

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5656986号  
(P5656986)

(45) 発行日 平成27年1月21日 (2015. 1. 21)

(24) 登録日 平成26年12月5日 (2014. 12. 5)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 265/10 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 3/10 (2006. 01)

A 6 1 P 3/04 (2006. 01)

A 6 1 P 9/12 (2006. 01)

C O 7 D 265/10 C S P

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 9/12

請求項の数 14 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-515144 (P2012-515144)  
 (86) (22) 出願日 平成22年6月10日 (2010. 6. 10)  
 (65) 公表番号 特表2012-530056 (P2012-530056A)  
 (43) 公表日 平成24年11月29日 (2012. 11. 29)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/038191  
 (87) 国際公開番号 W02011/011123  
 (87) 国際公開日 平成23年1月27日 (2011. 1. 27)  
 審査請求日 平成25年6月5日 (2013. 6. 5)  
 (31) 優先権主張番号 61/186, 159  
 (32) 優先日 平成21年6月11日 (2009. 6. 11)  
 (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  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100131808  
 弁理士 柳橋 泰雄  
 (74) 代理人 100119079  
 弁理士 伊藤 佐保子  
 (74) 代理人 100135873  
 弁理士 小澤 圭子

最終頁に続く

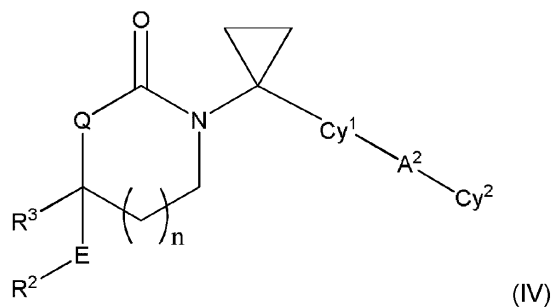
(54) 【発明の名称】 1, 3-オキサジナン-2-オン構造に基づく 11 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ  
 1の環状阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

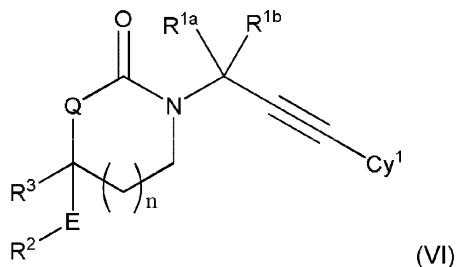
【請求項 1】

以下の式 (IV) 又は (VI) :

## 【化 9 6】



10



20

〔式中：〕

$R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、式 (VI) で表される化合物においては、独立して、水素、場合により置換されているメチルもしくは場合により置換されているエチルであるか、又は  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されているシクロプロピル基を形成し；

$Cy^1$  は、式 (IV) で表される化合物においては、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり；そして、

$Cy^1$  は、式 (VI) で表される化合物においては、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり；

$A^2$  は、(a) 結合、O、S 又は  $NR^4$  であるか；又は (b)  $(C_1 - C_3)$  アルキレン又は  $(C_1 - C_2)$  アルキレンオキシであり、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より独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

$Cy^2$  は、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、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ  $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ  $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキ

30

40

50

シ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(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>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、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、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(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、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>より独立して選択される1~4個の基で置換されており；

Eは、(a)結合又は(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であり、ここでOはR<sup>2</sup>に結合しており、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より独立して選択される1~4個の基で置換されており；

R<sup>2</sup>は、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、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(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>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、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、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(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、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C

10

20

30

40

50

(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>より独立して選択される4個まで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>)アルキルより選択され、そして場合により、H、-F、-CN、オキソ、(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、(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、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(=NCN)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(これはまた、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(これはまた、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(これはまた、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(これはまた、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)より独立して選択される4個までの基で置換されており；

nは、0であり；

Qは、0であり；

各々の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>)アルキルより独立して選択され；

各々のR<sup>6</sup>は、独立して(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>)アルキニル又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシであり；

V<sup>1</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニレン、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキニレン又は(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキレンオキシであり；

各々のR<sup>7</sup>は、独立して(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル又は(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシであり；

10

20

30

40

50

$R^8$  は、ヘテロシクリルであり；そして

$R^9$  は、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ 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 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、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、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 $(C_1 - C_6)$ アルキル又はハロ $(C_1 - C_6)$ アルコキシ $(C_1 - C_6)$ アルキルである]

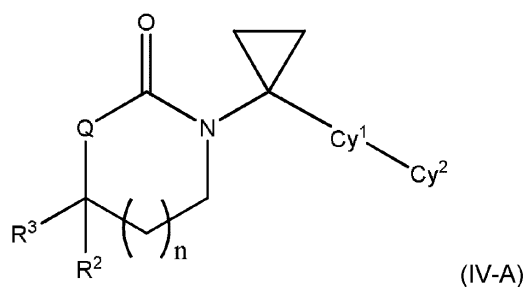
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマ

10

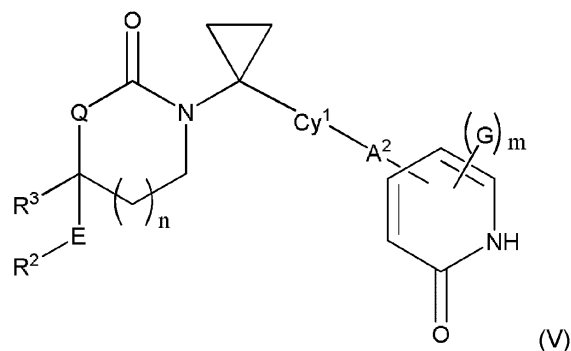
【請求項 2】

以下の構造式 (IV-A)、(V)、(VI-A) 又は (VII)；

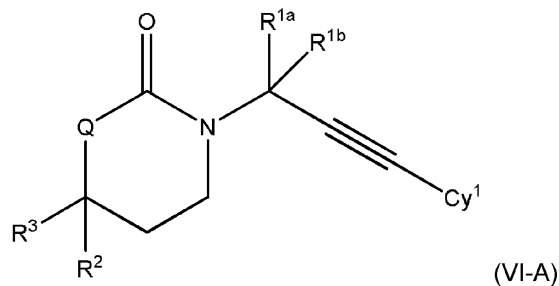
【化 97】



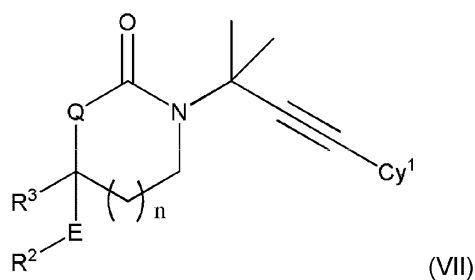
20



30



40



50

[ 式中 :

Q は、O であり ;

m は、0、1、2、3 又は 4 であり ;

R<sup>1a</sup> 及び R<sup>1b</sup> は、式 (VI-A) で示される化合物においては、独立して、水素もしくはメチルであるか、又は R<sup>1a</sup> 及び R<sup>1b</sup> は、それらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル基を形成し ;

各々の G は、式 (V) で示される化合物においては、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 又は -V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり ;

Cy<sup>1</sup> は、式 (V) で示される化合物においては、場合により置換されている、シクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり ; そして、

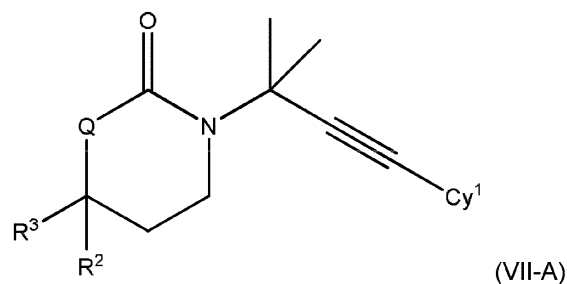
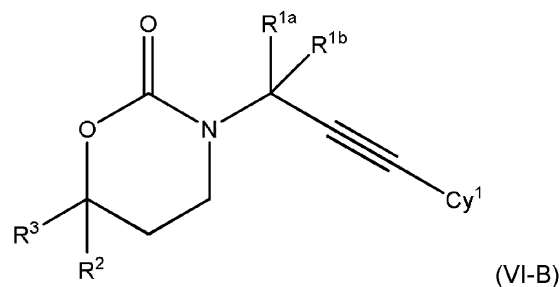
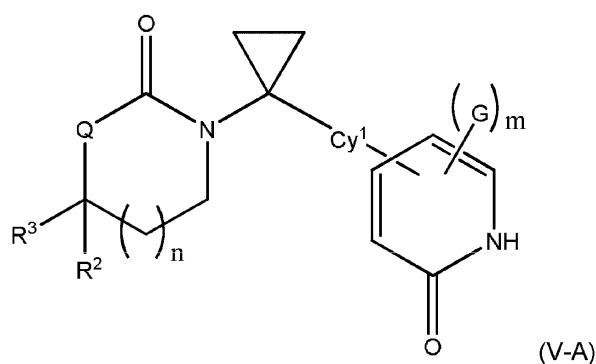
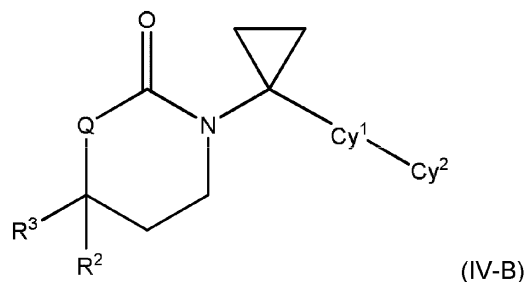
Cy<sup>1</sup> は、式 (VII) で示される化合物においては、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1,2-チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基である ]

で表される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

### 【請求項 3】

以下の構造式 (IV-B)、(V-A)、(VI-B) 又は (VII-A) :

## 【化 9 8】



[ 式中 : ]

式 ( IV-B ) で示される化合物においては、 $Cy^2$  は、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘ

キサヒドロ - 1 , 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり ; そして

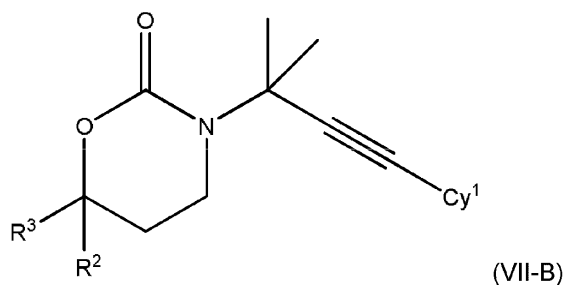
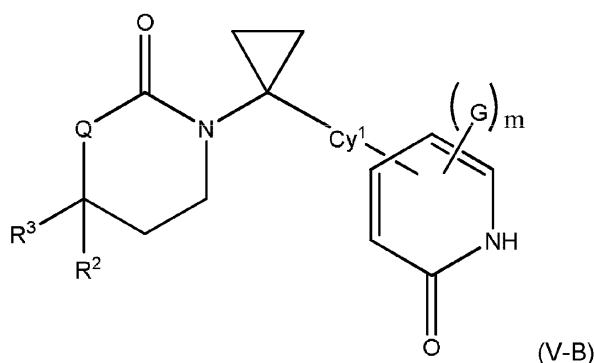
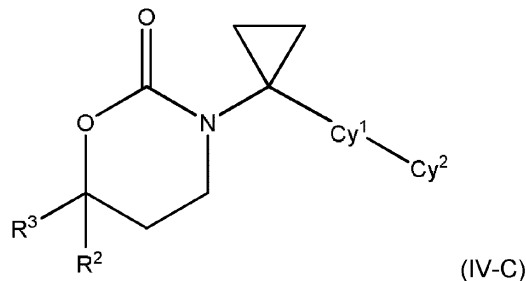
式 (VI-B) で示される化合物においては、 $Cy^1$  は、場合により置換されている、フェニル又はオキソジヒドロキノリニル基である]

で示される、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

【請求項 4】

以下の構造式 (IV-C)、(V-B) 又は (VII-B) :

【化 9 9】



[ 式中 :

$Cy^1$  は、式 (IV-C) 又は (V-B) で示される化合物においては、場合により置換されている、フェニル又はトリアゾリル基であり ;

$Cy^1$  は、式 (VII-B) で示される化合物においては、場合により置換されている、フェニルであり ; そして

40

$Cy^2$  は、式 (IV-C) で示される化合物においては、フェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、これらの各々は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル及びヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルコキシから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている]

で示される、請求項 3 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

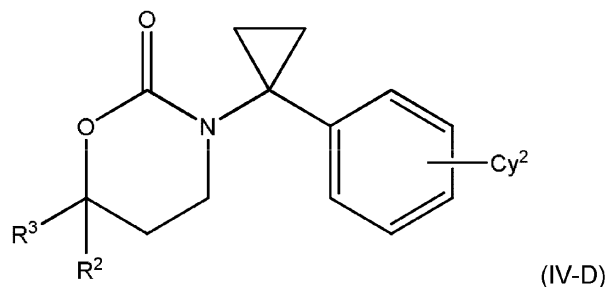
50



## 【請求項 5】

以下の構造式 (IV-D) :

## 【化 100】



10

[ 式中 ;

Cy<sup>2</sup> は、場合により、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル及び (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている ]

