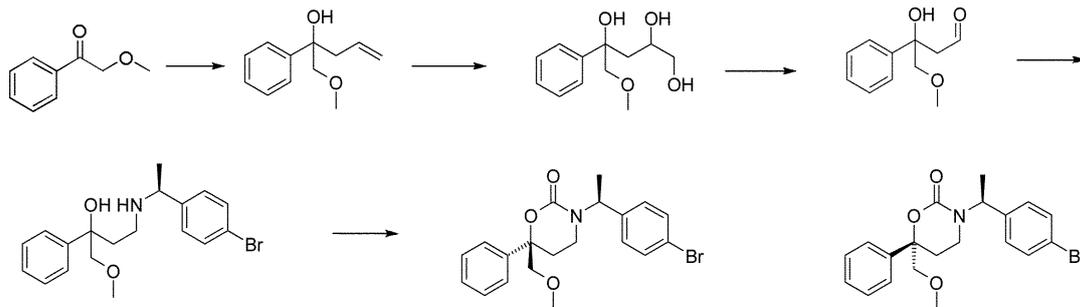
10

20

30

40

## 【化53】



10

## 【0257】

## 工程1. 1-メトキシ-2-フェニル-ペンタ-4-エン-2-オール

テトラヒドロフラン(50mL)に溶解した2-メトキシ-1-フェニル-エタノン(5.00g)を、テトラヒドロフラン中の2M塩化アリルマグネシウム(21mL)に室温で加えた。溶液を室温で3時間攪拌し、次に10% NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50mL)を加えた。得られた混合物をtert-ブチルメチルエーテル(3×50mL)で抽出し、合わせた抽出物を水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。溶媒を蒸発させて、標記化合物を無色の油状物として得た。収量: 6.40g(定量)。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>): m/z = 175 [M + H - H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>

## 【0258】

## 工程2. 5-メトキシ-4-フェニル-ペンタン-1,2,4-トリオール

OsO<sub>4</sub>(水中の4%、2mL; 代わりに、K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>を使用してもよい)を、続いてN-メチル-モルホリン-N-オキシド(5.20g)を、氷浴中で冷却しているテトラヒドロフラン(10mL)中の1-メトキシ-2-フェニル-ペンタ-4-エン-2-オール(1.10g)の溶液に加えた。冷却浴を取り外し、溶液を室温で一晩攪拌した。次に10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>水溶液(10mL)を加え、得られた混合物を室温で更に1.5時間攪拌した。減圧下で有機溶媒を除去した後、残留した混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を蒸発させて、標記化合物を良好な純度(約95%)で得た。収量: 1.20g(理論値の96%)。質量スペクトル(ESI<sup>-</sup>): m/z = 225 [M - H]<sup>-</sup>

20

30

## 【0259】

## 工程3. 3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-フェニル-ブチルアルデヒド

NaIO<sub>4</sub>(5.20g)を、氷浴中で冷却している5-メトキシ-4-フェニル-ペンタン-1,2,4-トリオール(1.10g)、ジクロロメタン(10mL)、及び水(5mL)の混合物に加えた。冷却浴中で周囲温度に温めながら、混合物を激しく攪拌し、この温度で一晩更に攪拌した。次に水(20mL)及びジクロロメタン(50mL)を加え、有機層を分離し、水層をジクロロメタン(2×25mL)で抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた。溶媒を除去した後、標記化合物を得、これを次の反応工程(グリコール開裂)にそのまま付した。収量: 0.94g(定量)

## 【0260】

## 工程4. 4-[(S)-1-(4-ブロモ-フェニル)-エチルアミノ]-1-メトキシ-2-フェニル-ブタン-2-オール

(S)-1-(4-ブロモ-フェニル)-エチルアミン(0.93g)、NaB(OAc)<sub>3</sub>(0.98g)及び酢酸(0.27mL)を、テトラヒドロフラン(20mL)中の3-ヒドロキシ-4-メトキシ-3-フェニル-ブチルアルデヒド(0.90g)の溶液に所与の順番で約10~15にて加えた。冷却浴を取り外し、混合物を室温で2時間攪拌した。次に水(50mL)及び1M NaOH水溶液(20mL)を加え、得られた混合物を更に30分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄した。乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた後、溶媒を除去して、標記化合物を得、これを更に精製せずに続く反応工程に付した。収量: 1.80g(定量)。質量スペクトル(ESI<sup>+</sup>

40

50

) :  $m/z = 378 / 380 (Br) [M+H]^+$

【0261】

工程5. 3 - [(S) - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - (R) - 6 - メトキシメチル - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン及び3 - [(S) - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - (S) - 6 - メトキシメチル - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン

トリホスゲン (157 mg) を、ジクロロメタン (5 mL) 中の4 - [(S) - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチルアミノ] - 1 - メトキシ - 2 - フェニル - ブタン - 2 - オール (1 : 1 ジアステレオマー混合物、200 mg) 及び  $EtNiPr_2$  (91  $\mu$ L) の氷冷溶液に加えた。得られた溶液を、冷却しながら2時間攪拌し、そして室温で一晩攪拌した。次に溶液を減圧下で濃縮し、残留物を、逆相HPLC (MeCN / H<sub>2</sub>O / NH<sub>3</sub>) により精製して、標記化合物を別々の画分として得た。

10

【0262】

異性体1 : 3 - [(S) - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - (R) - 6 - メトキシメチル - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン。収量 : 45 mg (理論値の21%)。質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 404 [M+H]^+$  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.41 (d, J=7.1 Hz, 3H), 2.19 (td, J=11.2, 5.2 Hz, 1H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.49 (d, B part of an AB signal, J=10.6 Hz, 1H), 3.53 (d, A part of an AB signal, J=10.6 Hz, 1H), 5.34 (q, J=7.0 Hz, 1H), 6.80 (dm, J=8.4 Hz, 2H), 7.27 (dm, J=8.4 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H)。

20

異性体2 : 3 - [(S) - 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - エチル] - (S) - 6 - メトキシメチル - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン。収量 : 45 mg (理論値の21%)。質量スペクトル (ESI<sup>+</sup>) :  $m/z = 404 [M+H]^+$  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.48 (d, B part of an AB signal, J=10.6 Hz, 1H), 3.55 (d, A part of an AB signal, J=10.6 Hz, 1H), 5.35 (q, J=7.2 Hz, 1H), 7.19 (dm, J=8.4 Hz, 2H), 7.32-7.45 (m, 5H), 7.53 (dm, J=8.4 Hz, 2H)。

30

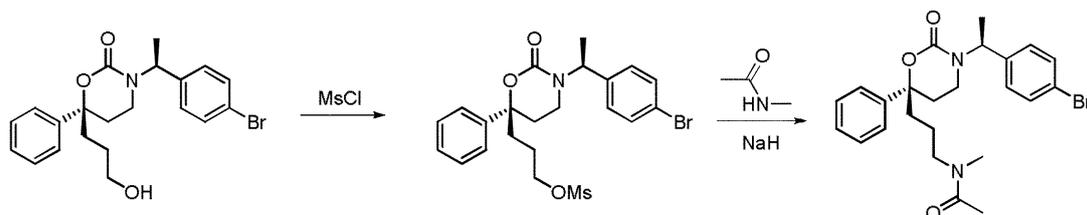
【0263】

調製例11

N - (3 - ((R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 2 - オキシ - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル) プロピル) - N - メチルアセトアミド

【0264】

【化54】



40

【0265】

工程1

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の (R) - 3 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (200 mg, 0.48 mmol) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (240 mg, 2.4 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (164 mg, 1.4 mmol) を0 で加えた。反応溶液を室温で1時間攪拌した。反応物をH<sub>2</sub>Oでクエンチし、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機相を濃縮

50

し、3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロピルメタンスルホナート ( 2 3 4 mg、9 8 % ) を得て、これを更に精製せずに次の工程に使用した。

## 【 0 2 6 6 】

## 工程 2

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 mL ) 中の 3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロピルメタンスルホナート ( 2 3 4 mg、0 . 2 4 mmol ) の溶液に、NaH ( 8 2 mg、3 . 4 mmol ) を 0 で加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。次に N - メチルアセトアミド ( 2 0 4 mg、2 . 8 mmol ) を上記混合物に加えた。形成された混合物を 8 0 で 5 時間攪拌した。反応が終了した後、反応物を水でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC により精製して、N - ( 3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロピル ) - N - メチルアセトアミド ( 1 5 0 mg、6 8 % ) を得た。LC - MS 方法 2 t R = 1 . 5 0 分、m / z = 4 9 7、4 9 5、4 7 5、4 7 3。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : = 1.41 ( m, 1H), 1.48 ( t, 3H), 1.73 ( m, 1H), 1.83-1.95 ( m, 2H), 2.01 ( m, 3H), 2.1-2.3 ( m, 3H), 2.71 ( m, 1H), 2.81 ( s, 3H), 3.1 ( m, 1H), 3.2 ( m, 1H), 5.5 ( m, 1H), 6.72 ( m, 2H), 7.10 ( m, 2H), 7.20 ( m, 2H), 7.37 ( m, 3H)。

## 【 0 2 6 7 】

( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 3 - ( 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) プロピル ) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オンを、類似の手順に従って、( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オンから、工程 2 でピロリジン - 2 - オンを使用して調製した。

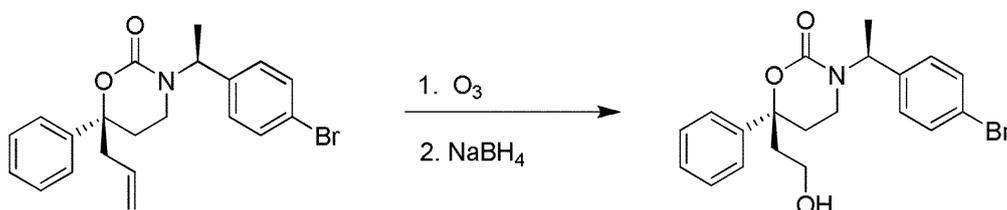
## 【 0 2 6 8 】

## 調製例 1 2

( S ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 2 - ( 1 , - ジオキソ - イソチアゾリジン - 2 - イル ) エチル ) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン

## 【 0 2 6 9 】

## 【 化 5 5 】



## 【 0 2 7 0 】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 0 mL ) 中の ( R ) - 6 - アリル - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) エチル ) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン ( 3 g、7 . 5 mmol ) の溶液を、混合物が青色に変化するまで、O<sub>3</sub> で - 7 8 にて処理した。次に NaBH<sub>4</sub> ( 2 8 5 mg、7 5 mmol ) を溶液に 0 で加え、反応溶液を室温で 3 時間攪拌した。反応物を H<sub>2</sub>O によりクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC により精製して、( S ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - プロモフェニル ) エチル ) - 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン ( 2 . 5 g、8 4 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 1.48 ( t, 3H), 2.05-2.41 ( m, 4H), 2.71-2.92 ( m, 2H), 3.51 ( m, 1H), 3.71 ( m, 1H), 5.58 ( m, 1H), 6.73 ( d, 2H), 7.12 ( m, 2H), 7.23-7.45 ( m, 6H)。

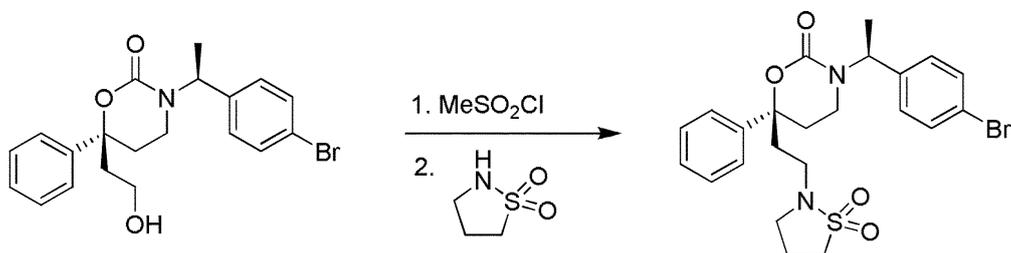
【0271】

調製例 13

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

【0272】

【化56】



10

【0273】

工程 1

ジクロロメタン (20 mL) 中の (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシエチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (300 mg, 0.75 mmol) の溶液に、Et<sub>3</sub>N (390 mg, 3.75 mmol) 及びメタン

スルホニルクロリド (256 mg, 2.25 mmol) を 0 で加えた。反応溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応物を H<sub>2</sub>O でクエンチし、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を濃縮し、2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル-メタンスルホナート (352.8 mg, 98%) を得て、これを更に精製せずに次の工程に使用した。

20

【0274】

工程 2

アセトニトリル (10 mL) 中の 2-((S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル-メタンスルホナート (360 mg, 0.75 mmol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 mg, 1.5 mmol) の溶液に、イソチアゾリジン 1,1-ジオキソド (121 mg, 4.6 mmol) を加え、混合物を一晩還流した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、化合物 (S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(2-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン (2.43 mg, 1%) を得た。LC-MS 方法 2 t<sub>R</sub> = 1.37 分、m/z = 509、507。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.48 (t, 3H), 2.05-2.41 (m, 7H), 2.71-2.92 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23 (m, 3H); 7.35 (m, 3H)。

30

【0275】

(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-(1,1-ジオキソ-イソチアゾリジン-2-イル)プロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンを、類似の手順に従って、(R)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オンから調製した。

40

【0276】

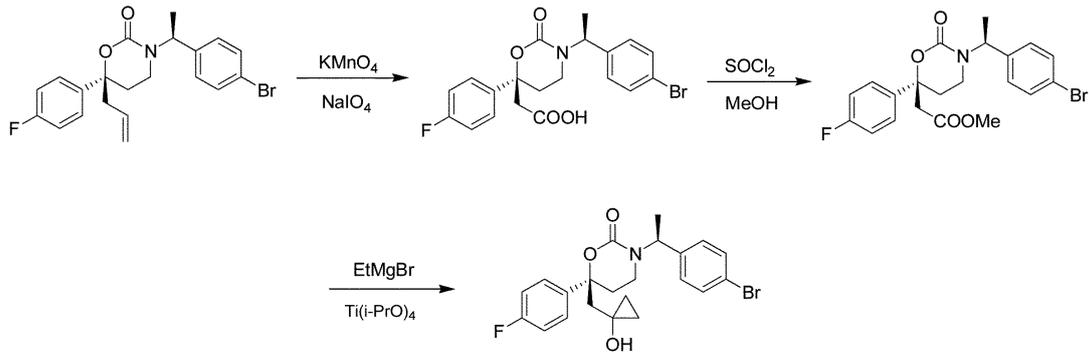
調製例 14

(S)-3-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0277】

50

## 【化57】



10

## 【0278】

## 工程1

アセトン(10 mL)中の(R)-6-アリル-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-1,3-オキサジナン-2-オン(450 mg、1.01 mmol)の溶液に、水(10 mL)中のKMnO<sub>4</sub>(190 mg、1.2 mmol)及びNaIO<sub>4</sub>(1.5 g、7.2 mmol)の溶液を加えた。混合物を0 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、1N HCl水溶液で濾液をpH 5~6に調整した。混合物をEtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、2-((S)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フル

20

## 【0279】

## 工程2

MeOH(20 mL)中の2-((S)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸(540 mg、1.24 mol)の溶液に、SOCl<sub>2</sub>(5 mL)を0 で加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を分取TLCにより精製して、2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸メチル(150 mg、27%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): =1.49 (d, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.77-3.08 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 5.52 (m, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.28 (m, 2H)。

30

## 【0280】

## 工程3

THF(20 mL)中の2-((S)-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-エチル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)酢酸メチル(150 mg、0.33 mmol)及びテトライソプロポキシチタニウム(189 mg、0.66 mmol)の溶液に、3.0M エチルマグネシウムブロミド(4 mL、12 mmol)を窒素下、室温で加えた。次に混合物を2時間撹拌した。反応物をNH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチし、混合物を濾過した。濾液をEtOAcで抽出した。濾液をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製して、(S)-3-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(2.51 mg、2%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.03 (m, 1H), 0.18 (m, 1H), 0.49 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 1.43 (m, 3H), 2.08 (s, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.26 (m, 2H)。

40

50

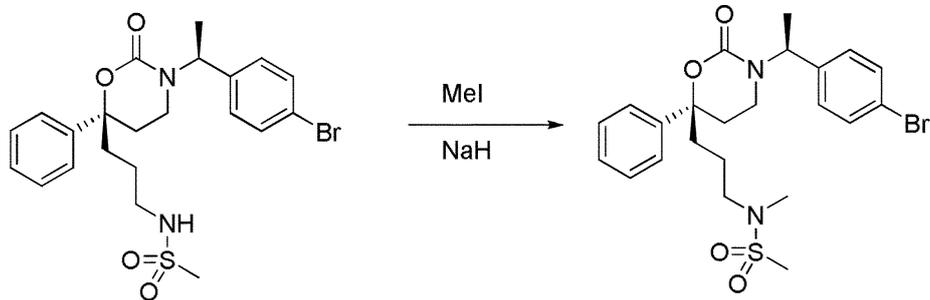
【 0 2 8 1 】

調製例 1 5

N - ( 3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロピル ) - N - メチルメタンスルホンアミド

【 0 2 8 2 】

【 化 5 8 】



10

【 0 2 8 3 】

DMF ( 5 mL ) 中の 3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロピルメタンスルホナート ( 1 8 0 mg 、 0 . 3 6 mmol ) の溶液に、NaH ( 1 4 . 6 mg 、 0 . 3 6 mmol ) を 0 で加えた。混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。次にヨードメタン ( 1 5 3 mg 、 1 . 1 mmol ) を上記混合物に加えた。形成された混合物を 4 0 で 3 時間攪拌した。反応が終了した後、反応物を NH<sub>4</sub>Cl 溶液でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC により精製して、N - ( 3 - ( ( R ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロピル ) - N - メチルメタンスルホンアミド ( 1 0 0 mg 、 5 5 % ) を得た。LC - MS 方法 2 t<sub>R</sub> = 1 . 4 1 分、m / z = 5 1 1 、 5 0 9 。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : = 1.45 ( m , 1H ) , 1.48 ( t , 3H ) , 1.83-1.97 ( m , 3H ) , 2.1-2.2 ( m , 3H ) , 2.61 ( s , 3H ) , 2.71 ( s , 3H ) , 2.91 ( m , 1H ) , 3.0 ( m , 2H ) , 5.5 ( m , 1H ) , 6.72 ( m , 2H ) , 7.10 ( m , 2H ) , 7.20 ( m , 2H ) , 7.37 ( m , 3H ) 。

20

30

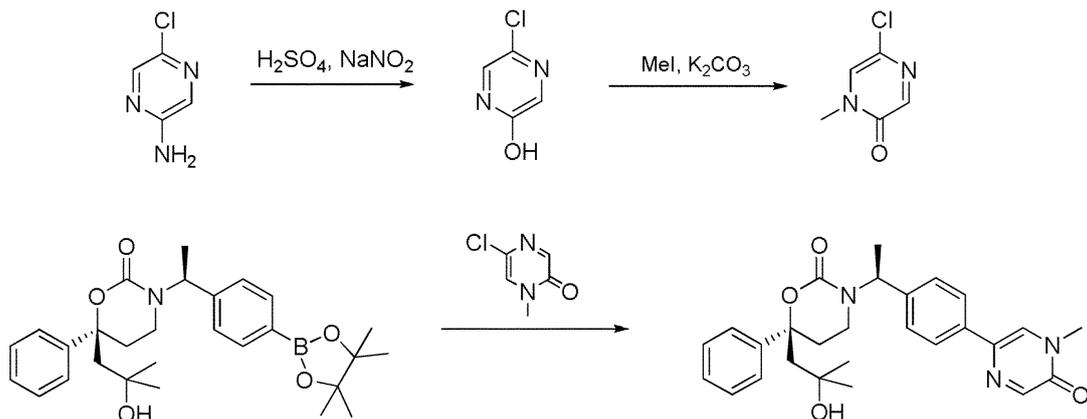
【 0 2 8 4 】

実施例 1

( S ) - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル ) フェニル ) エチル ) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 0 2 8 5 】

【 化 5 9 】



40

【 0 2 8 6 】

50

## 工程 1

濃  $H_2SO_4$  (1 mL) を 0 で攪拌し、次に  $NaNO_2$  (0.2 g、2.9 mmol) を加えた。全ての  $NaNO_2$  が溶解するまで、混合物を 50 で加熱した。混合物を 0 に冷却した。濃  $H_2SO_4$  (2 mL) 中の 5 - クロロ - ピラジン - 2 - イルアミン (300 mg、2.3 mmol) の溶液を、ニトロニウム溶液に 0 で滴下した。混合物を室温に温め、約 15 分間攪拌し、その後、45 で 7 分間加熱した。室温に冷ました後、混合物を氷水 (10 ml) にゆっくりと注いだ。20% 水酸化ナトリウム溶液で水相を  $pH = 4$  に中和し、EtOAc で抽出した。有機相を濃縮して、5 - クロロ - ピラジン - 2 - オール (200 mg、66%) を得た。 $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.81 (s, 1H), 7.88 (s, 1H)。

【0287】

10

## 工程 2

DMF (3 mL) 中の 5 - クロロ - ピラジン - 2 - オール (100 mg、0.76 mmol) の溶液に、 $K_2CO_3$  (211 mg、1.53 mmol) 及び  $CH_3I$  (0.25 ml、4 mmol) を室温で加えた。混合物を一晩攪拌し、 $H_2O$  によりクエンチして、EtOAc で抽出した。有機相を濃縮して、粗生成物を得、これを TLC により精製して、5 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラジン - 2 - オン (70 mg、64%) を得た。 $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 3.52 (s, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (s, 1H)。

【0288】

## 工程 3

1, 4 - ジオキサソ (3 mL) 中の (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 3 - ((S) - 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (279 mg、0.6 mmol) 及び 5 - クロロ - 1 - メチル - 1H - ピラジン - 2 - オン (70 mg、0.5 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (3 mg)、 $Cs_2CO_3$  水溶液 (0.5 mL、2 M) の混合物を、 $N_2$  下、還流温度で 2.5 時間攪拌した。反応が終了したら、混合物を水で洗浄し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 $Na_2SO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC により精製して、(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチル - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (165.1 mg、34.6%) を得た。LC - MS 方法 2  $t_R = 1.107$  分、 $m/z = 404.1$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 1.11 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 5.69 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.34 (m, 5H), 7.45 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 8.25 (s, 1H)。