で示される、請求項 4 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマー。

## 【請求項 6】

R<sup>3</sup> が、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ (C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、シアノ (C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、ジヒドロキシ (C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、-H<sub>2</sub>NCO (C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルコキシ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>O (C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>NH (C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、オキソ (C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、MeC(=O)NH (C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル、MeSO<sub>2</sub>NH (C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>) アルキル又は MeSO<sub>2</sub>NH (C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>) アルキルである、請求項 5 に記載の化合物。

20

## 【請求項 7】

R<sup>3</sup> が、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(=NCN)NH-、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、スピロシクロプロピル、FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、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 より独立して選択される 2 個までの基で置換されている、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である、請求項 6 に記載の化合物。

30

40

## 【請求項 8】

R<sup>2</sup> が、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり、E が、結合又は CH<sub>2</sub> であり、そして R<sup>3</sup> が、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(=NCN)NH-、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

50

ダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、1 - ピロリジニル、3 - フルオロ - 1 - ピロリジニル、3 - オキソ - 1 - ピペラジニル、1 - アゼチジニル、1, 1 - ジオキソ - 2 - イソチアゾリジニル、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、 $\text{H}_2\text{NCONH}$  -、 $\text{H}_2\text{NCO}_2$  -、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  -、 $\text{MeNH}$  -、 $\text{Me}_2\text{N}$  - 及び  $\text{MeCONMe}$  より独立して選択される 2 個までの基で置換されている、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である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

$\text{R}^2$  が、フェニル、フルオロフェニル、又はシクロプロピルであるか、又は  $\text{E}-\text{R}^2$  が、シクロプロピルメチルであり、そして  $\text{R}^2$  又は  $\text{E}-\text{R}^2$  により表される基が、場合により、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ及びニトロより独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されており；そして

$\text{R}^3$  が、各々場合により、メチル、 $\text{HO}$  -、 $\text{MeO}$  -、 $\text{H}_2\text{N}$  -、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}$  -、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$  -、 $\text{MeNHC}(=\text{O})$  -、 $\text{HO}_2\text{C}$  -、 $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}$  -、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}$  -、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NH}$  -、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{O}$  -、オキソ、シアノ、 $\text{HO}_2\text{C}$  -、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$  -、4 - モルホリノ、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{MeNHC}(=\text{NCN})\text{NH}$  -、 $\text{MeS}$  -、 $\text{MeSO}_2$  -、 $\text{MeSO}_2\text{N}(\text{Me})$  -、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}$   $\text{C}(=\text{O})$  -、イミダゾリルアミノ -、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、1 - ピロリジニル、3 - フルオロ - 1 - ピロリジニル、3 - オキソ - 1 - ピペラジニル、1 - アゼチジニル、1, 1 - ジオキソ - 2 - イソチアゾリジニル、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、 $\text{H}_2\text{NCONH}$  -、 $\text{H}_2\text{NCO}_2$  -、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  -、 $\text{MeNH}$  -、 $\text{Me}_2\text{N}$  - 及び  $\text{MeCONMe}$  より独立して選択される 2 個までの基で置換されている、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である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

$\text{R}^2$  が、フェニル、フルオロフェニル、又はシクロプロピルであるか、又は  $\text{E}-\text{R}^2$  が、シクロプロピルメチルであり、そして  $\text{R}^2$  又は  $\text{E}-\text{R}^2$  により表される基が、場合により、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  アルコキシ、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  ハロアルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$  ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ及びニトロより独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されており；

$\text{R}^3$  が、各々場合により、メチル、 $\text{HO}$  -、 $\text{MeO}$  -、 $\text{H}_2\text{N}$  -、 $\text{MeC}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}$  -、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$  -、 $\text{MeNHC}(=\text{O})$  -、 $\text{HO}_2\text{C}$  -、 $(\text{HO})_2\text{P}(=\text{O})\text{O}$  -、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{O}$  -、 $\text{H}_2\text{NS}(=\text{O})_2\text{NH}$  -、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{MeNHC}(=\text{O})\text{O}$  -、オキソ、シアノ、 $\text{HO}_2\text{C}$  -、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$  -、4 - モルホリノ、 $\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{EtNHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{MeOC}(=\text{O})\text{NH}$  -、 $\text{MeNHC}(=\text{NCN})\text{NH}$  -、 $\text{MeS}$  -、 $\text{MeSO}_2$  -、 $\text{MeSO}_2\text{N}(\text{Me})$  -、 $\text{MeS}(=\text{O})_2\text{NH}$   $\text{C}(=\text{O})$  -、イミダゾリルアミノ -、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、1 - ピロリジニル、3 - フルオロ - 1 - ピロリジニル、3 - オキソ - 1 - ピペラジニル、1 - アゼチジニル、1, 1 - ジオキソ - 2 - イソチアゾリジニル、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、 $\text{H}_2\text{NCONH}$  -、 $\text{H}_2\text{NCO}_2$  -、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  -、 $\text{MeNH}$  -、 $\text{Me}_2\text{N}$  - 及び  $\text{MeCONMe}$  より独立して選択される 2 個までの基で置換されている、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であり；

$\text{Cy}^1$  により表される基が、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ

シ、トリフルオロエトキシ、*t*-ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される1~4個の基で置換されており；そして

$Cy^2$ により表される基が、場合により、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル-アミノ-スルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチル、1-アミノエチル、重水素化メチル、*t*-ブチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メトキシ-2-メチルプロピル、3-メトキシ-2-メチルプロピル、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、2,4-ジメチル-1-イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t*-ブチルアミノカルボニル、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、3-メトキシ-2-メチルプロポキシ、エトキシ、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される1~4個の基で置換されている、請求項8に記載の化合物。

【請求項11】

$R^2$ が、場合により、( $C_1 - C_4$ )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、シアノ及びニトロより独立して選択される1~3個の基で置換されているフェニルであり；

$R^3$ が、2-メチルアリル、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、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り；

$Cy^1$ により表される基が、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t*-ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される1~4個の基で置換されており；そして

$Cy^2$ により表される基が、場合により、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル-アミノ-スルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチル、1-アミノエチル、重水素化メチル、*t*-ブチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メトキシ-2-メチルプロピル、3-メトキシ-2-メチルプロピル、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、2,4-ジメチル-1-イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t*-ブチルアミノカルボニル、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、3-メトキシ-2-メチルプロポキシ、エトキシ、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、シクロプロピル

メトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される1 ~ 4 個の基で置換されている、請求項8に記載の化合物。

【請求項12】

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 - メチルアリル、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

Cy<sup>1</sup> 及びCy<sup>2</sup> により表される基が、各々独立して、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、CONHMe、CONMe<sub>2</sub>、CONHc - Pr、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、CF<sub>3</sub> 又はオキソで置換されている、請求項8

10

に記載の化合物。

【請求項13】

11 - HSD1 活性を阻害する必要があるヒトの処置における使用のための、請求項1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

i) 薬学的に許容される担体又は希釈剤；及びii) 請求項1に記載の化合物；又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体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】

20

関連出願

本出願は、2009年6月11日に出願された米国仮特許出願第61/186,159号の優先権を主張し、この仮特許出願の全教示は、本願明細書中に参考として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1 (11 - HSD1) 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。

【0003】

発明の背景

30

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結合亜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。

【0004】

40

最近まで、グルココルチコイド作用の主要決定要素は、3つの主要因：(1) グルココルチコイドの循環値 (視床下部下垂体副腎 (HPA) 軸によって主に駆動される)；(2) 循環しているグルココルチコイドのタンパク質結合；及び(3) 標的組織内部の細胞内受容体密度によるものと考えられていた。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：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が同定されている。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。現在まで、11 - HSDの2つの異なったアイソザイム：11 - HSD1 (別名11 - HSDタイプ1、11 - HSD1、HSD11B1、HDL及びHSD11L) 及び11 - HSD2が、クローン化され、特徴づけられた。11

50

- H S D 1 は、不活性 1 1 - 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 1 1 - H S D 2 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。

#### 【 0 0 0 5 】

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。1 1 - H S D 1 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 m R N A 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している可能性がある。目では、1 1 - H S D 1 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；いくつかのデータは、1 1

- H S D 1 の抑制が高眼内圧患者の眼圧の低下を引き起こす場合があることを示唆している (Kotelevstev et al. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26):14924-9)。1 1 - H S D 1 が 1 1 - 脱水素及び逆 1 1 - オキシ還元反応を触媒するにもかかわらず、1 1 - H S D 1 は主に完全な細胞及び組織の N A D P H 依存的なオキシドレダクターゼとして作用し、そして不活性コルチゾンから活性コルチゾールの形成に触媒作用を及ぼす (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)。対照的に、1 1 - H S D 2 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。1 1 - H S D 2 は、N A D 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 M R 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)。

#### 【 0 0 0 6 】

1 1 - H S D 1 又は 1 1 - H S D 2 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、1 1 - H S D 2 に突然変異を有する個体は、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 (「S A M E」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、1 1 - H S D 1 及び同時局在 N A D P H 生成酵素であるヘキソース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ (H 6 P D) をコードする遺伝子の突然変異は、コルチゾンレダクターゼ欠乏 (C R D) をもたらし、これらの個体は、多嚢胞卵巣症候群 (P C O S) に類似の表現型である、A C T H 媒介アンドロゲン過剰 (男性性多毛、生理不順、アンドロゲン過剰症) を媒介する (Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439)。

#### 【 0 0 0 7 】

とりわけ、欠乏又は過剰分泌又は作用のいずれかによる H P A 軸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、1 1 - H S D 1 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)。

## 【 0 0 0 8 】

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  $11\beta$ -HSD 1 活性が、内蔵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)。トランスジェニックマウスにおいて  $\alpha$  P2 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)。さらに、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)。さらに、相同組換えにより作成された  $11\beta$ -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のため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 0 9 】

公表されたデータは、 $11\beta$ -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)。さらに、 $11\beta$ -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している。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)。さらに、 $11\beta$ -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、膵臓に対する有益な作用を有するであろう (Billaudel and Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11:55-560; Ogawa et al. (1992) *J. Clin. Invest.* 90:497-504; Davani et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:34841-34844)。

20

30

## 【 0 0 1 0 】

さらに、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 HPA 軸の調節異常が、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止しえ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)。

40

## 【 0 0 1 1 】

グルココルチコイド及び  $11\beta$ -HSD 1 が眼圧 (IOP) の調節で役割を果たすという証拠もあり (Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042)、未治療のまま放置すると、IOP の上昇は部分的な視野損失及び最終的には失明につながりうる。即ち、

50

目での 11 - HSD 1 の阻害は、局所グルココルチコイド濃度及び IOP を減少させることができ、よって 11 - 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。

#### 【0012】

トランスジェニック aP2 - 11 - HSD 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。さらに、トランスジェニックマウスでは血漿アンギオテンシノーゲンレベルが上昇しており、アンギオテンシンII 及びアルドステロンも同様であり；アンギオテンシンII アнта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. 112:8390)。このことは、高血圧が 11 - HSD 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。したがって、11 - HSD 1 阻害剤は高血圧及び高血圧に関連する心血管障害の治療に役立つ。成熟脂肪細胞における 11 - HSD 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 (PAI - 1) の分泌を減少させることも期待されている (Halleux et al. (1999) J. Clin. Endocrinol. Metab. 84:4097-4105)。

10

#### 【0013】

グルココルチコイドは、骨格組織に悪影響を及ぼし、中程度のグルココルチコイド用量への長期曝露でさえも、骨粗鬆症を発症させうる (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447)。さらに、11 - HSD 1 は、ヒト初代骨芽細胞なら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)、11 - HSD 1 阻害剤のカルベノキソロンは、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、11 - HSD 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

#### 【0014】

11 - HSD 1 阻害剤はまた、免疫修飾にも有用であろう。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、HPA 軸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. Metab. 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調節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 11 - HSD 1 の阻害は、免疫応答を細胞性応答の方へシフトさせる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 11 - HSD 1 阻害剤は、このような疾患の処置に有用であろう。

30

#### 【0015】

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)。さらには、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 11 - HSD 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 / US 2006 / 043, 951)。

40

#### 【0016】

本明細書において明らかにされるように、11 - HSD 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、11 - HSD 1 の有効な阻害剤である。

#### 【0017】

50

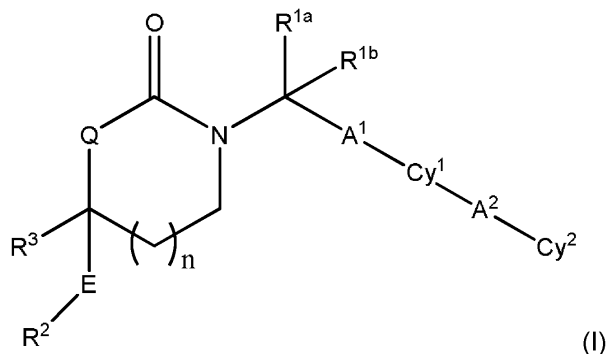
## 発明の要約

いまや、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が、11 - HSD1 の効果的な阻害剤であることが明らかになった。

【0018】

本発明は、構造式 (I) :

【化1】



10

により表される化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーに関する。

【0019】

20

$R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、水素、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル又は  $(C_1 - C_3)$  アルコキシ  $(C_1 - C_3)$  アルキルであるか、又は  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合する炭素と一緒に、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル環を形成し；ただし  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  の両方は水素ではなく、そして  $R^{1a}$  又は  $R^{1b}$  が水素である場合、 $A^1$  がエチニルであり；