20

30

【0289】

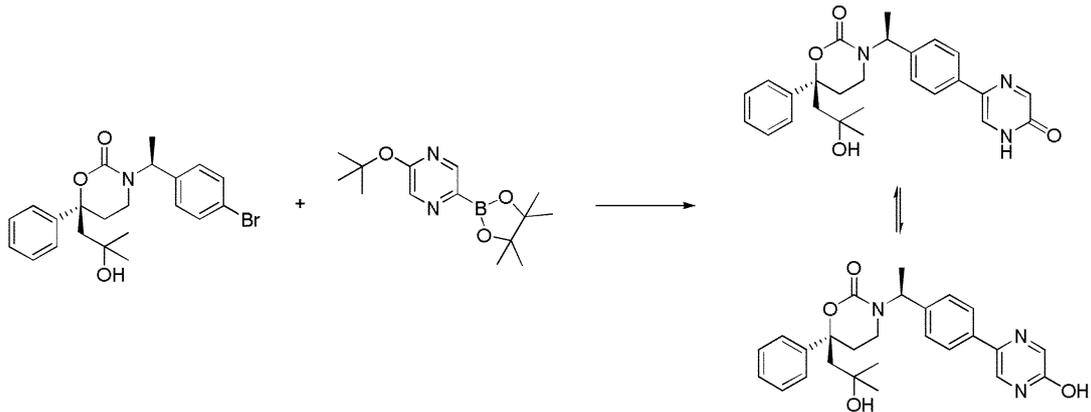
## 実施例 2

(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) フェニル) エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【0290】

40

## 【化60】



10

## 【0291】

小型の攪拌棒を備えたマイクロ波バイアルに、(S)-3-( (S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(22mg、0.051mmol)、2-tert-ブトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラジン(21mg、0.076mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(33mg、0.10mmol)、水(0.1mL)及びジオキサソ(1mL)を入れた。混合物にN<sub>2</sub>を5分間スパージし、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(4mg、0.005mmol)を加えた。混合物にN<sub>2</sub>を5分間スパージし、マイクロ波で110℃にて40分間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を、酸性条件下で分取HPLCにより精製(これがt-ブチル基の欠失を招いた)して、標記化合物(12.6mg、55%)を油状物として得た。LC-MS方法1 t<sub>R</sub> = 1.27分、m/z = 448、390; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.96 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.17 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 7.00 (d, 2H), 7.20-7.30 (5H), 7.58 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.14 (s, 1H)。

20

## 【0292】

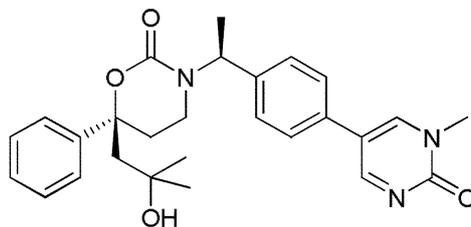
## 実施例3

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-( (S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-5-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

30

## 【0293】

## 【化61】



40

## 【0294】

標記化合物を、実施例1 工程3に記載のものと同様の手順に従って、(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-( (S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン及び5-プロモ-1-メチルピリミジン-2(1H)-オンから調製した。5-プロモ-1-メチルピリミジン-2(1H)-オンを、実施例1 工程2に記載のものと同様の手順に従って、5-プロモピリミジン-2-オールから調製した。LC-MS方法2 t<sub>R</sub> = 1.068分、m/z = 462.1; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.95 (s, 3H), 1.28 (m, 3H), 1.54 (m, 3H), 2.15 (d, 2H), 2.20 (m, 1H), 2

50

.47 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 7H), 8.40 (d, 1H), 8.81 (d, 1H)

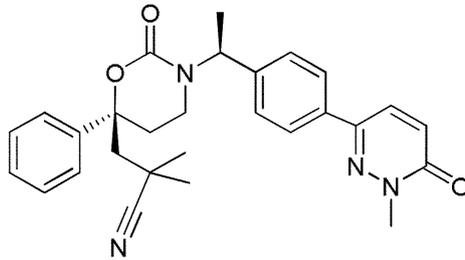
【0295】

実施例4

2,2-ジメチル-3-((R)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル

【0296】

【化62】



10

【0297】

標記化合物を、実施例1 工程3に記載のものと類似の手順に従って、2,2-ジメチル-3-((R)-2-オキソ-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル及び6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンから調製した。6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンを、実施例1 工程2に記載のものと類似の手順に従って、6-クロロピリダジン-3(2H)-オンから調製した。LC-MS方法2  $t_R = 1.138$ 分、 $m/z = 471.3$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 1.28 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.49 (m, 3H), 2.1 (s, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.92 (m, 3H), 7.31 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (m, 8H)

20

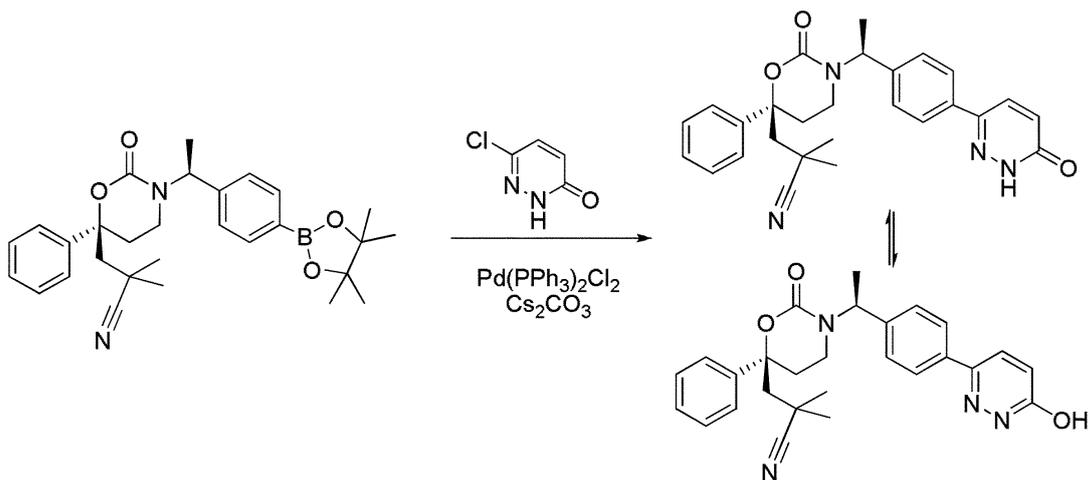
【0298】

実施例5

2,2-ジメチル-3-((R)-2-オキソ-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-6-イル)プロパンニトリル

【0299】

【化63】



40

【0300】

50

1, 4 - ジオキサン ( 1 0 mL ) 中の 2, 2 - ジメチル - 3 - ( ( R ) - 2 - オキソ - 6 - フェニル - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロパンニトリル ( 1 5 0 mg, 0 . 3 1 mmol )、6 - クロロピリダジン - 3 - ( 2 H ) - オン ( 6 2 mg, 0 . 4 7 mmol )、Pd ( Ph <sub>3</sub> P ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ( 1 5 mg )、及び Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 mL, 2 M ) の混合物を、還流温度で 2 時間攪拌した。反応が終了した時、混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得、これを分取 TLC により精製して、2, 2 - ジメチル - 3 - ( ( R ) - 2 - オキソ - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) フェニル ) エチル ) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 6 - イル ) プロパンニトリル ( 1 8 . 9 mg, 1 5 % ) を得た。LC - MS 方法 2 t<sub>R</sub> = 1 . 0 5 3 分、m / z = 4 5 7 . 3 ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl <sub>3</sub> ) : 1.16 ( s, 3H ), 1.2 5 ( s, 3H ), 1.38 ( d, 3H ), 2.21 ( s, 2H ), 2.24 ( m, 1H ), 2.40 ( m, 2H ), 2.86 ( m, 1H ), 5.61 ( m, 1H ), 6.86 ( m, 2H ), 6.95 ( m, 1H ), 7.29 ( m, 5H ), 7.32 ( m, 2H ), 7.56 ( m, 1 H )。

10

【 0 3 0 1 】

実施例 6

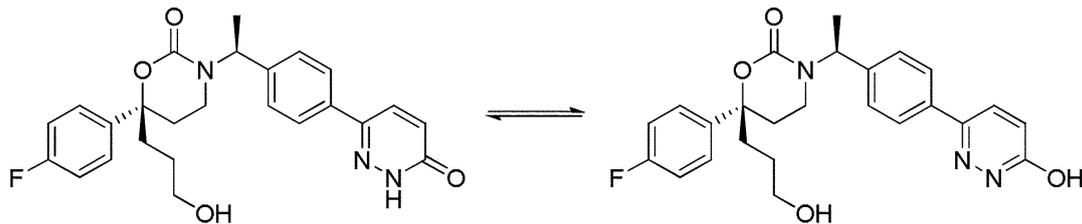
4108.1002-007 実施例 5 3 9

( R ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

20

【 0 3 0 2 】

【 化 6 4 】



30

【 0 3 0 3 】

標記化合物を、実施例 1 工程 3 に記載のものと類似の手順に従って、( R ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン及び 6 - クロロピリダジン - 3 ( 2 H ) - オンから調製した。LC - MS 方法 2 t<sub>R</sub> = 1 . 2 3 1、m / z = 4 9 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( CD <sub>3</sub> OD ) 1.33 ( m, 1H ), 1.56 ( d, 3H ), 1.61 ( m, 1H ), 1.98 ( m, 2H ), 2.21 ( m, 1H ), 2.31 ( m, 1H ), 2.43 ( m, 2H ), 3.13 ( m, 1H ), 3.48 ( m, 2H ), 5.53 ( m, 1H ), 6.69 ( d, 1H ), 7 . 07-7.13 ( m, 4H ), 7.32 ( m, 2H ), 7.63 ( m, 3H )。

【 0 3 0 4 】

実施例 7

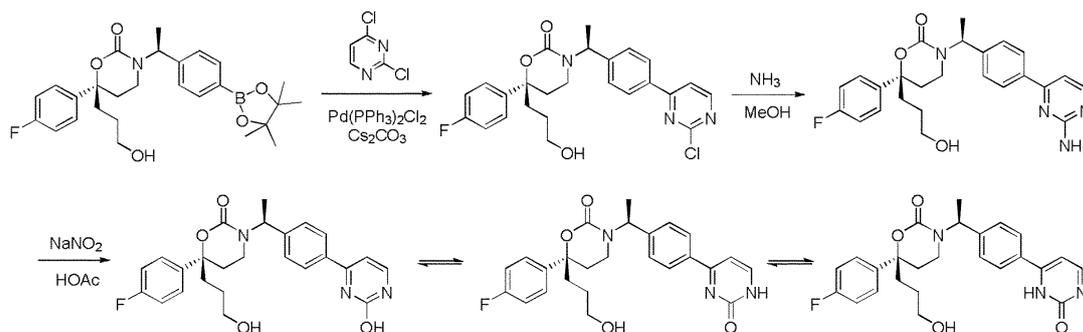
4108.1002-007 実施例 5 7 9

( R ) - 6 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

40

【 0 3 0 5 】

## 【化65】



10

## 【0306】

## 工程1

1,4-ジオキササン(5 mL)中の(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(500 mg、1.03 mmol)、2,4-ジクロロピリミジン(183.7 mg、1.24 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(41.2 mg、5.9%)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の水溶液(2 mol/L、2 mL)の混合物を、一晩加熱還流した。反応物を水でクエンチした。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-3-((S)-1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン(300 mg、62%)を得た。

20

## 【0307】

## 工程2

(R)-3-((S)-1-(4-(2-クロロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン(300 mg、0.6 mmol)を、MeOH/NH<sub>3</sub>(10 mL)に溶解した。得られた混合物を、90°Cに24時間加熱した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、これを分取TLCにより精製して、(R)-3-((S)-1-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン(270 mg、90%)を得た。

30

## 【0308】

## 工程3

CH<sub>3</sub>COOH(0.3 mL)及びH<sub>2</sub>O(0.13 mL)中の(R)-3-((S)-1-(4-(2-アミノピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン(40 mg、0.089 mmol)の溶液に、NaNO<sub>2</sub>の水溶液(2 mol/L、0.5 mL)を0°Cで滴下した。反応物をこの温度で10分間攪拌した後、60°Cで3時間加熱した。混合物を蒸発乾固した後、NaHCO<sub>3</sub>水溶液で混合物をpH 9に調整した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これを分取TLCにより精製して、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(3.18 mg、8%)を得た。LC-MS方法2 t<sub>R</sub> = 0.87分、m/z = 452。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 1.19-1.23 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.05-2.41 (m, 3H), 3.01-3.10 (m, 1H), 3.37 (t, 2H), 5.50 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95-7.02 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.80 (d, 2H)。

40

## 【0309】

## 実施例8

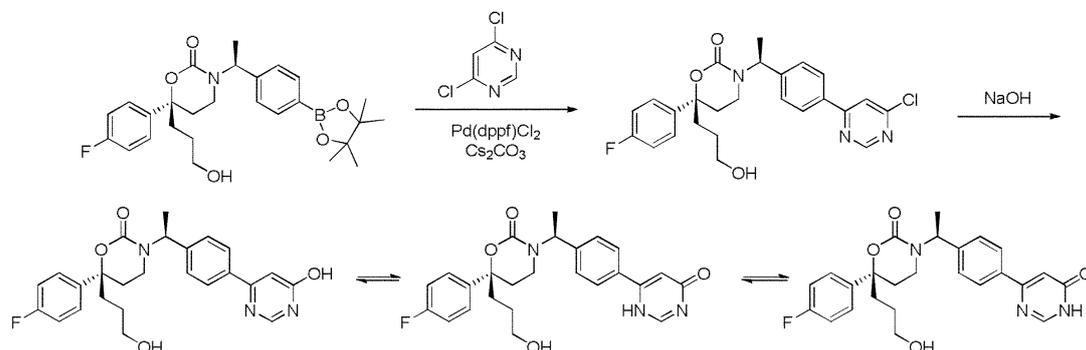
50

## 4108.1002-007 実施例 5 8 0

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0310】

【化66】



10

【0311】

## 工程 1

乾燥 THF (2 mL) 中の (R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (30 mg、0.062 mmol)、4,6-ジクロロピリミジン (12 mg、0.081 mmol)、及び 2 M Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1.0 mL) の混合物に、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6 mg、0.0062 mmol) を N<sub>2</sub> 雰囲気下で加えた。混合物を、2 時間加熱還流した。次に溶媒を蒸発させ、残留物を分取 TLC により精製して、(R)-3-((S)-1-(4-(6-クロロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (20 mg、収率 68%) を得た。

20

【0312】

## 工程 2

15% NaOH 水溶液 (5 mL) 中の (R)-3-((S)-1-(4-(6-クロロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン (20 mg、0.0426 mmol) の混合物を、110 に一晩加熱した。次に溶媒を蒸発させ、残留物を EtOAc で洗浄した。固体を濾別し、濾液を乾燥させ、真空下で縮合して、粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製して、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン (15 mg、78%) を得た。LC-MS 方法 2 t<sub>R</sub> = 0.91 分、m/z = 452、408。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD):

40

【0313】

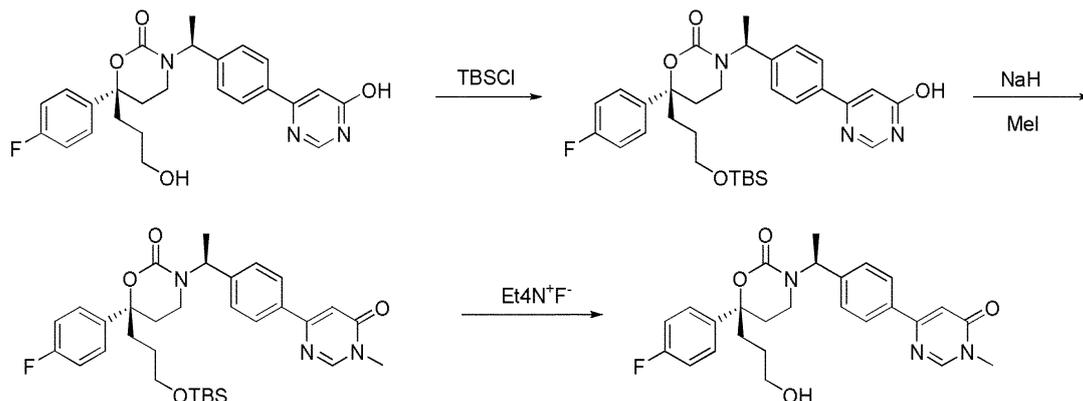
## 実施例 9

## 4108.1002-007 実施例 5 9 1

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【0314】

## 【化67】



## 【0315】

標記化合物を、(i) TBSCl、(ii) NaH、MeI及び(iii) Et<sub>4</sub>NFでの処理により、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから調製した。LC-MS方法2  
 $t_R = 0.87$ 、 $m/z = 452.15$ ; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1.20 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.22-2.41 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 5.50 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.90 (s, 1H)。

20

## 【0316】

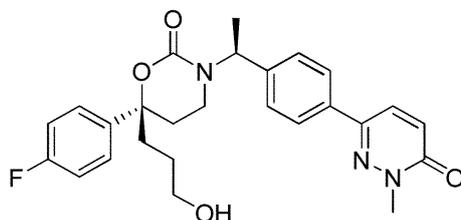
実施例10

4108.1002-007 実施例592

(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

## 【0317】

## 【化68】



## 【0318】

標記化合物を、(i) TBSCl、(ii) NaH、MeI及び(iii) Et<sub>4</sub>NFでの処理により、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンから調製した。LC-MS方法2  
 $t_R = 1.111$ 、 $m/z = 488$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.27-1.40 (m, 1H), 1.49 (d, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 3H), 2.10-2.33 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.90-7.02 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.52 (d, 1H)。

40

## 【0319】

実施例11

4108.1002-007 実施例613

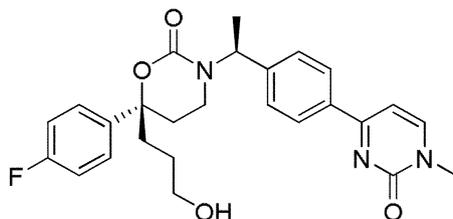
(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)

50

) - 1 - ( 4 - ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 0 3 2 0 】

【 化 6 9 】



10

【 0 3 2 1 】

標記化合物を、(i) TBSCl、(ii) NaH、MeI 及び (iii) Et<sub>4</sub>NF で  
の処理により、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)  
) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 2 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル ) フェニル ) エチル ) - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オンから調製した。LC-MS方法2 t<sub>R</sub> = 1.079分、m/z = 466.2; <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1.20 (m, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.78-1.91 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.36 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 5.49 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.06 (d, 1H)。

20

【 0 3 2 2 】

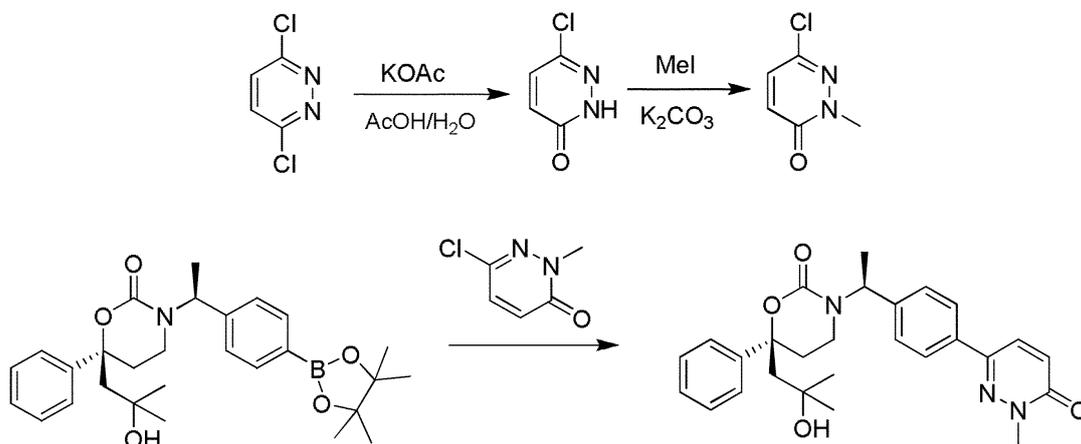
実施例 1 2

4108.1002-007 実施例 6 1 7

( S ) - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ) - 3 - ( ( S ) - 1 - ( 4 - ( 1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) フェニル ) エチル ) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン

【 0 3 2 3 】

【 化 7 0 】



30

40

【 0 3 2 4 】

工程 1 . 6 - クロロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン

AcOH / H<sub>2</sub>O ( 5 / 1 ) ( 20 mL ) 中の 3 , 6 - ジクロロ - ピリダジン ( 1 g , 0 . 006759 mol ) の溶液に、KOAc ( 0 . 662 g , 0 . 006759 mol ) を加え、混合物を、マイクロ波条件下で 140 °C に 70 分間加熱した。パイアルを冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。EtOAc 及び H<sub>2</sub>O を加えた。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブライン洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮して、6 - クロロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン ( 0 . 813 g , 92 . 5 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 6.96 ( d , 1H ) , 7.25 ( d , 1H ) 。

50

## 【0325】

工程2. 6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン

6-クロロピリダジン-3(2H)-オン(600mg、4.23mmol)の溶液に、DMF(3mL)中の炭酸カリウム(1.2g、8.46mmol)及びヨウ化メチル(1.2g、8.46mmol)を加えた。得られた混合物を25で4時間撹拌した。反応後、水を反応溶液に加え、続いてEtOAcで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次に濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(550mg、91%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.76 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.19 (d, 1H)。

10

## 【0326】

工程3. (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

1,4-ジオキサソ(15mL)中の(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(774mg、1.62mmol)、6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(244.8mg、1.7mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(77.4mg、10%)及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2mol/L、1.6mL)の溶液を、一晚加熱還流した。反応物を水でクエンチした。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して、残留物を得、これをカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン(321mg、43%)を得た。LC-MS方法2 t<sub>R</sub> = 1.158分、m/z = 404; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.18-2.27 (m, 4H), 2.33-2.48 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.26-7.50 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.57 (d, 1H)。(R)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(3-ヒドロキシプロピル)-3-((S)-1-(4-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オンを、還流している酢酸メチルに溶解し、室温にゆっくり放冷して、結晶質固体を融点166.5~167.5で得た。

20

30

## 【0327】

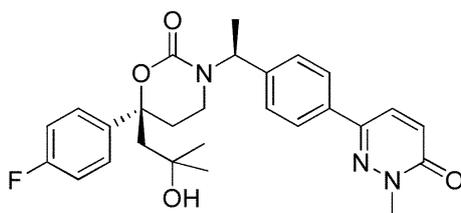
実施例13

4108.1002-007 実施例636

(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン

## 【0328】

【化71】



40

## 【0329】

標記化合物を、実施例1 工程3に記載のものと類似の手順に従って、(S)-6-(4-フルオロフェニル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イ

50

ル)フェニル)エチル)-1,3-オキサジナン-2-オン及び6-クロロ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オンから調製した。LC-MS方法2  $t_R = 1.179$ 分、 $m/z = 422.1$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.08 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.90-7.03 (m, 5H), 7.23 (m, 2H), 7.46-7.59 (m, 3H)。