ここで、 $(C_1 - C_6)$  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  $(C_1 - C_3)$  アルキル、又は  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  と  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  が結合している炭素とから形成されるシクロアルキル環は、独立して、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、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、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ  $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $R^4O-$ 、 $(R^4)_2N-$ 、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=N)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、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より独立して選択される4個までの基で置換されている。

30

40

【0020】

$A^1$  は、(a) 結合、(b)  $(C_1 - C_2)$  アルキレン、酸素が  $Cy^1$  と結合している

50



CH<sub>2</sub>OもしくはC(=O)、又は(c)エチニルである。

【0021】

Cy<sup>1</sup>は、アリール、ヘテロアリール、単環のシクロアルキル又は単環のヘテロシクリルであり、そして場合により、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>より独立して選択される1~4個の基で置換されている。

【0022】

A<sup>2</sup>は、(a)結合、O、S又はNR<sup>4</sup>であるか；又は(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より独立して選択される1~4個の基で置換されている。

【0023】

Cy<sup>2</sup>は、水素、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、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>より独立して選択される1~4個の基で置換されている。

【0024】

Eは、(a)結合又は(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

10

20

30

40

50

ルオキシであり、ここでOはR<sup>2</sup>に結合しており、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より独立して選択される1～4個の基で置換されている。

【0025】

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、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>より独立して選択される4個までの基で置換されている。

【0026】

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>)アルキルより選択され、そして場合により、-F、-CN、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)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(これは同様に場合により、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る)、ヘテロアリール(これは同様に場合により、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る)、アリールアミノ(これは同様に場合により、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、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 (これは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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、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) より独立して選択される4個までの基で置換されている。

【0027】

n は、0、1又は2である。

【0028】

Q は、O、 $\text{CH}_2$  又は $\text{NR}^5$  である。

10

【0029】

各々の $\text{R}^4$  は、H、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、ハロ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、アミノ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルアミノ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、ジ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルアミノ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、ヒドロキシ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル及び( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルコキシ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルより独立して選択される。

【0030】

各々の $\text{R}^5$  は、独立して、H、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、ハロ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル又はヒドロキシ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルである。

【0031】

各々の $\text{R}^6$  は、独立して、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、( $\text{C}_2 - \text{C}_6$ ) アルケニル、( $\text{C}_2 - \text{C}_6$ ) アルキニル又は( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルコキシである。

20

【0032】

$\text{V}^1$  は、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキレン、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルケニレン、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキニレン又は( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキレンオキシである。

【0033】

各々の $\text{R}^7$  は、独立して、( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) シクロアルキル又は( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) シクロアルコキシである。

【0034】

$\text{R}^8$  は、ヘテロシクリルである。

【0035】

30

$\text{R}^9$  は、( $\text{C}_4 - \text{C}_7$ ) シクロアルキルアルキル、( $\text{C}_4 - \text{C}_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) シクロアルキル( $\text{C}_2 - \text{C}_4$ ) アルキニル、ハロ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル、ハロ( $\text{C}_2 - \text{C}_6$ ) アルケニル、ハロ( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) シクロアルキル、ハロ( $\text{C}_4 - \text{C}_7$ ) シクロアルキルアルキル、ハロ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルコキシ、ハロ( $\text{C}_3 - \text{C}_6$ ) シクロアルコキシ、ハロ( $\text{C}_4 - \text{C}_7$ ) シクロアルキルアルコキシ、( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルコキシ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルコキシ、ハロ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) 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( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキル又はハロ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルコキシ( $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ) アルキルである。

【0036】

本発明の他の実施態様は、i) 薬学的に許容される担体又は希釈剤、及びii) 式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A) もしくは(VII-B) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーを含む、医薬組成物である。

40

【0037】

本発明の他の実施態様は、式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A) もしくは(VII-B) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくは

50

ジアステレオマーの有効量を、そのような処置を必要とする哺乳類に投与する工程を含む、11 - HSD1 活性の阻害の方法である。

【0038】

本発明の他の実施態様は、本明細書において開示されている11 - HSD1 阻害剤の有効量を対象に投与する工程を含む、11 - HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を有する対象を処置する方法である。

【0039】

本発明の他の実施態様は、そのような処置を必要とする哺乳類における11 - HSD1 活性の阻害用の医薬の製造のための、本明細書において開示されている11 - HSD1 阻害剤化合物の使用である。

10

【0040】

本発明の他の実施態様は、11 - HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を有する対象を処置するための医薬の製造のための、本明細書において開示されている11 - HSD1 阻害剤の使用である。

【0041】

本発明の他の実施態様は、そのような処置を必要とする哺乳類において11 - HSD1 活性の阻害に使用するための、本明細書において開示されている11 - HSD1 である。

【0042】

本発明の他の実施態様は、11 - HSD1 の活性又は発現に関連する疾患を有する対象を処置するために使用するための、本明細書において開示されている11 - HSD1 阻害剤である。

20

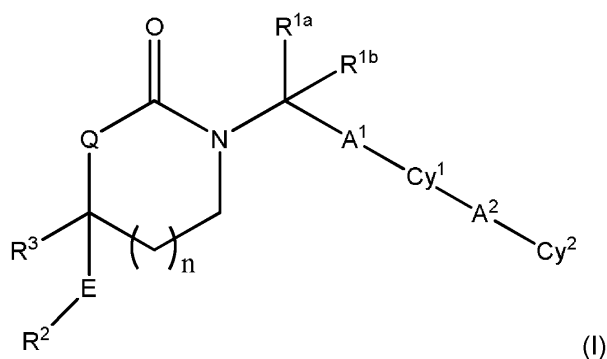
【0043】

発明の詳細な説明

本発明は、構造式 (I) により表される化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーに関する。構造式 (I) 又はその鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは薬学的に許容される塩における変数についての意義及び特定の意義は、以下の段落にて提供される。本発明は、本明細書において定義される置換基の変数（すなわち、 $Cy^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  など）の全ての組み合わせが包含されることが理解される。構造式 (I) :

30

【化2】



40

又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて :

$R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、水素、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル又は( $C_1 - C_3$ ) アルコキシ( $C_1 - C_3$ ) アルキルであるか、又は  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合する炭素と一緒に、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル環を形成し ; ただし  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  の両方は水素ではなく、そして  $R^{1a}$  又は  $R^{1b}$  が水素である場合、 $A^1$  がエチニルであり ;

ここで、( $C_1 - C_6$ ) 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( $C_1 - C_3$ ) アルキル、又は  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  と R

50

$R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  とが結合している炭素から形成されるシクロアルキル環は、独立して、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、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、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、 $R^4O-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>N-、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)O-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup>-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=NCN)NR<sup>4</sup>-、( $R^4O$ )<sub>2</sub>P(=O)O-、( $R^4O$ )<sub>2</sub>P(=O)NR<sup>4</sup>-、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>O-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)O-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)NR<sup>4</sup>-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、( $R^4$ )<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<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より独立して選択される4個までの基で置換されている。

10

20

## 【0044】

一つの特の実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されている( $C_1 - C_6$ ) アルキルである。

## 【0045】

より特定の実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されているメチル又はエチルである。

## 【0046】

さらにより特定の実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されているメチルである。

30

## 【0047】

他の特定の実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、( $C_1 - C_6$ ) アルキルであり、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  により表される基は、独立して、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>N-、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)O-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup>-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>- 及び  $R^4S(=O)_2NR^4-$  より独立して選択される4個までの基で置換されている。

## 【0048】

より特定の実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、メチル又はエチルであり、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  により表される基は、独立して、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>N-、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)O-、( $R^4$ )<sub>2</sub>NC(=O)NR<sup>4</sup>-、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>- 及び  $R^4S(=O)_2NR^4-$  より独立して選択される4個までの基で置換されている。

40

## 【0049】

さらにより特定の実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、メチルであり、独立して、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、( $R^4$ )<sub>2</sub>N-、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、( $R^4$ )

50

【 0 0 5 0 】

【 0 0 5 1 】

【 0 0 5 2 】

10

【 0 0 5 3 】

20

【 0 0 5 4 】

【 0 0 5 5 】

30

【 0 0 5 6 】

【 0 0 5 7 】

40

【 0 0 5 8 】

50

素ではなく、 $R^{1a}$  又は  $R^{1b}$  が水素であるとき、 $A^1$  は、エチニルである。

【0059】

$A^1$  は、(a) 結合、(b)  $(C_1 - C_2)$  アルキレン、酸素が  $Cy^1$  と結合している  $CH_2O$  もしくは  $C(=O)$ 、又は (c) エチニルである。

【0060】

一つの特の実施態様において、 $A^1$  は、結合である。

【0061】

他の特定の実施態様において、 $A^1$  は、 $(C_1 - C_2)$  アルキレンである。

【0062】

他の特定の実施態様において、 $A^1$  は、エチニルである。

10

【0063】

$Cy^1$  は、アリール、ヘテロアリール、単環のシクロアルキル又は単環のヘテロシクリルであり、そして場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $-R^9$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキルチオ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1 - NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1 - NH_2$ 、 $-V^1 - NHR^6$ 、 $-V^1 - N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $-V^1 - C(=O)NH_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1 - C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1 - C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1 - C(=O)NR^6R^7$  及び  $-V^1 - C(=O)N(R^7)_2$  より独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている。

20

30

【0064】

一つの特の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基である。

40

【0065】

より特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、ベンゾチアゾリル又はオキソジヒドロピリジル基である。

【0066】

50

さらにより特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基である。

【0067】

他のより特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル又はオキシジヒドロキノリニル基である。

【0068】

さらにより特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニルである。

【0069】

他の特定の実施態様において、 $Cy^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、アセチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、*t* - ブチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t* - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される1 ~ 4 個の基で置換されている。

【0070】

より特定の実施態様において、 $Cy^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される1 ~ 4 個の基で置換されている。

【0071】

他の特定の実施態様において、 $Cy^1$  により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc - Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $CF_3$  又はオキソで置換されている。

【0072】

他の特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキシジヒドロピリジニル、オキシジヒドロピリダジニル、オキシジヒドロピリミジニル、オキシジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキシジヒドロキノリニル、オキシジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロ

10

20

30

40

50



フラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして  $Cy^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニル - アミノメチル、テトラゾリル、アセチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、*t* - ブチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t* - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている。

#### 【0073】

より特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして  $Cy^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている。

#### 【0074】

他の特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジ

10

20

30

40

50

ニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そしてC y<sup>1</sup>により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、CONHMe、CONMe<sub>2</sub>、CONHc - Pr、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、CF<sub>3</sub>又はオキソで置換されている。

10

#### 【0075】

他の特定の実施態様において、C y<sup>1</sup>は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そしてC y<sup>1</sup>により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t - ブトキシカルボニル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、アセチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、t - ブチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、t - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されている。

20

30

#### 【0076】

より特定の実施態様において、C y<sup>1</sup>は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そしてC y<sup>1</sup>により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t - ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されている。

40

#### 【0077】

他の特定の実施態様において、C y<sup>1</sup>は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そしてC y<sup>1</sup>により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、CONHMe、CONMe<sub>2</sub>、CONHc - Pr、メチル、エチル、シクロプロ

50

ロピル、ジフルオロメチル、 $\text{CF}_3$  又はオキソで置換されている。

【0078】

他の特定の実施態様において、 $\text{Cy}^1$  は、場合により置換されているフェニル又はトリ  
アゾリル基であり、そして $\text{Cy}^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリ  
フルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカ  
ルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキ  
シ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、2 - ヒド  
ロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メ  
チルスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、エチル、プロピル、シクロプロピル  
、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル  
、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル) アミノカルボニ  
ル、アセチルアミノメチル、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、  
ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニル - アミノメ  
チル、テトラゾリル、アセチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、*t* - ブチル、ジフ  
ルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ  
- 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチル  
プロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 -  
イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t* - ブチル  
アミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、  
3 - メトキシ - 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエ  
トキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ  
、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される 1  
~ 4 個の基で置換されている。

【0079】

より特定の実施態様において、 $\text{Cy}^1$  は、場合により置換されているフェニル又はトリ  
アゾリル基であり、そして $\text{Cy}^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリ  
フルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカ  
ルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキ  
シ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキ  
シ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキ  
シメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルよ  
り独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている。

【0080】

他の特定の実施態様において、 $\text{Cy}^1$  は、場合により置換されているフェニル又はトリ  
アゾリル基であり、そして $\text{Cy}^1$  により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、  
シアノ、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CONHMe}$ 、 $\text{CONMe}_2$ 、 $\text{CONHc-Pr}$ 、メチル、エチル  
、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $\text{CF}_3$  又はオキソで置換されている。

【0081】

他の特定の実施態様において、 $\text{Cy}^1$  は、場合により置換されているフェニル又はオキ  
ソジヒドロキノリニル基であり、そして $\text{Cy}^1$  により表される基は、場合により、ハロ、  
メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ  
、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフ  
ルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニ  
ル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルス  
ルホニル、メチルスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、エチル、プロピル、シ  
クロプロピル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、  
カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル) ア  
ミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノ  
スルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニ  
ルアミノメチル、テトラゾリル、アセチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、*t* - ブ