【0330】

実施例14

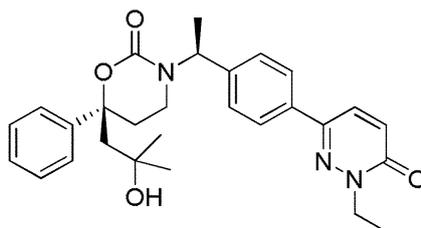
[4108.1002-007 実施例650]

(S)-3-((S)-1-(4-(1-エチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

10

【0331】

【化72】



20

【0332】

標記化合物を、実施例12に記載のものと類似の手順に従って、工程2で臭化エチルを使用して調製した。LC-MS方法2  $t_R = 1.297$ 分、 $m/z = 418$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.12 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.43 (t, 3H), 1.56 (d, 3H), 2.20-2.31 (m, 4H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.29-7.40 (m, 5H), 7.56 (m, 3H)。

【0333】

実施例15

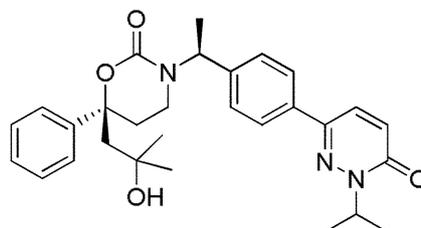
[4108.1002-007 実施例652]

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-((S)-1-(4-(1-イソプロピル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル)フェニル)エチル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン

30

【0334】

【化73】



40

【0335】

標記化合物を、実施例12に記載のものと類似の手順に従って、工程2でヨウ化イソプロピルを使用して調製した。LC-MS方法2  $t_R = 1.885$ 分、 $m/z = 432.1$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.10 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.39 (d, 6H), 1.53 (d, 3H), 2.18-2.29 (m, 4H), 2.31-2.47 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.27-7.38 (m, 5H), 7.52 (d, 3H)。

【0336】

実施例16

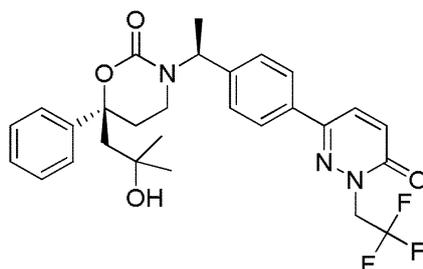
[4108.1002-007 実施例653]

50

(S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - ((S) - 1 - (4 - (6 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル)フェニル)エチル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【0337】

【化74】



10

【0338】

標記化合物を、実施例12に記載のものと類似の手順に従って、工程2で2, 2, 2 - トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホナートを使用して調製した。LC-MS 方法2  $t_R = 1.172$  分、 $m/z = 472.1$ ;  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) 0.93 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.42-2.59 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 7.07 (d, 3H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.61 (d, 2H), 7.92 (d, 1H)。

20

【0339】

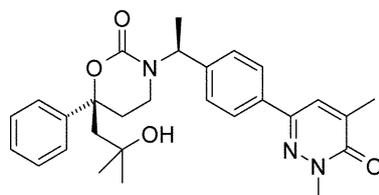
実施例17\*

4108.1002-007 実施例666

3 - {(S) - 1 - [4 - (1, 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル] - エチル} - (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 6 - フェニル - [1, 3] オキサジナン - 2 - オン

【0340】

【化75】



30

【0341】

2M  $Na_2CO_3$  水溶液 (0.31 mL) を、ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の (S) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 3 - [(S) - 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)エチル] - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (0.15 g) 及び 6 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 2H - ピリダジン - 3 - オン (75 mg) の溶液に加えた。得られた混合物にアルゴンを10分間スパージした後、[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] - ジクロロパラジウム(II) ジクロロメタン錯体 (15 mg) を加えた。混合物を100 に加熱し、この温度で一晩攪拌した。周囲温度に冷ました後、水を加え、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) させて、濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー ( $CH_2Cl_2 / MeOH$  98 : 2 80 : 20) により精製して、標記化合物を得た。収量 : 0.10 g (理論値の67%)。質量スペクトル ( $ESI^+$ ) :  $m/z = 476 [M + H]^+$

40

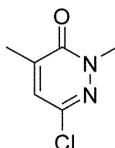
【0342】

6 - クロロ - 2, 4 - ジメチル - 2H - ピリダジン - 3 - オン

【0343】

50

## 【化76】



## 【0344】

ヨウ化メチル(1.3 mL)を、ジメチルホルムアミド(27 mL)中の6-クロロ-4-メチル-2H-ピリダジン-3-オン(2.70 g)と $K_2CO_3$ (3.40 g)の混合物に加えた。得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。次に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥( $MgSO_4$ )させた。溶媒の除去後、標記化合物を固体として得た。収量: 2.97 g (理論値の100%)。質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z = 159 / 161 (Cl) [M+H]^+$

10

## 【0345】

実施例18\*

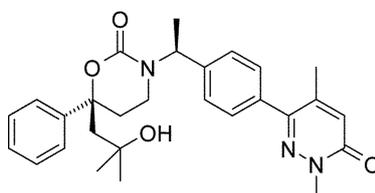
[4108.1002-007 実施例667

3-{(S)-1-[4-(1,4-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル)-フェニル]-エチル}- (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン

## 【0346】

20

## 【化77】



## 【0347】

標記化合物を、実施例17に記載のものと類似の手順に従って、3-{(S)-1-[4-(1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリダジン-3-イル)-フェニル]-エチル}- (S)-6-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-6-フェニル-[1,3]オキサジナン-2-オン及び6-クロロ-2,5-ジメチルピリダジン-3(2H)-オンから調製した。質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z = 476 [M+H]^+$

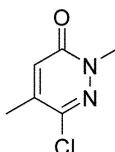
30

## 【0348】

6-クロロ-2,5-ジメチル-2H-ピリダジン-3-オン

## 【0349】

## 【化78】



40

## 【0350】

標記中間体を、実施例17\*における中間体6-クロロ-2,4-ジメチル-2H-ピリダジン-3-オンに関する記載のものと類似の手順に従って、6-クロロ-5-メチル-2H-ピリダジン-3-オンから調製した。質量スペクトル( $ESI^+$ ):  $m/z = 159 / 161 (Cl) [M+H]^+$

## 【0351】

実施例19\*

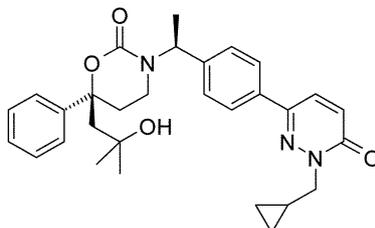
50

[4108.1002-007 実施例 6 7 2]

3 - { ( S ) - 1 - [ 4 - ( 1 - シクロプロピルメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - フェニル ] - エチル } - ( S ) - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 6 - フェニル - [ 1 , 3 ] オキサジナン - 2 - オン

【 0 3 5 2 】

【 化 7 9 】



10

【 0 3 5 3 】

標記化合物を、実施例 1 7 に記載のものと類似の手順に従って、3 - { ( S ) - 1 - [ 4 - ( 1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - フェニル ] - エチル } - ( S ) - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 6 - フェニル - [ 1 , 3 ] オキサジナン - 2 - オン及び 6 - クロロ - 2 - ( シクロプロピルメチル ) ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オンから調製した。質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 5 0 2 [ M + H ] <sup>+</sup>

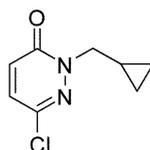
20

【 0 3 5 4 】

6 - クロロ - 2 - シクロプロピルメチル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン

【 0 3 5 5 】

【 化 8 0 】



【 0 3 5 6 】

臭化シクロプロピルメチル ( 0 . 8 2 mL ) を、ジメチルホルムアミド ( 1 0 mL ) 中の 6 - クロロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン ( 1 . 0 g ) と K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 2 . 1 0 g ) の混合物に加えた。得られた混合物を 6 0 ° で一晩撹拌した。次に水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させた。溶媒の除去後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H / N H <sub>4</sub> O H 9 9 : 1 : 0 . 1 ) により精製して、標記化合物を油状物として得た。収量 : 0 . 8 5 g ( 理論値の 6 0 % ) 。質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 1 8 5 / 1 8 7 ( C l ) [ M + H ] <sup>+</sup>

30

【 0 3 5 7 】

実施例 2 0 \*

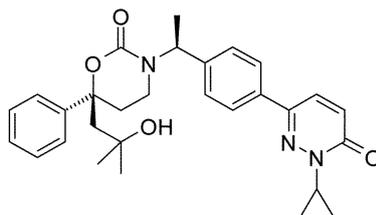
[4108.1002-007 実施例 6 7 3]

3 - { ( S ) - 1 - [ 4 - ( 1 - シクロプロピル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - フェニル ] - エチル } - ( S ) - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 6 - フェニル - [ 1 , 3 ] オキサジナン - 2 - オン

【 0 3 5 8 】

40

## 【化 8 1】



## 【 0 3 5 9 】

標記化合物を、実施例 17 に記載のものと類似の手順に従って、3 - { ( S ) - 1 - [ 4 - ( 1 , 5 - ジメチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - イル ) - フェニル ] - エチル } - ( S ) - 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 6 - フェニル - [ 1 , 3 ] オキサジナン - 2 - オン及び 6 - クロロ - 2 - シクロプロピルピリダジン - 3 ( 2 H ) - オンから調製した。質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 4 8 8 [ M + H ] <sup>+</sup>

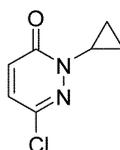
10

## 【 0 3 6 0 】

6 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 2 H - ピリダジン - 3 - オン

## 【 0 3 6 1 】

## 【化 8 2】



20

## 【 0 3 6 2 】

攪拌子、6 - クロロ - 2 H - ピリダジン - 3 - オン ( 0 . 1 5 g )、シクロプロピルボロン酸 ( 0 . 3 0 g )、ピリジン ( 0 . 7 5 mL )、トリエチルアミン ( 0 . 8 mL )、及びテトラヒドロフラン ( 5 mL ) を入れたマイクロ波用の容器に、アルゴンを 5 分間スパーズした。次に C u ( O A c ) <sub>2</sub> ( 0 . 4 2 g ) を加え、混合物をマイクロ波オーブン中でマイクロ波照射下、1 4 0 °C で 1 0 分間攪拌し、次に溶媒を蒸発させ、水を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機抽出物を水及び N a H C O <sub>3</sub> 水溶液で洗浄した。乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させた後、溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> / M e O H / N H <sub>4</sub> O H 9 9 : 1 : 0 . 1 9 : 1 : 0 . 1 ) により精製して、標記化合物を得た。収量 : 4 5 mg ( 理論値の 2 3 % )。質量スペクトル ( E S I <sup>+</sup> ) : m / z = 1 7 1 / 1 7 3 ( C l ) [ M + H ] <sup>+</sup>

30

## 【 0 3 6 3 】

## 生物学的試験例 1

本発明の化合物による 1 1 β - H S D 1 のミクロソーム調製物の阻害は、本質的に以前に報告 ( K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici, and W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384 ) されたように測定した。全ての反応は、室温で 9 6 ウェルの透明軟質 P E T Microbeta プレート ( PerkinElmer ) 中で実施した。アッセイは、基質溶液 ( 5 0 mM H E P E S、p H 7 . 4、1 0 0 mM K C l、5 mM N a C l、2 mM M g C l <sub>2</sub>、2 mM N A D P H 及び 1 6 0 nM [ <sup>3</sup> H ] コルチゾン ( 1 Ci / mmol ) ) 4 9 μ l を分配して、0 . 1 mM から出発して半対数 ( half - log ) 倍の増分 ( 8 点 ) で予め希釈した D M S O 中の試験化合物 1 μ l 中で混合することにより開始する。1 0 分のプレインキュベーション後、ヒト 1 1 β - H S D 1 を過剰発現する C H O 細胞から単離したミクロソームを含有する酵素溶液 ( 総タンパク質 1 0 ~ 2 0 μ g / ml ) 5 0 μ l を加え、このプレートを室温で 9 0 分間インキュベートした。Superblock 緩衝液 ( Bio-Rad ) 中に 1 0 μ M 1 8 β - グリチルレ

40

50

チン酸、5 mg/ml プロテイン A 被覆 Y S i S P A ビーズ (GE Healthcare) 及び 3 . 3 µg /ml の抗コルチゾール抗体 (East Coast Biologics) を含有する S P A ビーズ懸濁液 5 0 µl を加えることにより反応を停止させた。プレート室温で 1 2 0 分間振盪させて、[ <sup>3</sup> H ] コルチゾールに相当する S P A シグナルを Microbeta プレートリーダーで測定した。

#### 【 0 3 6 4 】

##### 生物学的試験例 2

本発明の化合物による 1 1 - H S D 1 の阻害は、全細胞中で以下のとおり測定した。アッセイ用の細胞は 2 つの供給源から入手した：Zen-Bio, Inc. 製の完全に分化したヒト大網脂肪細胞；及び Lonza Group Ltd. 製のヒト大網前脂肪細胞。Zen-Bio Inc. 製の分化前の大網脂肪細胞は、9 6 ウェルプレートで購入して、前駆体の前脂肪細胞からの分化の少なくとも 2 週間後にアッセイに使用した。Zen-Bio では、脂肪生成性及び脂質生成性のホルモン (ヒトインスリン、デキサメタゾン、イソブチルメチルキサンチン及び P P A R - アゴニスト) を培地に補足することにより前脂肪細胞の分化を誘導した。細胞は、完全脂肪細胞培地 (D M E M / Ham's F-12 ( 1 : 1, v/v)、H E P E S p H 7 . 4、ウシ胎仔血清、ペニシリン、ストレプトマイシン及びアムホテリシン B (Zen-Bio, Inc. が提供)) 中で 3 7 、 5 % C O <sub>2</sub> で維持培養した。

10

#### 【 0 3 6 5 】

前脂肪細胞は、Lonza Group Ltd. から購入して、ウシ胎仔血清、ペニシリン、及びストレプトマイシンを補足した Preadipocyte Growth Medium-2 (Lonza が提供) 中で 3 7 、 5 % C O <sub>2</sub> で培養した。前脂肪細胞は、Preadipocyte Growth Medium-2 へのインスリン、デキサメタゾン、インドメタシン及びイソブチルメチルキサンチン (Lonza が提供) の添加により分化した。細胞は、分化因子に 7 日間曝露させ、この時点で細胞は分化してアッセイの準備ができた。アッセイ実施の 1 日前、分化した大網脂肪細胞を血清及びフェノールレッドを含まない培地に移して一晩インキュベーションした。アッセイは、総容量 2 0 0 µL で実施した。細胞は、0 . 1 % (v/v) D M S O 及び種々の濃度の試験化合物を含有する、血清を含まず、フェノールレッドを含まない培地と一緒に少なくとも 1 時間プレインキュベートし、次にエタノール中の [ <sup>3</sup> H ] コルチゾン (5 0 Ci/mmol, ARC, Inc.) を加えることにより、コルチゾンの最終濃度が 1 0 0 nM に達した。細胞は、3 7 、 5 % C O <sub>2</sub> で 3 ~ 4 時間インキュベートした。陰性対照は、放射活性基質なしにインキュベートして、インキュベーションの最後に同量の [ <sup>3</sup> H ] コルチゾンを加えた。[ <sup>3</sup> H ] コルチゾールの形成は、シンチレーション近接アッセイ (S P A) で各上清 2 5 µL を分析することによりモニターした。(Solly, K.; Mundt, S.S.; Zokian, H.J.; Ding, G.J.; Hermanowski-Vosatka, A.; Strulovici, B.; Zheng, W. Assay Drug Dev. Technol. 2005, 3, 377-384)。本発明の多くの化合物は、本アッセイにおいて顕著な活性を示した。

20

30

#### 【 0 3 6 6 】

【表 5】

生物学的アッセイ結果の表

化合物	生物学的試験例 1		
	IC <sub>50</sub> 分布範囲 <sup>a</sup>	100 nM での 平均阻害%	
実施例 1	++	82.8	10
実施例 2	++	89.7	
実施例 3	++	67.0	
実施例 4	++	98.3	
実施例 5	++	98.7	
実施例 6	++	73.4	
実施例 7	++	91.8	20
実施例 8	++	53.3	
実施例 9	++	89.0	
実施例 10	++	96.5	
実施例 11	++	53.9	
実施例 12	++	96.4	
実施例 13	++	93.9	
実施例 14	++	94.5	30
実施例 15	++	94.7	
実施例 16	++	95.5	
実施例 17	++	91.8	
実施例 18	nt	nt	
実施例 19	++	96.4	
実施例 20	++	97.0	

<sup>a</sup> ++ は IC<sub>50</sub> = <100 nM を意味し、+ は IC<sub>50</sub> = 100 – 1000 nM を意味し、# は IC<sub>50</sub> > 100 nM を意味し、- は IC<sub>50</sub> > 1000 nM を意味する。

40

## 【 0 3 6 7 】

## 生物学的試験例 3

試験化合物による 11β-HSD1 のインビトロ阻害は、ヒト肝ミクロソームによりコルチステロン (cortisterone) から生成するコルチゾールを検出する HTRF (均一系時間分解蛍光 (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence)) 法 (cisbio International, France) で測定した。簡単に述べると、化合物を、NADPH (200 μM) 及びコルチゾン (80 nM) を含有するトリス緩衝液 (20 mM トリス、5 mM EDTA、pH 6.0)

50

中で37℃で1時間インキュベートした。反応で生成したコルチゾールを次に、2つのHTRF結合体(XL665に結合したコルチゾール及びユーロピウムクリプタート(Europium cryptate)で標識した抗コルチゾール抗体)を伴う競合免疫アッセイで検出する。検出反応のインキュベーション時間は、典型的には2時間とした。コルチゾールの量は、ウェルの時間分解蛍光(Ex 320/75nm; Em 615/8.5nm及び665/7.5nm)を読みとることにより測定した。2つの発光シグナルの比を次に算出した( $Em_{665} \times 10000 / Em_{615}$ )。各アッセイには、非阻害コルチゾール生成の対照(100%CTL、「高値」として化合物の代わりにビヒクル対照を伴うインキュベーション、ならびに完全阻害酵素及びコルチゾールバックグラウンドの対照(0%CTL、「低値」としてカルベノキソロンを伴うインキュベーションを含めた。各アッセイにはまた、蛍光データをコルチゾール濃度に変換するためのコルチゾールによる較正曲線を含めた。各化合物の阻害パーセントは、カルベノキソロンのシグナルに対して求めた。

【0368】

下記表には、上述のように求めた11 $\beta$ -HSD1阻害活性を示すが、ここで、100%は、阻害なしを示し、そしてゼロ又はゼロ未満の値は完全な阻害を示している。

【0369】

【表6】

生物学的試験3の生物学的アッセイ結果の表

実施例	100 nMでの 平均制御阻害%
17*	14
18*	63
19*	10
20*	9

【0370】

生物学的試験例4

本発明の化合物による50%ヒト血漿の存在下での11 $\beta$ -HSD1のマイクロソーム調製物の阻害は、以下のとおり測定した。ヒト11 $\beta$ -HSD1を過剰発現するCHO細胞からのマイクロソームを、25mM HEPES、pH7.4、50mM KCl、2.5mM NaCl、1mM MgCl<sub>2</sub>、及び50%(v/v)ヒト血漿(BioChemed)からなる反応緩衝液に希釈した。アッセイは、マイクロソーム溶液49 $\mu$ lを96ウェルのポリプロピレンプレートに分配して、1.0mMから出発して半対数倍の増分(8点)で予め希釈したDMSO中の試験化合物1 $\mu$ lを添加することにより始めた。反応は、2mM NADPH及び160nM [<sup>3</sup>H]コルチゾン(1Ci/mmol)を含む反応緩衝液からなる基質溶液50 $\mu$ lの添加により開始させた。プレートを室温で120分間インキュベートして、20mMコルチゾン及び20mMコルチゾールを含むアセトニトリル100 $\mu$ lの添加により反応をクエンチした。室温で10分のインキュベーション後、各ウェル100 $\mu$ lをMultiScreen HTS、HVフィルタープレート(Millipore)を通して濾過し、ヒト血漿を含まない反応緩衝液100 $\mu$ lで希釈した。 [<sup>3</sup>H]コルチゾン及び [<sup>3</sup>H]コルチゾールは、Zorbax SB-C8カラム(4.6 $\times$ 250mm、Agilent)での0.01%トリフルオロ酢酸を含む水中25%アセトニトリルの定組成溶出によるHPLCにより分離して、インライン $\beta$ -RAM(IN/US Systems, Inc.)により放射活性を定量した。

【0371】

生物学的試験例5

(ヒト血漿中の未結合画分)

化合物の血漿タンパク質結合は、5000Daの質量カットオフを持つ透析膜を用いて、

化合物を含まないデキストラン緩衝液に対する添加血漿の平衡透析法により求めた。インキュベーション後の血漿及び緩衝液中の化合物濃度は、HPLC/質量分析法を用いて測定した。

#### 【0372】

##### 生物学的試験例6

(CYP3A4 阻害)

本アッセイは、Moodyら (Xenobiotica 1999) により公表された方法に基づいた。試験化合物による [N - メチル -  $^{14}C$ ] - エリスロマイシンのチトクロム P 4 5 0 3 A 4 イソ酵素触媒 N - 脱メチル化の阻害は、37 でヒト組換えチトクロム P 4 5 0 3 A 4 により評価した。全てのアッセイは、96 ウェルプレート中でロボットシステムで実施した。200  $\mu$ l の最終インキュベーション容量には、トリス緩衝液 (0.1M)、MgCl<sub>2</sub> (5mM)、組換えタンパク質 (40 pmol/ml)、エリスロマイシン (50  $\mu$ M) 及び試験化合物 (二重反復で4つの異なる濃度 (例えば、1:5 連続希釈系列で最高濃度 10 ~ 50  $\mu$ M) 又は三重反復で 10  $\mu$ M の濃度のいずれか) を含めた。短いプレインキュベーション時間の後、反応は、コファクター (NADPH、1mM) により開始させ、トリクロロ酢酸水溶液 (10%; w/v) 50  $\mu$ l の添加により停止させた。このインキュベートのアリコート を 96 ウェル固相抽出 (SPE) プレートに移して、カートリッジで抽出した。生じた [ $^{14}C$ ] - ホルムアルデヒド/ギ酸はカートリッジに保持されないため、SPE プレートを水で洗浄することにより未代謝基質から分離した。この溶出液のアリコートを液体シンチレーション計数に適したウェルプレートに移した。これらのインキュベーション中の [ $^{14}C$ ] - ホルムアルデヒド/ギ酸の形成の速度を、試験化合物を含有しない対照の活性と比較した。化合物を4つの濃度で試験する場合、実験 IC<sub>50</sub> 値を算出した。

10

20

#### 【0373】

##### 生物学的試験例7

(CYP2C9 阻害)

生物学的試験例6に記載されたものと同様の手順を用いて、試験化合物による [O - メチル -  $^{14}C$ ] - ナプロキセンのチトクロム P 4 5 0 2 C 9 イソ酵素触媒 O - 脱メチル化の阻害は、37 でヒト組換えチトクロム P 4 5 0 2 C 9 により評価した。実験 IC<sub>50</sub> は、4つの異なる濃度での対照%に基づいて算出した。