10

20

30

40

50

チル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t* - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されている。

#### 【0082】

10

より特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロキノリニル基であり、そして $Cy^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されている。

#### 【0083】

20

他の特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロキノリニル基であり、そして $Cy^1$  により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $CF_3$  又はオキソで置換されている。

#### 【0084】

他の特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニルであり、そして $Cy^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、アセチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、*t* - ブチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t* - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメチル、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されている。

#### 【0085】

より特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニルであり、そして $Cy^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、

50

2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t - ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される1 ~ 4 個の基で置換されている。

【0086】

他の特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニルであり、そして $Cy^1$  により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $CF_3$  又はオキソで置換されている。

10

【0087】

他の特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、場合によりフルオロ、クロロ又はメチルで置換されている、フェニルである。

【0088】

さらにより特定の実施態様において、 $Cy^1$  は、フェニルである。

【0089】

$A^2$  は、(a) 結合、O、S 又は $NR^4$  であるか；又は(b) ( $C_1 - C_3$ ) アルキレン又は( $C_1 - C_2$ ) アルキレンオキシであり、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より独立して選択される1 ~ 4 個の基で置換されている。

20

【0090】

一つの特定の実施態様において、 $A^2$  は、結合である。

【0091】

他の特定の実施態様において、 $A^2$  は、( $C_1 - C_3$ ) アルキレン又は( $C_1 - C_2$ ) アルキレンオキシであり、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より独立して選択される1 ~ 4 個の基で置換されている。

【0092】

より特定の実施態様において、 $A^2$  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より独立して選択される1 ~ 4 個の基で置換されている、( $C_1 - C_3$ ) アルキレンである。

30

【0093】

さらにより特定の実施態様において、 $A^2$  は、非置換の( $C_1 - C_3$ ) アルキレンである。

【0094】

$Cy^2$  は、水素、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、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、ヒドロキシ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 $-R^9$ 、( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1 - NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1 - C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1 - NH_2$ 、 $-V^1 - NHR^6$ 、 $-V^1 - N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R$

40

50

$^7$ )<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>より独立して選択される1~4個の基で置換されている。

#### 【0095】

一つの特の実施態様において、Cy<sup>2</sup>は、水素、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、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>より独立して選択される1~4個の基で置換されており、ただし、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それらが結合している炭素と一緒にあって、場合により置換されている(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル環を形成する場合、Cy<sup>2</sup>は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。

#### 【0096】

さらに特定の実施態様において、Cy<sup>2</sup>は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。

#### 【0097】

より特定の実施態様において、Cy<sup>2</sup>は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基であり、そしてCy<sup>2</sup>により表される基は、場合により、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル-アミノ-スルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチル、1-アミノエチル、重水素化メチル、t-ブチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メトキシ-2-メチルプロピル、3-メトキシ-2-メチルプロピル、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、2,4-ジメチル-1-イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロボキシ、3-メトキシ-2-メチルプロボキシ、エトキシ、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される1~4個の基で置換されている。

## 【 0 0 9 8 】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル又はシクロプロピル基である。

10

## 【 0 0 9 9 】

より特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基である。

## 【 0 1 0 0 】

さらにより特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニルである。

20

## 【 0 1 0 1 】

さらにより特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、フェニルである。

## 【 0 1 0 2 】

他のより特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジルである。

## 【 0 1 0 3 】

他のより特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、オキソジヒドロピリジルである。

## 【 0 1 0 4 】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、水素である。

## 【 0 1 0 5 】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により、( $C_1 - C_6$ ) アルキル及び( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている。

30

## 【 0 1 0 6 】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル) アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル - アミノ - スルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、トリフルオロメチル、アセチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、*t* - ブチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t* - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロボキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロボキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている。

40

50

## 【0107】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシより独立して選択される1～4個の基で置換されている。

## 【0108】

さらに特定の実施態様において、 $Cy^2$  により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $CF_3$  又はオキソで置換されている。

## 【0109】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキシジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり、そして $Cy^2$  により表される基は、場合により、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシアチル) アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチル - アミノ - スルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、トリフルオロメチル、アセチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、*t* - ブチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t* - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロボキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロボキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される1～4個の基で置換されている。

## 【0110】

より特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジニル基であり、そして $Cy^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシより独立して選択される1～4個の基で置換

10

20

30

40

50



されている。

【0111】

より特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして $Cy^2$  により表される基は、場合によりフルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $CF_3$  又はオキソで置換されている。

【0112】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニルであり、そして $Cy^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_2-C_6)$  アルケニル、 $(C_2-C_6)$  アルキニル、 $(C_1-C_6)$  アルコキシ、 $(C_3-C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3-C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3-C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2-C_6)$  アルケニル及びヒドロキシ $(C_1-C_6)$  アルコキシより独立して選択される1～4個の基で置換されている。

【0113】

より特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニルであり、そして $Cy^2$  により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $CF_3$  又はオキソで置換されている。

【0114】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして $Cy^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_2-C_6)$  アルケニル、 $(C_2-C_6)$  アルキニル、 $(C_1-C_6)$  アルコキシ、 $(C_3-C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3-C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3-C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2-C_6)$  アルケニル及びヒドロキシ $(C_1-C_6)$  アルコキシより独立して選択される1～4個の基で置換されている。

【0115】

より特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして $Cy^2$  により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $CF_3$  又はオキソで置換されている。

【0116】

他のより特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているオキソジヒドロピリジル基であり、そして $Cy^2$  により表される基は、場合により、 $(C_1-C_6)$  アルキル、ハロ $(C_1-C_6)$  アルキル又は $(C_3-C_6)$  シクロアルキルで置換されている。

【0117】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、 $CHF_2$ 、 $CHF_2CH_2$  又は $CF_3$  で置換されている、オキソジヒドロピリジルである。

【0118】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により、環窒素でメチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル又は2,2,2-トリフルオロエチルで置換されている、オキソジヒドロピリジルである。

【0119】

他の特定の実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により、環窒素でメチル、エチル、プロピル又はシクロプロピルで置換されている、オキソジヒドロピリジルである。

【0120】

Eは、(a)結合又は(b) $(C_1-C_3)$  アルキレン又は $(C_1-C_2)$  アルキレニ

10

20

30

40

50

ルオキシであり、ここでOはR<sup>2</sup>に結合しており、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シより独立して選択される1～4個の基で置換されている。

【0121】

一つの特の実施態様において、Eは、結合又は非置換の(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>)アルキレンである。

【0122】

より特定の実施態様において、Eは、結合又はCH<sub>2</sub>である。

【0123】

さらにより特定の実施態様において、Eは、結合である。

10

【0124】

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、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキシ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>及び-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>より独立して選択される4個までの基で置換されている。

20

30

【0125】

一つの特の実施態様において、R<sup>2</sup>は、場合により置換されている(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基である。

【0126】

より特定の実施態様において、R<sup>2</sup>は、場合により置換されているフェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、t-ブチル又はトリフルオロエチル基であるか、又はE-R<sup>2</sup>は、場合により置換されているシクロプロピルメチルである。

【0127】

他の特定の実施態様において、R<sup>2</sup>は、場合により置換されているフェニル又はフルオロフェニル基である。

40

【0128】

他の特定の実施態様において、R<sup>2</sup>は、場合により置換されている(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり；各々場合により、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルキル、(C<sub>4</sub> - C<sub>7</sub>)シクロアルキルアルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル(C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>

50

）アルキニル、ハロ（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、ハロ（ $C_2 - C_6$ ）アルケニル、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、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（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、ハロ（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、（ $C_1 - C_6$ ）アルキルチオ及び（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキルチオより独立して選択される4個までの基で置換されている。

#### 【0129】

より特定の実施態様において、 $R^2$  は、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、*t*-ブチル又はトリフルオロエチルであるか、又は $E - R^2$  は、シクロプロピルメチルであり、そして $R^2$  又は $E - R^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、（ $C_2 - C_6$ ）アルケニル、（ $C_2 - C_6$ ）アルキニル、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキル、（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルコキシ、ヒドロキシ（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、ヒドロキシ（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキル、ヒドロキシ（ $C_2 - C_6$ ）アルケニル、ヒドロキシ（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、（ $C_4 - C_7$ ）シクロアルキルアルキル、（ $C_4 - C_7$ ）シクロアルキルアルコキシ、（ $C_3 - C_6$ ）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（ $C_2 - C_6$ ）アルケニル、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、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（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、ハロ（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、（ $C_1 - C_6$ ）アルキルチオ及び（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキルチオより独立して選択される1～3個の基で置換されている。

#### 【0130】

より特定の実施態様において、 $R^2$  は、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、*t*-ブチル又はトリフルオロエチルであるか、又は $E - R^2$  は、シクロプロピルメチルであり、そして $R^2$  又は $E - R^2$  により表される基は、場合により、（ $C_1 - C_4$ ）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、シアノ及びニトロより独立して選択される1～3個の基で置換されている。

#### 【0131】

他の特定の実施態様において、 $R^2$  は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、（ $C_2 - C_6$ ）アルケニル、（ $C_2 - C_6$ ）アルキニル、（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキル、（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルコキシ、ヒドロキシ（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、ヒドロキシ（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキル、ヒドロキシ（ $C_2 - C_6$ ）アルケニル、ヒドロキシ（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ、（ $C_4 - C_7$ ）シクロアルキルアルキル、（ $C_4 - C_7$ ）シクロアルキルアルコキシ、（ $C_3 - C_6$ ）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（ $C_2 - C_6$ ）アルケニル、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、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（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、ハロ（ $C_1 - C_6$ ）アルコキシ（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、（ $C_1 - C_6$ ）アルキルチオ及び（ $C_3 - C_6$ ）シクロアルキルチオより独立して選択される1～3個の基で置換されている、フェニルである。

#### 【0132】

さらにより特定の実施態様において、 $R^2$  は、場合により、 $(C_1 - C_4)$  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、シアノ及びニトロより独立して選択される 1 ~ 3 個の基で置換されている、フェニルである。

#### 【0133】

さらに他のより特定の実施態様において、 $R^2$  は、フェニル又はフルオロフェニルである。

#### 【0134】

$R^3$  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  $(C_1 - C_3)$  アルキルより選択され、そして場合により、H、-F、-CN、オキソ、 $(C_1 - C_6)$  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、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ  $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $R^4O-$ 、 $(R^4)_2N-$ 、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4C(=O)O-$ 、 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4-$ 、スピロシクロアルキル、ヘテロシクリル（これは同様に場合により、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（これは同様に場合により、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、 $CO_2H$ 、 $CONH_2$ 、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てもよい）、アリールアミノ（これは同様に場合により、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、 $CO_2H$ 、 $CONH_2$ 、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てもよい）及びヘテロアリールアミノ（これは同様に場合により、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

#### 【0135】

一つ特定の態様において、 $R^3$  は、 $(C_3 - C_6)$  アルケニル、ヒドロキシ  $(C_2 - C_5)$  アルキル、シアノ  $(C_2 - C_5)$  アルキル、ジヒドロキシ  $(C_3 - C_5)$  アルキル、 $-H_2NCO(C_1 - C_5)$  アルキル、 $(C_1 - C_2)$  アルコキシ  $(C_1 - C_4)$  アルキル、 $H_2NSO_2O(C_2 - C_5)$  アルキル、 $H_2NSO_2NH(C_2 - C_5)$  アルキル、オキソ  $(C_2 - C_5)$  アルキル、 $MeC(=O)NH(C_2 - C_5)$  アルキル、 $MeSO_2NH(C_2 - C_5)$  アルキル又は  $MeSO_2NH(C_2 - C_5)$  アルキルで

ある。

【0136】

他の特定の実施態様において、 $R^3$  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であり、各々場合により、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 $H_2N-$ 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 $HO_2C-$ 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ 、オキソ、シアノ、 $HO_2C-$ 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH-$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=NC(=O)N)NH-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、 $MeS(=O)_2NHC(=O)-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 $FCH_2CH_2NH-$ 、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 $H_2NCO_2-$ 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 $Me_2N-$  及び  $MeCONMe$  より独立して選択される2個までの基で置換されている。

10

【0137】

より特定の実施態様において、 $R^3$  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であり、各々場合により、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 $H_2N-$ 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 $HO_2C-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、オキソ、シアノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 $H_2NCO_2-$ 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 $Me_2N-$  及び  $MeCONMe$  より独立して選択される2個までの基で置換されている。

20

【0138】

さらにより特定の実施態様において、 $R^3$  は、2-メチルアリル、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、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。

30

【0139】

さらにより特定の実施態様において、 $R^3$  は、2-メチルアリル、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。

【0140】

$n$  は、0、1又は2である。

【0141】

特定の実施態様において、 $n$  は、1である。

【0142】

$Q$  は、 $O$ 、 $CH_2$  又は  $NR^5$  である。

【0143】

特定の実施態様において、 $Q$  は、 $O$  である。

40

【0144】

各々の  $R^4$  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  $(C_1 - C_6)$  アルキルより独立して選択される。

【0145】

各々の  $R^5$  は、独立して、 $H$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 - C_6)$  アルキル又はヒドロキシ  $(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0146】