#### 【0374】

##### 生物学的試験例8

(CYP2C19 阻害)

生物学的試験例6に記載されたものと同様の手順を用いて、試験化合物による [N - メチル -  $^{14}C$ ] - ジアゼパムのチトクロム P 4 5 0 2 C 1 9 イソ酵素触媒 N - 脱メチル化の阻害は、37 でヒト組換えチトクロム P 4 5 0 2 C 1 9 により評価した。実験 IC<sub>50</sub> は、4つの異なる濃度での対照%に基づいて算出した。

30

#### 【0375】

##### 生物学的試験例9

(CYP2C9 阻害)

本発明の化合物による組換え CYP 2 C 9 の阻害は、Invitrogen製の市販のキット (cat#2859) を用いて測定した。ヒト CYP 2 C 9 を発現するように設計されたバキュロウイルスを感染させた昆虫細胞から単離した供給されたミクロソームを、NADPH生成システム (3.33mM グルコース - 6 - リン酸及び 0.4U/ml グルコース - 6 - リン酸デヒドロゲナーゼ) を含む反応緩衝液 (100mM リン酸カリウム緩衝液、pH 8.0) に 10mM まで希釈した。この希釈液 89  $\mu$ l を 96 ウェルの黒色のポリスチレンプレートの各ウェルに分配して、3mM から出発して半対数倍の増分で予め DMSO に希釈した試験化合物 1  $\mu$ l と混合した。アッセイは、反応緩衝液に希釈した NADP (100  $\mu$ M) を含む蛍光発生基質の n - オクチルオキシメチルレゾルフィン (OOMR、20  $\mu$ M) 10  $\mu$ l を加えることにより開始させた。プレートを直ちに Perkin Elmer Fusion プレートリーダーに入れた。反応の進行は、2分毎に全部で 20分間蛍光を測定することによりモニターした (5

40

50

30 nM励起フィルター / 605 nM発光フィルター)。

【0376】

【表7】

生物学的試験1、4及び5の生物学的アッセイ結果の表

実施例	生物学的試験例1	生物学的試験例4 <sup>a</sup>	シフト <sup>b</sup>	生物学的試験例5	
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)		(%)	
1	11.35	nt			
2	6.16	27.30	4.43		10
3	29.01	nt			
4	0.93	1.95	2.09		
5	0.91	2.32	2.56		
6	36.96	nt			
7	7.20	23.62	3.28		
8	83.94	nt			
9	5.02	16.36	3.26		20
10	1.90	8.04	4.24		
11	79.64	nt			
12	1.78	6.10	3.43	2.2	
13	1.39	8.80	6.33		
14	1.52	4.05	2.66		
15	0.49	2.70	5.51		
16	1.14	3.83	3.37		30
17	1.25	6.08	4.88		
19	0.86	4.97	5.82		
20	1.08	3.26	3.03		

<sup>a</sup> ntは試験せずを意味する；<sup>b</sup> シフトは生物学的試験例4で求めたIC<sub>50</sub>を生物学的試験例1で求めたIC<sub>50</sub>で割った値である。

【0377】

【表 8】

生物学的試験 6～9 の生物学的アッセイ結果の表

実施例	生物学的試験例 6	生物学的試験例 7	生物学的試験例 8	生物学的試験例 9	
	CYP3A4, IC <sub>50</sub> [μM]	CYP2C9, IC <sub>50</sub> [μM]	CYP2C19, IC <sub>50</sub> [μM]	CYP2C9 IC <sub>50</sub> [uM]	
1					
2					
3					10
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10				14.2	20
11					
12	>50	>50	>50		
13	>50	>50	>50		
14	32.7	>50	46.3		
15					
16	15.6	13	18.9		
17	31	>50	>50		30
18	>50	>50	>50		
19	5.7	10.7	5.4		
20	15.7	28.8	13.1		

【 0 3 7 8 】

【表 9】

生物学的試験 1 及び 4 における比較化合物の生物学的アッセイ結果の表

比較化合物	生物学的試験例 1	生物学的試験例 4 <sup>a</sup>	シフト <sup>b</sup>	生物学的試験例 5	
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)			(%)
1	0.77	11.97	15.51		
2	1.80	14.16	7.88		
3	0.75	17.74	23.63	0.3	10
4	1.44	15.24	10.57		
5	0.51	18.50	36.10		
6	1.48	37.58	25.39		
7	0.99	41.90	42.43		
8	0.72	17.85	24.74		
9	0.55	11.86	21.45	0.3	
10	1.79	53.49	29.91		
11	0.55	13.40	24.59	0.7	20
12	1.08	19.54	18.12	0.4	
13	0.76	6.32	8.30		
14	1.30	8.94	6.90		
15	0.79	8.94	11.32		

<sup>a</sup> nt は試験せずを意味する；<sup>b</sup> シフトは生物学的試験例 4 で求めた IC<sub>50</sub> を生物学的試験例 1 で求めた IC<sub>50</sub> で割った値である。

30

【 0 3 7 9 】

【表 10】

生物学的試験 6～9 における比較化合物の生物学的アッセイ結果の表

比較化合物	生物学的試験例 6	生物学的試験例 7	生物学的試験例 8	生物学的試験例 9
	CYP3A4, IC <sub>50</sub> [μM]	CYP2C9, IC <sub>50</sub> [μM]	CYP2C19, IC <sub>50</sub> [μM]	CYP2C9 IC <sub>50</sub> [uM]
1				27.0
2				1.4
3	7.4	4.1	5.7	4.9
4				5.1
5	9.9	5.1	8.3	3.7
6	4.4	2.3	8.6	5.0
7				4.0
8	5.3	2.4	5.6	3.0
9	7.0	3.1	9.3	2.5
10				3.6
11	14.1	6.3	12.5	5.5
12	4.9	4.6	9.5	2.5
12	4.9	3.9	10.1	
13	4.4	5.6	< 0.4	7.3
14	19.7	25.9	6.4	24.6
15	3.1	7.7	< 0.4	9.5

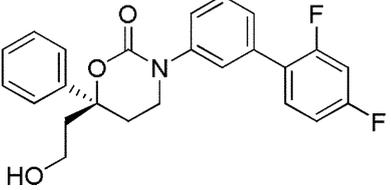
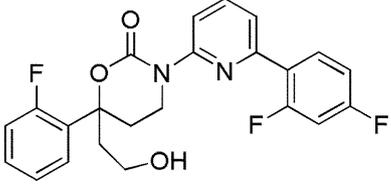
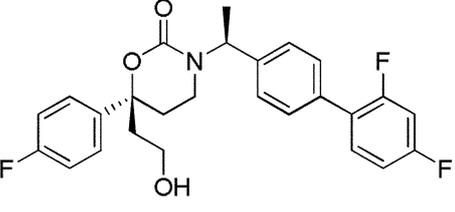
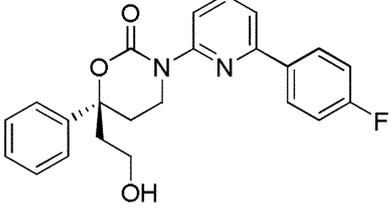
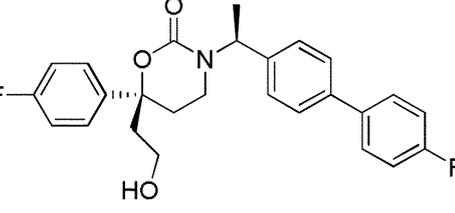
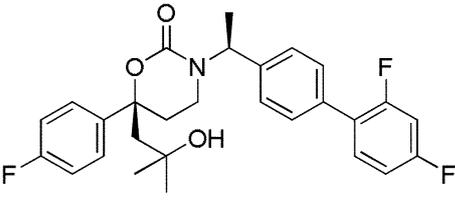
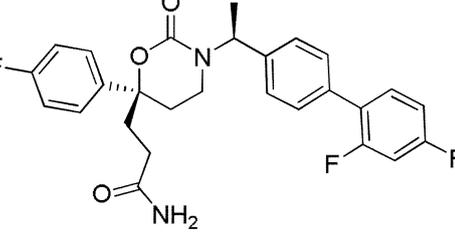
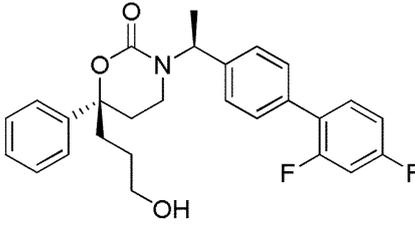
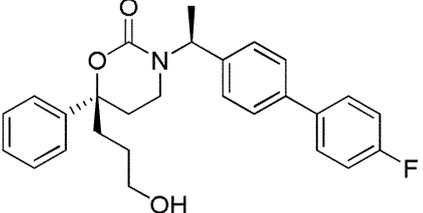
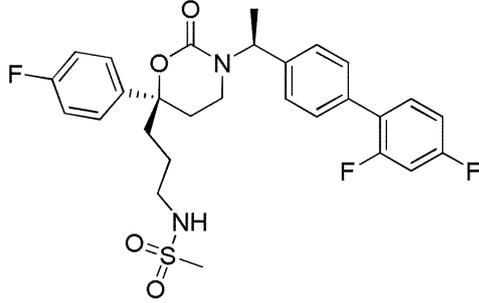
10

20

30

【 0 3 8 0 】

【表 1 1】

	
比較化合物 1	比較化合物 2
	
比較化合物 3	比較化合物 4
	
比較化合物 5	比較化合物 6
	
比較化合物 7	比較化合物 8
	
比較化合物 9	比較化合物 10

10

20

30

40

比較化合物 11	比較化合物 12
比較化合物 13	比較化合物 14
比較化合物 15	

10

20

## 【0381】

本発明の化合物は、コルチゾールのレベルを下げるのが病状の処置に有効である障害又は疾患を改善又は処置するのに有用である。よって本発明の化合物は、糖尿病（例えば、II型糖尿病）、肥満症、メタボリック症候群の症候、耐糖能異常、高血糖症、高血圧、高脂血症、インスリン抵抗性、心血管疾患、脂質代謝異常症、アテローム動脈硬化症、リポジストロフィ、骨粗鬆症、緑内障、クッシング症候群、アジソン病、グルココルチコイド治療に関連した内臓脂肪型肥満症、鬱病、不安、アルツハイマー病、認知症、認知低下（加齢関連認知低下を包含する）、多嚢胞性卵巣症候群、不育症及び性機能亢進症の処置又は予防に使用することができる。本発明の化合物は、アルコール性肝疾患を伴う偽性クッシング症候群用の治療剤として使用することができる。更に、本化合物は、免疫系のB及びT細胞の機能を調節するため、結核、癩及び乾癬のような疾患を処置するために使用することができる。これらはまた、特に糖尿病患者において、創傷治癒を促進するために使用することができる。

30

## 【0382】

11 - HSD1 活性に関連する更なる疾患又は障害は、脂質障害、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、高LDLレベル、血管再狭窄、膵炎、腹部肥満、神経変性疾患、網膜症、腎症、ニューロパシー、糖尿病、冠状動脈性心疾患、卒中、末梢血管疾患、クッシング症候群、高インスリン血症、ウイルス疾患、及びX症候群よりなる群から選択されるものを包含する。11 - HSD1 活性に関連する更に別の疾患は、アルコール性肝疾患を伴う偽性クッシング症候群である。

40

## 【0383】

本発明の医薬組成物は、本発明の11 - HSD1インヒビターに代えて又は加えて、本発明の11 - HSD1インヒビターの薬学的に許容しうる塩、及び1種以上の薬学的に許容しうるその担体を含むことができる。或いは、本発明の医薬組成物は、本発明の11 - HSD1インヒビターの化合物又はその薬学的塩を、医薬組成物中に唯一の医薬活性物質として含むことができる。開示された11 - HSD1インヒビターは、糖尿病、

50

脂質代謝異常症、心血管疾患、高血圧、肥満症、癌又は緑内障の処置のために、単独で、又は１種以上の追加薬との併用療法において使用することができる。

【 0 3 8 4 】

本発明の組成物は、 $11\beta$ -HSD1インヒビターである。該組成物は、約1,000 nM未満；好ましくは約100 nM未満；更に好ましくは約50 nM未満；もっと好ましくは約5 nM未満；そして最も好ましくは約1 nM未満の $11\beta$ -HSD1に対する平均阻害定数（ $IC_{50}$ ）を有する化合物を含有する。

【 0 3 8 5 】

本発明は、 $11\beta$ -HSD1介在性障害の処置又は改善のためのそれを必要とする被験者における治療方法であって、それを必要とする被験者に有効量の本発明の $11\beta$ -HSD1インヒビター、又はそのエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは薬学的に許容しうる塩或いはその組成物を投与することを含む方法を包含する。本明細書において使用されるとき、「処置すること」又は「処置」は、治療的及び予防的処置の両方を包含する。治療的処置は、疾患もしくは症状に関連する症候を軽減すること、及び／又は疾患もしくは症状を持つ被験者の寿命を延ばすことを包含する。予防的処置は、疾患又は症状を発症するリスクのある被験者においてその疾患又は症状の発現を遅らせること、或いは疾患又は症状を発症するリスクのある被験者においてその被験者がその疾患又は症状を発症する見込みを減少させることを包含する。

【 0 3 8 6 】

本発明のある実施態様は、糖尿病、脂質代謝異常症、心血管疾患、高血圧、肥満症、癌又は緑内障の処置のために、本発明の $11\beta$ -HSD1阻害化合物又はその組成物を１種以上の追加薬との併用療法において投与することを包含する。糖尿病の処置用の薬剤は、Humulin（登録商標）（Eli Lilly）、Lantus（登録商標）（Sanofi Aventis）、Novolin（Novo Nordisk）、及びExubera（登録商標）（Pfizer）のようなインスリン類；Avandia（登録商標）（マレイン酸ロシグリタゾン、GSK）及びActos（登録商標）（塩酸ピオグリタゾン、Takeda/Eli Lilly）のようなPPAR $\alpha$ アゴニスト；Amaryl（登録商標）（グリメピリド、Sanofi Aventis）、Diabeta（登録商標）（グリブリド、Sanofi Aventis）、Micronase（登録商標）/Glynase（登録商標）（グリブリド、Pfizer）、及びGlucotrol（登録商標）/Glucotrol XL（登録商標）（グリビジド、Pfizer）のようなスルホニル尿素；Prandin（登録商標）/NovoNorm（登録商標）（レパグリニド、Novo Nordisk）、Starlix（登録商標）（ナテグリニド、Novartis）、及びGlufast（登録商標）（ミチグリニド、Takeda）のようなメグリチニド類（meglitinides）；Glucophage（登録商標）/Glucophage XR（登録商標）（メトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb）及びGlumetza（メトホルミンHCl、Depomed）のようなビグアニド類；チアゾリジンジオン類；アミリン類似体、GLP-1類似体；DPP-IVインヒビター；PTB-1Bインヒビター；プロテインキナーゼインヒビター（AMP-活性化プロテインキナーゼインヒビターを包含する）；グルカゴンアンタゴニスト、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3インヒビター；グルコース-6-ホスファターゼインヒビター；グリコーゲンホスホリラーゼインヒビター；ナトリウムグルコース共輸送体インヒビター、並びにPrecose（登録商標）/Glucobay（登録商標）/Prandase（登録商標）/Glucor（登録商標）（アカルボース、Bayer）及びGlyset（登録商標）（ミグリトール、Pfizer）のような $\alpha$ -グルコシダーゼインヒビターを包含する。脂質代謝異常症及び心血管疾患の処置用の薬剤は、スタチン類、フィブラート類、及びエゼチミブを包含する。高血圧の処置用の薬剤は、 $\alpha$ -ブロッカー、 $\beta$ -ブロッカー、カルシウムチャンネルブロッカー、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素（ACE）インヒビター、デュアルACE及び中性エンドペプチダーゼ（NEP）インヒビター、アンギオテンシン受容体ブロッカー（ARB）、アルドステロンシンターゼインヒビター、アルドステロン受容体アンタゴニスト、又はエンドセリン受容体アンタゴニストを包含する。肥満症の処置用の薬剤は、オルリスタット、フェンテルミン、シブトラミン及びリモナバントを包含する。

【 0 3 8 7 】

本発明のある実施態様は、本発明の11-HSD1阻害化合物又はその組成物を、1種以上の他の11-HSD1インヒビターとの、又はAvandamet（登録商標）（メトホルミンHClとマレイン酸ロシグリタゾン、GSK）；Avandaryl（登録商標）（グリメピリドとマレイン酸ロシグリタゾン、GSK）；Metaglip（登録商標）（グリピズドとメトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb）；及びGlucovance（登録商標）（グリブリドとメトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb）のような配合剤との併用療法において投与することを包含する。

【0388】

本発明の化合物は、多種多様な経口及び非経口投与剤形として調製及び投与することができる。よって、本発明の化合物は、注射、即ち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、又は腹腔内に投与することができる。更に、本発明の化合物は、鼻内又は経皮投与することができる。当業者であれば、以下の投与剤形が、活性成分として、本発明の化合物又は本発明の化合物の対応する薬学的に許容しうる塩のいずれかを含むことができることは明白であろう。

10

【0389】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するには、薬学的に許容しうる担体は、固体又は液体のいずれかであってよい。固体製剤は、粉剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤を包含する。固体担体は、希釈剤、着香剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤、又は封入材料としても作用することができる、1種以上の物質であってよい。粉剤では、担体は、微粉化活性成分と混合されている微粉化固体である。

20

【0390】

錠剤では、活性成分は、必要な結合性を有する担体と適切な割合で混合されて、目的の形状とサイズに圧縮される。

【0391】

粉剤及び錠剤は、好ましくは約1～約70パーセントの活性成分を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、カカオ脂などである。錠剤、粉剤、カシェ剤、トローチ剤、ファーストメルトストリップ（fast-melt strips）剤、カプセル剤及び丸剤は、経口投与に適切な活性成分を含有する固体投与剤形として使用することができる。

30

【0392】

坐剤を調製するには、脂肪酸グリセリドの混合物又はカカオ脂のような低融点ロウを最初に溶融して、攪拌により活性成分をそこに均質に分散させる。溶融した均質な混合物を次に便利なサイズの鑄型に注ぎ入れ、冷却し、そうして凝固するのを待つ。

【0393】

液体製剤は、液剤、懸濁剤、停留浣腸剤、及び乳剤、例えば、水又は水プロピレングリコール溶液を包含する。非経口注射には、液体製剤は、水性ポリエチレングリコール溶液中に液剤として処方することができる。

【0394】

経口投与に適切な水性液剤は、水に活性成分を溶解して、適切な着色料、香味料、安定化剤、及び増粘剤を必要に応じて加えることにより調製することができる。経口投与用の水性懸濁剤は、微粉化活性成分を、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤のような粘性物質と共に水に分散させることにより調製することができる。

40

【0395】

本医薬組成物は、好ましくは単位投与剤形にされる。このような剤形では、本組成物は、適量の活性成分を含有する単位用量に細分される。単位投与剤形は、包装された製剤であってよく、この包装は、離散量の、例えば、錠剤、粉剤、及びカプセル剤をバイアル又はアンプル中に含有する。また、単位投与剤形は、錠剤、カシェ剤、カプセル剤、又はト

50

ローチ剤自体であってもよいが、或いは包装された形になった適量のこれらのいずれかであってもよい。

【0396】

単位投与製剤中の活性成分の量は、約0.1mg～約1000.0mg、好ましくは約0.1mg～約100mgに変化又は調整することができる。しかし用量は、患者の要求、処置される症状の重篤度、及び使用される化合物に応じて変化させられる。特定の状況に対する適正な用量の決定は、当業者の技能の範囲内である。また、本医薬組成物は、必要ならば、他の併用できる治療剤を含有してもよい。

【0397】

治療処置において、又は11β-HSD1のインヒビターもしくは細胞内のコルチゾールの産生におけるインヒビターとしての使用方法として、活性成分は、好ましくは上に開示されるように固体投与剤形で、1日用量あたり約0.1mg～約100mgの量（この用量は1日1回又は2回以上で投与される）で経口投与される。

10

【0398】

本明細書中に言及される全ての刊行物、特許及び特許出願は、各個別の刊行物又は特許出願が、引用例として取り込まれたとして具体的かつ個別に指定された場合と同程度に、参照により本明細書に組み入れられる。当然のことながら、本明細書に記載される実施例及び実施態様は、説明目的でのみ存在するものであり、そして当然のことながら、本発明は、添付の請求の範囲の適正な範囲又は公正な意味を逸することなく、修飾、変法及び変更を受け容れる余地がある。

20

【0399】

本発明は、その実例の実施態様に関して詳しく証明及び記載されているが、当業者には当然のことながら、添付の請求の範囲に包含される本発明の範囲を逸することなく、その中で形式及び細部において種々の変更を加えることができる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	5/50 (2006.01)	A 6 1 P	5/50
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	15/08 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	15/08
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	31/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/06
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
		A 6 1 P	43/00 1 1 1

- (31)優先権主張番号 PCT/US2008/009017  
(32)優先日 平成20年7月25日(2008.7.25)  
(33)優先権主張国 米国(US)  
(31)優先権主張番号 61/049,650  
(32)優先日 平成20年5月1日(2008.5.1)  
(33)優先権主張国 米国(US)

- (74)代理人 100116919  
弁理士 齋藤 房幸
- (72)発明者 クラレモン, デーヴィッド・エイ  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 0 0 2、メープル・グレン、アイデン・レア・ロード 1  
5 0 8
- (72)発明者 ツァン, リンハン  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 8 9 1 4、チャルフォント、フォックス・ドライブ 3 1 3  
5
- (72)発明者 レフサリス, カテリーナ  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 8 5 5 8、スキルマン、リッチモンド・ドライブ 9 2
- (72)発明者 タイス, コリン・エム  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 0 0 2、アンブラー、パインブルック・コート 1 3 2 5
- (72)発明者 イエ, ユアンジェ  
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 9 0 0 2、アンブラー、ミーティングハウス・ロード 8 3  
5
- (72)発明者 シン, スレシュ・ビー  
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 8 8 2 4、ケンドール・パーク、アダムス・ロード 4
- (72)発明者 ヒンメルスバッハ, フランク

ドイツ国、55216 インゲルハイム・アム・ライン、ビンガー・シュトラッセ 173、ツェーノール・ベーリンガー・インゲルハイム・ゲーエムベーハー、ツェーデー・パテント

審査官 春日 淳一

- (56)参考文献 国際公開第2007/127693(WO, A1)  
欧州特許出願公開第00928789(EP, A1)  
米国特許第03681349(US, A)  
国際公開第2008/046758(WO, A2)  
国際公開第2008/021337(WO, A1)  
国際公開第2007/081570(WO, A2)  
国際公開第2006/104280(WO, A1)  
国際公開第2006/049952(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D, A61K, A61P  
CAplus, REGISTRY(STN)