50

各々の  $R^6$  は、独立して、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル又は  $(C_1 - C_6)$  アルコキシである。

【0147】

$V^1$  は、 $(C_1 - C_6)$  アルキレン、 $(C_1 - C_6)$  アルケニレン、 $(C_1 - C_6)$  アルキニレン又は  $(C_1 - C_6)$  アルキレンオキシである。

【0148】

各々の  $R^7$  は、独立して、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル又は  $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシである。

【0149】

$R^8$  は、ヘテロシクリルである。

10

【0150】

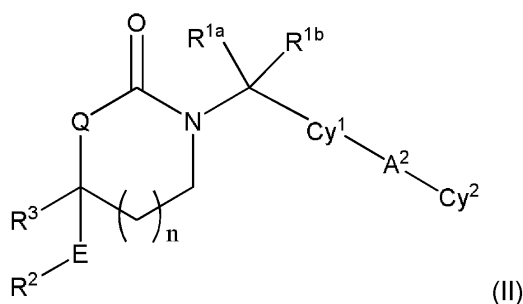
$R^9$  は、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキル、 $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル  $(C_2 - C_4)$  アルキニル、ハロ  $(C_1 - C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_2 - C_6)$  アルケニル、ハロ  $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ハロ  $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルキル、ハロ  $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、ハロ  $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ハロ  $(C_4 - C_7)$  シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 - C_6)$  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  $(C_1 - C_6)$  アルキル又はハロ  $(C_1 - C_6)$  アルコキシ  $(C_1 - C_6)$  アルキルである。

【0151】

20

第一の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (II)：

【化3】



30

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0152】

$R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されている  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、そして構造式 (II) 中の変数の残りのについての意義及び特定の意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

【0153】

構造式 (II) の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そして構造式 (II) 中の変数の残りのについての意義及び特定の意義は、それぞれ構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

40

【0154】

構造式 (II) の化合物についてのさらにより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されている  $(C_1 - C_6)$  アルキルであり、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そして構造式 (II) 中の変数の残りのについての意義及び特定の意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりであ

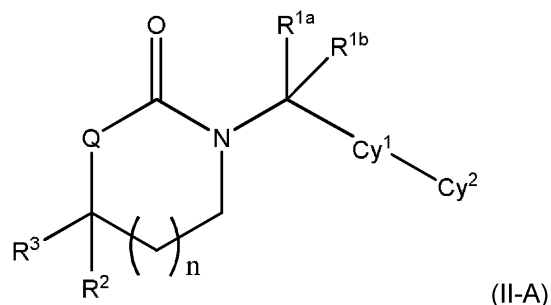
50

る。

【 0 1 5 5 】

第二の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (II-A) :

【 化 4 】



10

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【 0 1 5 6 】

構造式 (II-A) における変数についての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

【 0 1 5 7 】

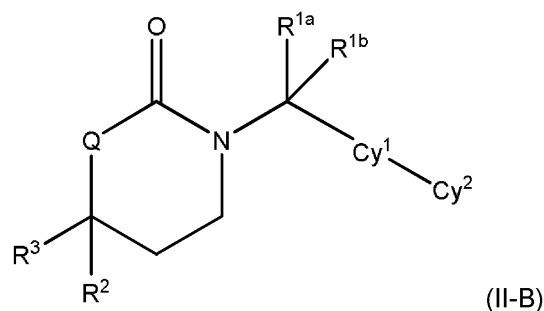
構造式 (II-A) の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されているメチル又はエチル基であり、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そして構造式 (II-A) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

構造式 (II-A) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されているメチル又はエチル基であり、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、 $Q$  は、 $O$ 、 $CH_2$  又は  $NH$  であり、そして構造式 (II-A) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

【 0 1 5 8 】

第三の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (II-B) :

【 化 5 】



40

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【 0 1 5 9 】

構造式 (II-B) における変数についての意義及び具体的な意義は、構造式 (II-A) について上記に記載されたとおりである。

【 0 1 6 0 】

50

構造式 (II-B) の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されているメチル又はエチル基であり、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、 $Q$  は、 $O$ 、 $CH_2$  又は  $NH$  であり、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり、そして構造式 (II-B) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

#### 【0161】

構造式 (II-B) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されているメチルであり、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、 $Q$  は、 $O$ 、 $CH_2$  又は  $NH$  であり、そして構造式 (II-B) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

#### 【0162】

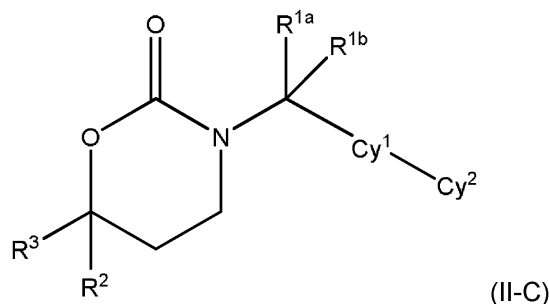
構造式 (II-B) の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、 $Q$  は、 $O$ 、 $CH_2$  又は  $NH$  であり、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されているメチルであり、そして構造式 (II-B) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

#### 【0163】

第四の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (II-C) :



## 【化 6】



10

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0164】

構造式(II-C)中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式(II-B)について上記に記載されたとおりである。

## 【0165】

構造式(II-C)の化合物のより具体的な実施態様において、 $Cy^1$ は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、そして構造式(II-C)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(II-B)について上記に記載されたとおりである。

20

## 【0166】

構造式(II-C)の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $Cy^2$ は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして構造式(II-C)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(II-B)について上記に記載されたとおりである。

## 【0167】

構造式(II-C)の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $Cy^2$ により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシより独立して選択される1~4個の基で置換されており、そして構造式(II-C)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(II-B)について上記に記載されたとおりである。

30

## 【0168】

構造式(II-C)の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、独立して、場合により置換されているメチルであり、 $Cy^1$ は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、 $Cy^2$ により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシより独立して選択される1~4個の基で置換されており、そして構造式(II-C)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

40

## 【0169】

構造式(II-C)の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、独立して、場合により置換されているメチルであり、 $Cy^2$ は、場合により置換

50

されているフェニル又はオキシジヒドロピリジル基であり、 $Cy^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており、そして構造式 (II-C) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

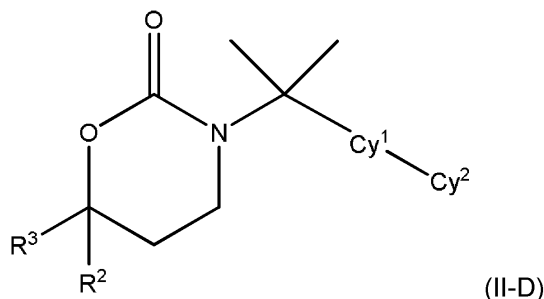
【0170】

構造式 (II-C) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、場合により置換されているメチルであり、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル又はオキシジヒドロピリジル基であり、 $Cy^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており、そして構造式 (II-C) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) (II-B) について上記に記載されたとおりである。

【0171】

第五の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (II-D)：

【化7】



により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0172】

構造式 (II-D) 中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式 (II-C) について上記に記載されたとおりである。

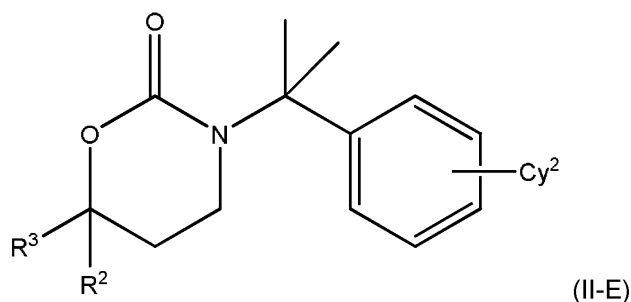
【0173】

構造式 (II-D) の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル又はオキシジヒドロピリジル基であり、 $Cy^2$  は、場合により、 $(C_1 - C_6)$  アルキル及び $(C_3 - C_6)$  シクロアルキルより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており、そして構造式 (II-D) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

【0174】

第六の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (II-E)：

## 【化 8】



10

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0175】

構造式 (II-E) 中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式 (II-D) について上記に記載されたとおりである。

## 【0176】

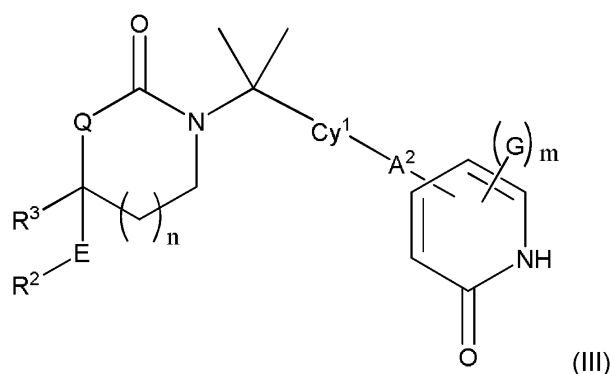
構造式 (II-E) の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル又はオキシジヒドロピリジル基であり、 $Cy^2$  は、場合により、( $C_1 - C_6$ ) アルキル及び( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており、そして構造式 (II-E) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

20

## 【0177】

第七の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (III)：

## 【化 9】



30

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0178】

式 (III) 中のオキシジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭素及び / 又は環窒素上で置換されており、 $m$  は、0、1、2、3 又は 4 であり、各々の  $G$  は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、( $C_2 - C_6$ ) アルキニル、( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルコキシ、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ヒドロキシ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル、ヒドロキシ( $C_2 - C_6$ ) アルケニル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ、 $-R^9$ 、( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$

40

50

、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1-C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1-NH_2$ 、 $-V^1-NHR^6$ 、 $-V^1-N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ $(C_1-C_6)$ アルキル、 $-V^1-C(=O)NH_2$ 、 $-V^1-C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1-C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1-C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1-C(=O)NR^6R^7$ 又は $-V^1-C(=O)N(R^7)_2$ であり、そして構造式(III)中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

10

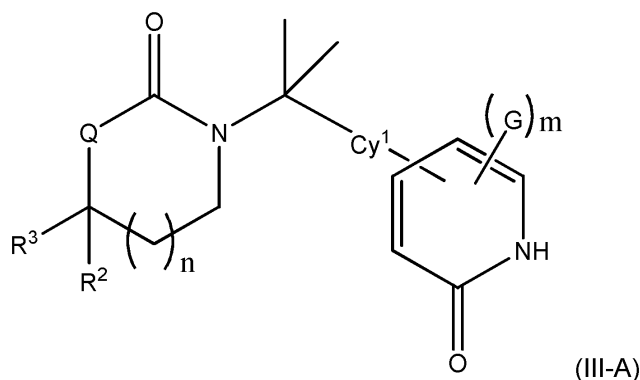
## 【0179】

構造式(III)の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^1$ は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そして構造式(III)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

## 【0180】

第八の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(III-A)：

## 【化10】



20

30

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0181】

構造式(III-A)中の変数についての意義及び特定の意義は、構造式(III)について上記に記載されたとおりである。

## 【0182】

構造式(III-A)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Qは、O、 $CH_2$ 又はNHであり、式(III-A)中のオキソジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭素及び/又は環窒素上で置換されており、mは、0、1、2、3又は4であり、各々のGは、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_2-C_6)$ アルケニル、 $(C_2-C_6)$ アルキニル、 $(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2-C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $-R^9$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS($

40

50

$=O)_2R^6$ 、 $-V^1-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1-C(=O)R^6$ 、ヘテロアリー  
 ル、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1-NH_2$ 、 $-V^1-NHR^6$ 、 $-V^1-N$   
 $(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-$   
 $C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=$   
 $O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ( $C_1-C_6$ )アルキル、 $-V^1-C(=O)NH_2$ 、 $-$   
 $V^1-C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1-C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1-C(=O)NHR^7$ 、 $-$   
 $V^1-C(=O)NR^6R^7$ 又は $-V^1-C(=O)N(R^7)_2$ であり、そし  
 て構造式(III-A)中の変数の残りにについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)に  
 ついて上記に記載されたとおりである。

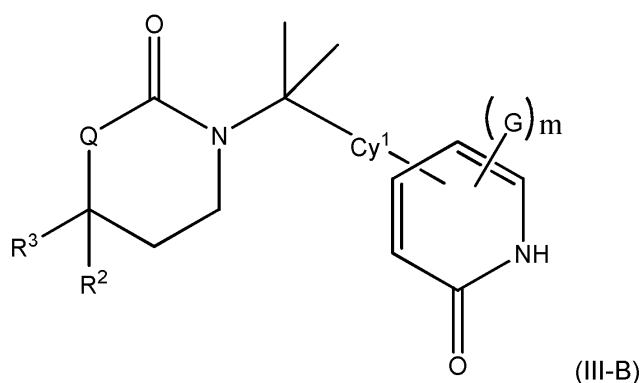
# 【0183】

構造式(III-A)の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^1$ は、場合  
 により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル  
 、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、Qは、O、 $CH_2$ 又はNHであり、式(  
 III-A)中のオキソジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭  
 素及び/又は環窒素上で置換されており、mは、0、1、2、3又は4であり、各々のG  
 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、( $C_1-C_6$ )  
 アルキル、( $C_2-C_6$ )アルケニル、( $C_2-C_6$ )アルキニル、( $C_1-C_6$ )  
 アルコキシ、( $C_3-C_6$ )シクロアルキル、( $C_3-C_6$ )シクロアルコキシ、ヒド  
 ロキシ( $C_1-C_6$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_3-C_6$ )シクロアルキル、ヒドロキシ  
 ( $C_2-C_6$ )アルケニル、ヒドロキシ( $C_1-C_6$ )アルコキシ、 $-R^9$ 、( $C_1-C$   
 $_6$ )アルキルチオ、( $C_3-C_6$ )シクロアルキルチオ、 $-SR^9$ 、 $-S(=O)R^6$ 、  
 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-S$   
 $(=O)_2R^9$ 、 $-NHR^6$ 、 $-N(R^6)$ 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、  
 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^6$ 、 $-C(=O)$   
 $R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-$   
 $NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1-$   
 $NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1-C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシ  
 クリル、オキソ、 $-V^1-NH_2$ 、 $-V^1-NHR^6$ 、 $-V^1-N(R^6)_2$ 、 $-C(=$   
 $O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$   
 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、  
 シアノ( $C_1-C_6$ )アルキル、 $-V^1-C(=O)NH_2$ 、 $-V^1-C(=O)NHR$   
 $^6$ 、 $-V^1-C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1-C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1-C(=O)$   
 $NR^6R^7$ 又は $-V^1-C(=O)N(R^7)_2$ であり、そして構造式(III-A)中の  
 変数の残りにについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載された  
 とおりである。

# 【0184】

第九の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(III-B)：

# 【化11】



10

20

30

40

50

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0185】

構造式(III-B)中の変数についての意義及び特定の意義は、構造式(III-A)について上記に記載されたとおりである。

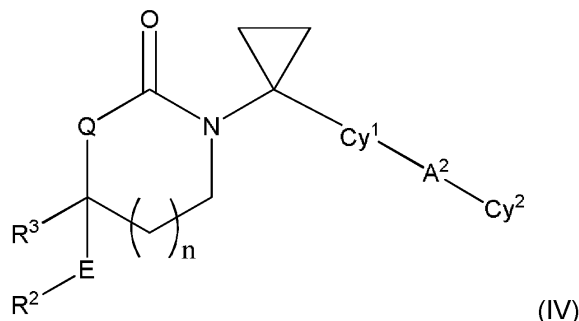
【0186】

構造式(III-B)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Qは、O、CH<sub>2</sub>又はNHであり、式(III)中のオキソジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭素及び/又は環窒素上で置換されており、mは、0、1、2、3又は4であり、各々のGは、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、  
-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、  
-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、  
-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、  
-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、  
-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、  
-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、  
-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、  
-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、  
-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、  
-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>又は-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>であり、Cy<sup>1</sup>は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、そして構造式(III-B)中の変数の残りに関する意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

【0187】

第十の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(IV)：

【化12】



により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0188】

構造式(IV)中の変数についての意義及び特定の意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

【0189】

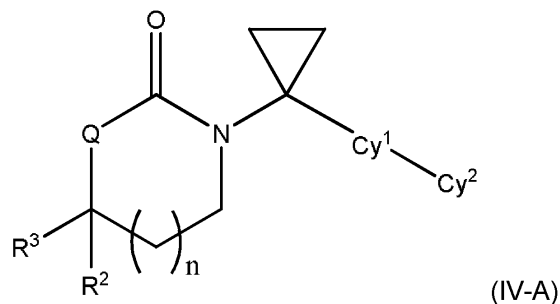
構造式(IV)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Cy<sup>1</sup>は、場合によ

り置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そして構造式(IV)中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

【0190】

第十一の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(IV-A)：

【化13】



10

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0191】

構造式(IV-A)中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式(IV)について上記に記載されたとおりである。

20

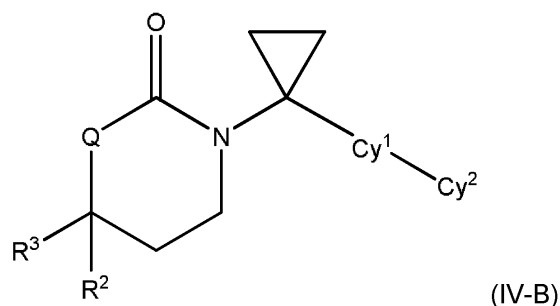
【0192】

構造式(IV-A)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Cy<sup>1</sup>は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、Qは、O、CH<sub>2</sub>又はNHであり、そして構造式(IV-A)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

【0193】

第十二の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(IV-B)：

【化14】



30

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0194】

構造式(IV-B)中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式(IV-A)について上記に記載されたとおりである。

【0195】

構造式(IV-B)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Cy<sup>1</sup>は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、Qは、O、CH<sub>2</sub>又はNHであり、Cy<sup>2</sup>は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラ

40

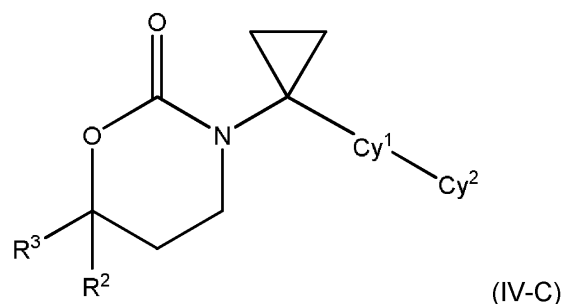
50

ジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり、そして構造式 (IV-B) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

【0196】

第十三の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (IV-C) :

【化15】



により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0197】

構造式 (IV-C) 中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式 (IV-B) について上記に記載されたとおりである。

【0198】

構造式 (IV-C) の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり、そして構造式 (IV-C) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

【0199】

構造式 (IV-C) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $Cy^1$  は、場



合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして構造式 (IV-C) 中の変数の残りに関する意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

# 【0200】

構造式 (IV-C) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり、 $Cy^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており、そして構造式 (IV-C) 中の変数の残りに関する意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

# 【0201】

構造式 (IV-C) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、 $Cy^2$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり、 $Cy^2$  により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_2 - C_6)$  アルキニル、 $(C_1 - C_6)$  アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$  シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$  シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$  アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$  アルコキシより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており、そして構造式 (IV-C) 中の変数の残りに関する意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

## 【0202】

構造式(IV-C)の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $Cy^1$ は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、 $Cy^2$ は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、 $Cy^2$ により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシより独立して選択される1~4個の基で置換されており、そして構造式(IV-C)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

10

## 【0203】

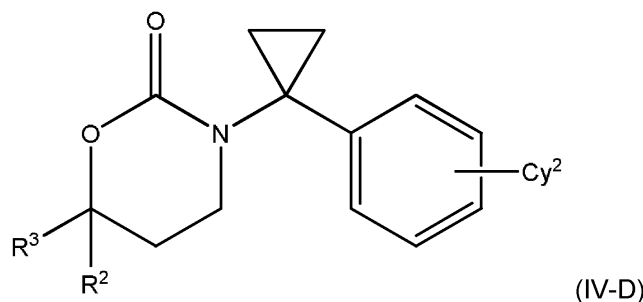
構造式(IV-C)の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $Cy^1$ は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、 $Cy^2$ は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、 $Cy^2$ により表される基は、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $(C_1 - C_6)$ アルキル、 $(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $(C_1 - C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルコキシ、ヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_2 - C_6)$ アルケニル及びヒドロキシ $(C_1 - C_6)$ アルコキシより独立して選択される1~4個の基で置換されており、そして構造式(IV-C)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

20

## 【0204】

第十四の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(IV-D)：

## 【化16】



30

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0205】

構造式(IV-D)中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式(IV-C)について上記に記載されたとおりである。

40

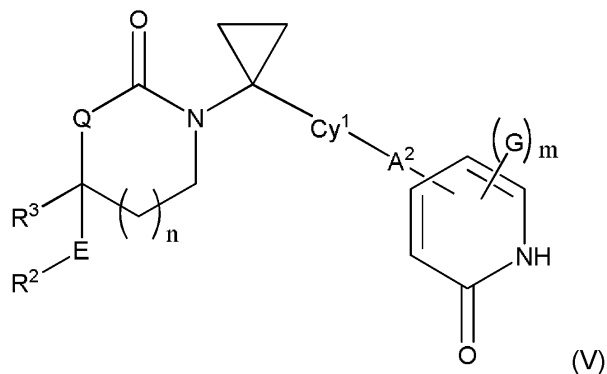
## 【0206】

構造式(IV-D)の化合物のより具体的な実施態様において、 $Cy^2$ は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、 $Cy^2$ は、場合により、 $(C_1 - C_6)$ アルキル及び $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルより独立して選択される1~4個の基で置換されており、そして構造式(IV-D)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

## 【0207】

第十五の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(V)：

## 【化 17】



10

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0208】

式(V)中のオキソジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭素及び/又は環窒素上で置換されており、mは、0、1、2、3又は4であり、各々のGは、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>又は-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>であり、そして構造式(V)中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

20

30

## 【0209】

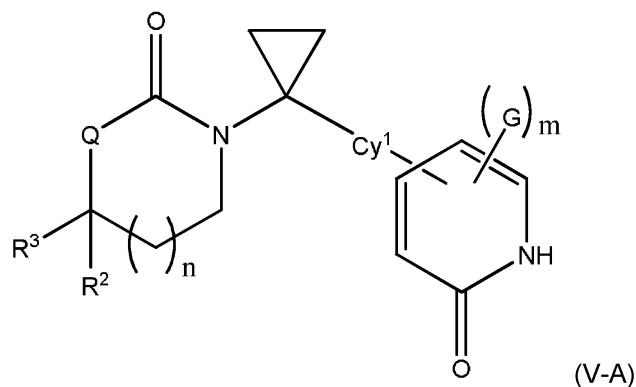
構造式(V)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Cy<sup>1</sup>は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そして構造式(V)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

40

## 【0210】

第十六の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(V-A)：

## 【化 18】



10

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0211】

構造式 (V-A) 中の変数についての意義及び特定の意義は、構造式 (V) について上記に記載されたとおりである。

## 【0212】

構造式 (V-A) の化合物についてのより具体的な実施態様において、Q は、O、CH<sub>2</sub> 又は NH であり、式 (V) 中のオキソジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭素及び / 又は環窒素上で置換されており、m は、0、1、2、3 又は 4 であり、各々の G は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>) アルコキシ、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルコキシ、ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) シクロアルキル、ヒドロキシ (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル、ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 又は -V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> であり、そして構造式 (V-A) 中の変数の残りに関する意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

20

30

40

## 【0213】

構造式 (V-A) の化合物についてのより具体的な実施態様において、Cy<sup>1</sup> は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、Q は、O、CH<sub>2</sub> 又は NH であり、式 (V-A) 中のオキソジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭素及び / 又は環窒素上で置換されており、m は、0、1、2、3 又は 4 であり、各々の G は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>) ア

50

ルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>、-C(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHC(=O)R<sup>6</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)R<sup>6</sup>、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>7</sup>、-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、シアノ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、-V<sup>1</sup>-C(=O)NH<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>6</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NHR<sup>7</sup>、-V<sup>1</sup>-C(=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>又は-V<sup>1</sup>-C(=O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>であり、そして構造式(V-A)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

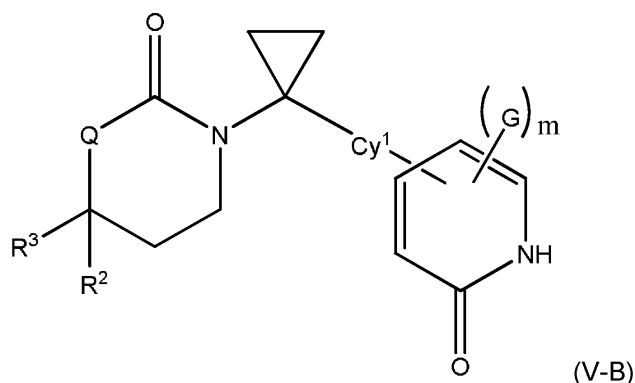
10

## 【0214】

第十七の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(V-B)：

20

## 【化19】



30

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0215】

構造式(V-B)中の変数についての意義及び特定の意義は、構造式(V-A)について上記に記載されたとおりである。

## 【0216】

構造式(V-B)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Qは、O、CH<sub>2</sub>又はNHであり、式(V-B)中のオキソジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭素及び/又は環窒素上で置換されており、mは、0、1、2、3又は4であり、各々のGは、独立して、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、(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>6</sub>)アルコキシ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキル、ヒドロキシ(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルコキシ、-R<sup>9</sup>、(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、-SR<sup>9</sup>、-S(=O)R<sup>6</sup>、-S(=O)R<sup>7</sup>、-S(=O)R<sup>9</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NHR<sup>6</sup>、-N(R<sup>6</sup>)、-C(=O)R<sup>6</sup>、-

40

50

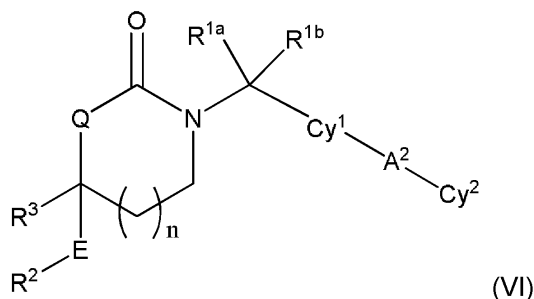
$C(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^6$ 、 $-C(=O)NR^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-S(=O)_2NHR^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^6)_2$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-NHC(=O)R^6$ 、 $-V^1-NHC(=O)R^6$ 、 $-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1-NHS(=O)_2R^6$ 、 $-V^1-C(=O)R^6$ 、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-V^1-NH_2$ 、 $-V^1-NHR^6$ 、 $-V^1-N(R^6)_2$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(R^7)_2$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_2N(R^7)_2$ 、シアノ( $C_1-C_6$ )アルキル、 $-V^1-C(=O)NH_2$ 、 $-V^1-C(=O)NHR^6$ 、 $-V^1-C(=O)N(R^6)_2$ 、 $-V^1-C(=O)NHR^7$ 、 $-V^1-C(=O)NR^6R^7$ 又は $-V^1-C(=O)N(R^7)_2$ であり、 $Cy^1$ は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、そして構造式(V-B)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(V-A)について上記に記載されたとおりである。

10

## 【0217】

第十八の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(VI)：

## 【化20】



20

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

## 【0218】

構造式(VI)中の変数についての意義及び特定の意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

30

## 【0219】

構造式(VI)の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^1$ は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロブリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1,2-チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして構造式(VI)中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

40

## 【0220】

構造式(VI)の化合物についての他のより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、独立して、水素、場合により置換されているメチル又は場合により置換されている

50

エチルであるか、又は  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒にあって、場合により置換されているシクロプロピル基を形成し、そして構造式 (VI) 中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

#### 【0221】

構造式 (VI) の化合物についてのさらにより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、水素、場合により置換されているメチル又は場合により置換されているエチルであるか、又は  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒にあって、場合により置換されているシクロプロピル基を形成し、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキシジヒドロピリジル、オキシジヒドロピリダジニル、オキシジヒドロピリミジニル、オキシジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキシジヒドロキノリニル、オキシジヒドロピロロピリジニル、ペペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキシジヒドロプリニル、オキシジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキシジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして構造式 (VI) 中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

#### 【0222】

構造式 (VI) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、Q は、O、 $CH_2$  又は NH であり、そして構造式 (VI) 中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

#### 【0223】

構造式 (VI) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、Q は、O、 $CH_2$  又は NH であり、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキシジヒドロピリジル、オキシジヒドロピリダジニル、オキシジヒドロピリミジニル、オキシジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキシジヒドロキノリニル、オキシジヒドロピロロピリジニル、ペペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキシジヒドロプリニル、オキシジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキシジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして構造式 (VI) 中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

#### 【0224】

構造式 (VI) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、Q は、O、 $CH_2$  又は NH であり、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、独立して、水素、場合により置換されているメチル又は場合により置換されているエチルであるか、又は  $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒にあって、場合により置換されているシクロプロピル基を形成し、そして構造式 (VI) 中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式 (I) に

ついて上記に記載されたとおりである。

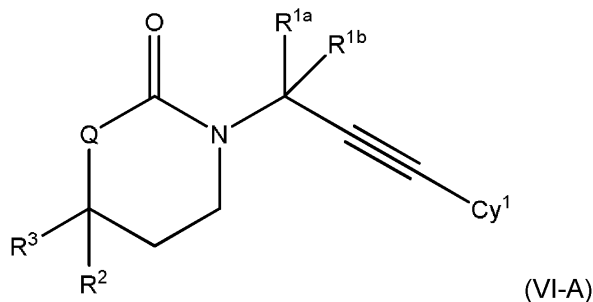
【 0 2 2 5 】

構造式 (VI) の化合物についてのさらにより具体的な実施態様において、Q は、O、C H<sub>2</sub> 又は NH であり、R<sup>1 a</sup> 及び R<sup>1 b</sup> は、独立して、水素、場合により置換されているメチル又は場合により置換されているエチルであるか、又は R<sup>1 a</sup> 及び R<sup>1 b</sup> は、それらが結合している炭素と一緒にあって、場合により置換されているシクロプロピル基を形成し、C y<sup>1</sup> は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして構造式 (VI) 中の変数の残りについての意義及び特定の意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

【 0 2 2 6 】

第十九の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (IV-A) :

【 化 2 1 】



により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【 0 2 2 7 】

構造式 (VI-A) 中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式 (VI) について上記に記載されたとおりである。

【 0 2 2 8 】

構造式 (VI-A) の化合物についてのより具体的な実施態様において、R<sup>1 a</sup> 及び R<sup>1 b</sup> は、独立して、水素又はメチルであるか、又は R<sup>1 a</sup> 及び R<sup>1 b</sup> は、それらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピルを形成し、C y<sup>1</sup> は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダ

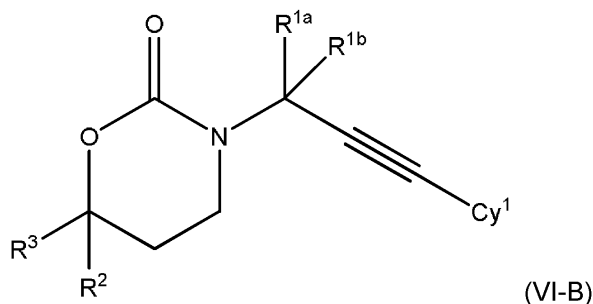


ゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1,1-ジオキソヘキサヒドロ-1,2-チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして構造式(VI-A)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

【0229】

第二十の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(VI-B)：

【化22】



10

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

20

【0230】

構造式(VI-B)中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式(VI-A)について上記に記載されたとおりである。

【0231】

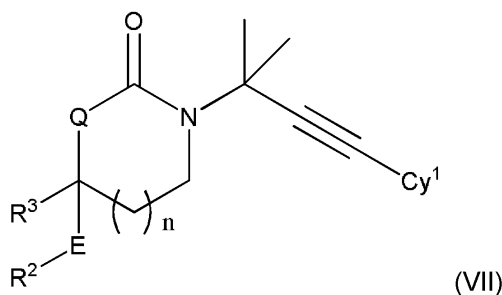
構造式(VI-B)の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、独立して、水素又はメチルであるか、又は $R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、それらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピルを形成し、 $Cy^1$ は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロキノリニル基であり、そして構造式(VI-B)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

30

【0232】

第二十の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(VII)：

【化23】



40

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0233】

構造式(VII)中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式(VI)について上記に記載されたとおりである。

【0234】

50

構造式 (VII) の化合物についてのより具体的な実施態様において、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、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、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキソジヒドロピロリル、1, 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1, 2 - チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして構造式 (VII) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

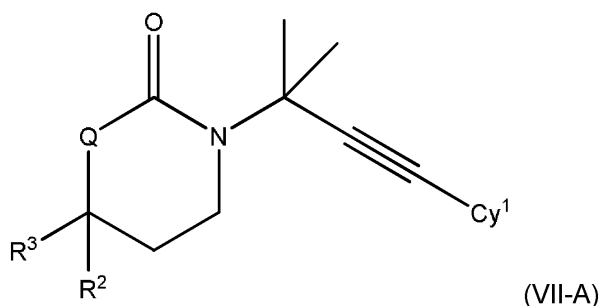
【0235】

構造式 (VII) の化合物についての他のより具体的な実施態様において、Q は、O、 $CH_2$  又は NH であり、そして構造式 (VII) 中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式 (I) について上記に記載されたとおりである。

【0236】

第二十一の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式 (VII-A) :

【化24】



により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0237】

構造式 (VII-A) 中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式 (VII) について上記に記載されたとおりである。

【0238】

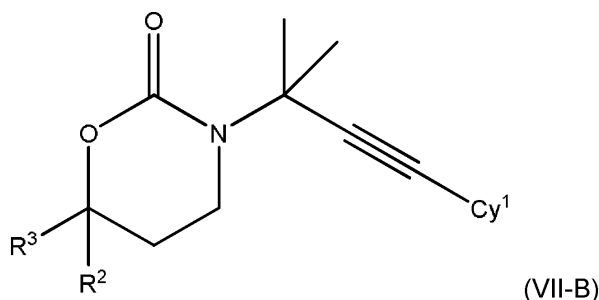
構造式 (VII-A) の化合物のより具体的な実施態様において、Q は、O、 $CH_2$  又は NH であり、 $Cy^1$  は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジニル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキソジヒドロプリニル、オキソジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニ

ル、オキシジヒドロピロリル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1,2-チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして構造式(VII-A)中の変数の残りに  
 についての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

【0239】

第二十二の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、構造式(VII-B)：

【化25】



10

により表されるか、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーである。

【0240】

20

構造式(VII-B)中の変数についての意義及び具体的な意義は、構造式(VII-A)について上記に記載されたとおりである。

【0241】

構造式(VII-B)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Cy<sup>1</sup>は、場合により置換されているフェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキシジヒドロピリジニル、オキシジヒドロピリダジニル、オキシジヒドロピリミジニル、オキシジヒドロピラジニル、オキシインドリニル、オキシジヒドロキノリニル、オキシジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、オキセタニル、インダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、テトラゾロピリジニル、テトラゾロピリダジニル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾロピリダジニル、オキシジヒドロプリニル、オキシジヒドロベンゾイミダゾリル、ピペラジニル、オキシジヒドロピロリル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1,2-チアジニル、シクロヘキシル又はシクロプロピル基であり、そして構造式(VII-B)中の変数の残りにについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

30

【0242】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)（及びその下のより具体的な実施態様）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、R<sup>3</sup>は、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)アルケニル、ヒドロキシ(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、シアノ(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、ジヒドロキシ(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、-H<sub>2</sub>NCO(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)アルコキシ(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>O(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>NH(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、オキソ(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、MeC(=O)NH(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、MeSO<sub>2</sub>NH(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル又はMeSO<sub>2</sub>NH(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルであり、そしてそれぞれの構造式(I)、

40

50

(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)中の変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)について上記に記載されたとおりである。

#### 【0243】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)（及びその下のより具体的な実施態様）の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、 $R^3$ は、各々場合により、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 $H_2N-$ 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 $HO_2C-$ 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ 、オキソ、シアノ、 $HO_2C-$ 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2CH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NCH_2CH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH-$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=NC(=O)N)NH-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、 $MeS(=O)_2NHC(=O)-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 $FCH_2CH_2NH$ 、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 $H_2NCO_2-$ 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 $Me_2N-$ 及び $MeCONMe$ より独立して選択される2個までの基で置換されている、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であり、そしてそれぞれの構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)中の変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)について上記に記載されたとおりである。

#### 【0244】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)（及びその下のより具体的な実施態様）の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、 $R^2$ は、場合により置換されている( $C_1-C_6$ )アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり；各々、場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、( $C_1-C_6$ )アルキル、( $C_2-C_6$ )アルケニル、( $C_2-C_6$ )アルキニル、( $C_1-C_6$ )アルコキシ、( $C_3-C_6$ )シクロアルキル、( $C_3-C_6$ )シクロアルコキシ、ヒドロキシ( $C_1-C_6$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_3-C_6$ )シクロアルキル、ヒドロキシ( $C_2-C_6$ )アルケニル、ヒドロキシ( $C_1-C_6$ )アルコキシ、( $C_4-C_7$ )シクロアルキルアルキル、( $C_4-C_7$ )シクロアルキルアルコキシ、( $C_3-C_6$ )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( $C_2-C_6$ )アルケニル、ハロ( $C_3-C_6$ )シクロアルキル、ハロ( $C$

10

20

30

40

50

$4 - C_7$ ) シクロアルキルアルキル、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 ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 - C_6$ ) アルコキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキル、( $C_1 - C_6$ ) アルキルチオ及び ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキルチオより独立して選択される4個までの基で置換されており；Eは、結合又は $CH_2$ であり； $R^3$ は、各々場合により、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 $H_2N-$ 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 $HO_2C-$ 、( $HO$ ) $_2P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ 、オキソ、シアノ、 $HO_2C-$ 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NC(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH-$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)NC(=O)NH-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、 $MeS(=O)_2NHC(=O)-$ 、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、スピロシクロプロピル、 $FCH_2CH_2NH-$ 、1-ピロリジニル、3-フルオロ-1-ピロリジニル、3-オキソ-1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、1,1-ジオキソ-2-イソチアゾリジニル、2-オキソ-1-ピロリジニル、 $H_2NCONH-$ 、 $H_2NCO_2-$ 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 $Me_2N-$ 及び $MeCONMe$ より独立して選択される2個までの基で置換されている、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であり、そしてそれぞれの構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)中の変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)について上記に記載されたとおりである。

#### 【0245】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)（及びその下のより具体的な実施態様）の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、 $R^2$ は、場合により置換されている( $C_1 - C_6$ )アルキル、アリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル基であり；各々場合により、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_2 - C_6$ )アルケニル、( $C_2 - C_6$ )アルキニル、( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、( $C_3 - C_6$ )シクロアルキル、( $C_3 - C_6$ )シクロアルコキシ、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、ヒドロキシ( $C_3 - C_6$ )シクロアルキル、ヒドロキシ( $C_2 - C_6$ )アルケニル、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ )アルコキシ、( $C_4 - C_7$ )シクロアルキルアルキル、( $C_4 - C_7$ )シクロアルキルアルコキシ、( $C_3 - C_6$ )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( $C_2 - C_6$ )アルケニル、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、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( $C_1 - C_6$ )アルキル、ハロ( $C_1 - C_6$ )アルコキシ( $C_1 - C_6$ )アルキル、( $C_1 - C_6$ )アルキルチオ、( $C_3 - C_6$ )シクロアルキルチオより独立して選択される4個までの基で置換されており；Eは、結合又は $CH_2$ であり； $R^3$ は、各々場合により、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 $H_2N-$ 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 $HO_2$

C -、MeNHC(=O)NH -、オキソ、シアノ、HOCH<sub>2</sub>C(=O)NH -、EtNHC(=O)NH、MeS -、MeSO<sub>2</sub> -、MeSO<sub>2</sub>N(Me) -、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、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より独立して選択される2個までの基で置換されている、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であり、そしてそれぞれの構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)中の変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)について上記に記載されたとおりである。

#### 【0246】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)（及びその下のより具体的な実施態様）の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、R<sup>2</sup>は、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、t - ブチル又はトリフルオロエチルであるか、又はE - R<sup>2</sup>は、シクロプロピルメチルであり、そしてR<sup>2</sup>又はE - R<sup>2</sup>により表される基は、場合により、(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、シアノ及びニトロより独立して選択される1 ~ 3個の基で置換されており；R<sup>3</sup>は、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 -、MeNHC(=O)NH -、オキソ、シアノ、HOCH<sub>2</sub>C(=O)NH -、EtNHC(=O)NH、MeS -、MeSO<sub>2</sub> -、MeSO<sub>2</sub>N(Me) -、2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、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より独立して選択される2個までの基で置換されている、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であり；Cy<sup>1</sup>により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t - ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されており；そしてCy<sup>2</sup>により表される基は、場合により、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチル - カルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニル - アミノメチル、テトラゾリル、トリフルオロメチル、アセチル、2 - ヒドロキシエチル、1 - アミノエチル、重水素化メチル、t - ブチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、t - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、3 - メトキシ

- 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル、メチルチオより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されており、そしてそれぞれの構造式 (I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A) 又は (VII-B) 中の変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式 (I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A) 又は (VII-B) について上記に記載されたとおりである。

10

# 【 0 2 4 7 】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式 (I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A) 又は (VII-B) (及びその下のより具体的な実施態様) の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、 $R^2$  は、場合により、( $C_1 - C_4$ ) 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、シアノ及びニトロより独立して選択される1 ~ 3個の基で置換されているフェニルであり； $R^3$  は、2 - メチルアリル、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、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り； $Cy^1$  により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、*t* - ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ及びベンジルオキシカルボニルより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されており；そして $Cy^2$  により表される基は、場合により、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチル - カルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2 - メトキシエチル) アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン - 1 - スルホニル、メチルスルホニル - アミノメチル、テトラゾリル、トリフルオロメチル、アセチル、2 - ヒドロキシエチル及び1 - アミノエチル、重水素化メチル、*t* - ブチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル、2 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、3 - メトキシ - 2 - メチルプロピル、1 - イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2, 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、*t* - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル、メチルチオより独立して選択される1 ~ 4個の基で置換されており、そしてそれぞれの構造式 (I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A) 又は (VII-B) 中の変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式 (I)、(II)、(II-A)、(

20

30

40

50

II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)について上記に記載されたとおりである。

#### 【0248】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)(及びその下のより具体的な実施態様)の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、 $R^2$ は、フェニル又はフルオロフェニルであり； $R^3$ は、2-メチルアリル、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 $Cy^1$ 及び $Cy^2$ により表される基(すなわち、構造式(III)、(III-A)、(III-B)、(V)、(V-A)及び(V-B)についてのオキシジヒドロピリジル基)は、存在する場合、各々独立して、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、 $CF_3$ 又はオキソで置換されており、そしてそれぞれの構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)中の変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)について上記に記載されたとおりである。

#### 【0249】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(III)、(III-A)、(III-B)、(V)、(V-A)又は(V-B)(及びその下のより具体的な実施態様)の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、 $R^2$ は、フェニル又はフルオロフェニルであり； $R^3$ は、2-メチルアリル、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 $Cy^1$ により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメタン、 $CF_3$ 又はオキソで置換されており； $m$ は、0、1又は2であり； $G$ は、( $C_1-C_6$ )アルキル、ハロ( $C_1-C_6$ )アルキル又は( $C_3-C_6$ )シクロアルキルであり；そしてそれぞれの構造式(III)、(III-A)、(III-B)、(V)、(V-A)又は(V-B)における、変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式(III)、(III-A)、(III-B)、(V)、(V-A)又は(V-B)について上記に記載されたとおりである。

#### 【0250】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)(及びその下のより具体的な実施態様)の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、 $R^2$ は、フェニル、フルオロフェニル、イソプロピル、シクロプロピル、 $t$ -ブチル又はトリフルオロエチルであるか、又は $E-R^2$ は、シクロプロピルメチルであり、そして $R^2$ 又は $E-R^2$ により表される基は、場合により、( $C_1-C_4$ )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、シアノ及びニトロより独立して選択される1~3個の基で置換されており； $R^3$ は、各々場合により、メチル、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 $H_2N-$ 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 $HO_2C-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、オキソ、シアノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH-$ 、



MeS-、MeSO<sub>2</sub>-、MeSO<sub>2</sub>N(Me)-、2-オキソ-1-ピロリジニル、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より独立して選択される2個までの基で置換されている、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であり；Cy<sup>1</sup>により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t-ブトキシカルボニル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニル-アミノメチル、テトラゾリル、アセチル、1-アミノエチル、重水素化メチル、t-ブチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メトキシ-2-メチルプロピル、3-メトキシ-2-メチルプロピル、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、2,4-ジメチル-1-イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、3-メトキシ-2-メチルプロポキシ、エトキシ、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル、メチルチオより独立して選択される1~4個の基で置換されており、そしてそれぞれの構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)中の変数の残りの残りの意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)について上記に記載されたとおりである。

# 【0251】

本発明のもう一つの実施態様において、構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)（及びその下のより具体的な実施態様）の化合物又はその薬学的に許容される塩、鏡像異性体もしくはジアステレオマーについて、R<sup>2</sup>は、場合により、(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、シアノ及びニトロより独立して選択される1~3個の基で置換されているフェニルであり；R<sup>3</sup>は、2-メチルアリル、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；Cy<sup>1</sup>により表される基は、場合により、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、t-ブトキシカルボニル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、ベンジルオキシカルボニル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ハロ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、アミノメチル、カルバモイル、メチルカル

バモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、アセチル、1-アミノエチル、重水素化メチル、t-ブチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メトキシ-2-メチルプロピル、3-メトキシ-2-メチルプロピル、1-イミダゾリル、2-メチル-1-イミダゾリル、2, 4-ジメチル-1-イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、t-ブチルアミノカルボニル、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、3-メトキシ-2-メチルプロポキシ、エトキシ、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル、メチルチオより独立して選択される1~4個の基で置換されており、そしてそれぞれの構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)又は(VII-B)中の変数の残りについての意義及び特定の又は具体的な意義は、それぞれ構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)について上記に記載されたとおりである。

10

20

## 【0252】

上記記載の構造式(I)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)、(V-B)、(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VII-A)又は(VII-B)中の変数についての好ましい意義は、以下に与えられる：

## 【0253】

Qは、O又は $\text{CH}_2$ であり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、O又は $\text{NR}^5$ であり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、O又はNHであり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、Oであり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、O又は $\text{CH}_2$ であり、Eは、結合であり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、O又は $\text{NR}^5$ であり、Eは、結合であり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、O又はNHであり、Eは、結合であり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、Oであり、Eは、結合であり、そしてnは、1である。あるいは、Eは、結合であり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、O又は $\text{NR}^5$ であり、そしてEは、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、そしてEは、結合である。あるいは、Qは、O又は $\text{CH}_2$ であり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、O又は $\text{NR}^5$ であり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、O又は $\text{CH}_2$ であり、Eは、結合であり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、O又は $\text{NR}^5$ であり、Eは、結合であり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、Eは、結合であり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、Eは、結合であり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Eは、結合であり、nは、1であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、O又は $\text{NR}^5$ であり、Eは、結合であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、Eは、結合であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、Eは、結合であり、そして $\text{A}^1$ は、結合である。あるいは、Qは、O又は $\text{CH}_2$ であり、nは、1であり、そして $\text{A}^2$ は、結合である。あるいは、Qは、O又は $\text{NR}^5$ であり、nは、1であり、そして $\text{A}^2$ は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、nは、1であり、そして $\text{A}^2$ は、結合であ

30

40

50

る。あるいは、Qは、Oであり、nは、1であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はCH<sub>2</sub>であり、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNR<sup>5</sup>であり、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNR<sup>5</sup>であり、Eは、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、Eは、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、Eは、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はCH<sub>2</sub>であり、nは、1であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNR<sup>5</sup>であり、nは、1であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、nは、1であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、nは、1であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はCH<sub>2</sub>であり、Eは、結合であり、nは、1であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNR<sup>5</sup>であり、Eは、結合であり、nは、1であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、Eは、結合であり、nは、1であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、Eは、結合であり、nは、1であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNR<sup>5</sup>であり、Eは、結合であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、O又はNHであり、Eは、結合であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、Eは、結合であり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。あるいは、Qは、Oであり、A<sup>1</sup>は、結合であり、そしてA<sup>2</sup>は、結合である。

#### 【0254】

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、独立して、場合により置換されている(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルである。あるいは、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、独立して、場合により置換されているメチル又はエチル基である。あるいは、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、独立して、場合により置換されているメチルである。あるいは、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、独立して、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>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>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> - 及びR<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> - より独立して選択される4個までの基で置換されている(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)アルキルである。あるいは、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、独立して、メチル又はエチル基である。R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>により表される基は、独立して、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>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>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> - 及びR<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> - より独立して選択される4個までの基で置換されている。あるいは、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、独立して、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>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>NS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> - 及びR<sup>4</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup> - より独立して選択される4個までの基で置換されているメチルである。あるいは、R<sup>1a</sup>は、メチルであり、そしてR<sup>1b</sup>は、エチルである。あるいは、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、エチルである。あるいは、R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それらが結合している炭素と一緒に、場合により置換されている(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアル

キル環を形成する。あるいは、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒に  
 なって、場合により置換されているシクロプロピル又はシクロブチル基を形成する。ある  
 いは、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒になって、場合により置換  
 されているシクロプロピル基を形成する。あるいは、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合  
 している炭素と一緒になって、非置換の ( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル環を形成する。あ  
 るいは、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒になって、非置換のシク  
 ロプロピル又はシクロブチル基を形成する。あるいは、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結  
 合している炭素と一緒になって、非置換のシクロプロピル基を形成する。

#### 【0255】

あるいは、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒になって、場合によ  
 り、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、 $(R^4)_2N-$ 、 $R^4O_2C-$ 、 $R^4S$   
 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$  及び  $R^4S(=O)_2NR^4-$  より  
 独立して選択される4個までの基で置換されている、( $C_3 - C_6$ ) シクロアルキル環を  
 形成する。あるいは、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒になって、  
 場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、 $(R^4)_2N-$ 、 $R^4O_2C-$ 、  
 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$  及び  $R^4S(=O)_2NR^4-$  より独立して選択される4個までの基で置換されている、シクロプロピル又はシクロ  
 ブチル基を形成する。あるいは、 $R^{1a}$  及び  $R^{1b}$  は、それらが結合している炭素と一緒に  
 になって、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 $R^4$ 、 $R^4O-$ 、 $(R^4)_2N-$ 、 $R^4O_2C-$ 、  
 $R^4S$ 、 $R^4S(=O)-$ 、 $R^4S(=O)_2-$ 、 $R^4C(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4-$  及び  $R^4S(=O)_2NR^4-$  より独立して選択される4個までの基で置換されている、シクロプロピル  
 基を形成する。

#### 【0256】

$Cy^1$  は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、単環のシクロアルキ  
 ル又は単環のヘテロシクリル基であり、そして  $Cy^2$  は、場合により置換されているアリ  
 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基である。あるいは、 $Cy^1$   
 は、場合により置換されているアリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 $Cy^1$   
 は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 $Cy^1$  は、場合により置換さ  
 れているアリール又はヘテロアリール基であり、そして  $Cy^2$  は、場合により置換され  
 ているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。ある  
 いは、 $Cy^1$  は、場合により置換されているアリールであり、そして  $Cy^2$  は、場合により置  
 換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル基である。  
 あるいは、 $Cy^1$  は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、単環のシク  
 ロアルキル又は単環のヘテロシクリル基であり、そして  $Cy^2$  は、場合により置換され  
 ているアリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 $Cy^1$  は、場合により置換され  
 ているアリール又はヘテロアリール基であり、そして  $Cy^2$  は、場合により置換されて  
 いるアリール又はヘテロアリール基である。あるいは、 $Cy^1$  は、場合により置換されて  
 いるアリールであり、そして  $Cy^2$  は、場合により置換されているアリール又はヘテロア  
 リール基である。あるいは、 $Cy^1$  は、場合により置換されているアリールであり、そし  
 て  $Cy^2$  は、場合により置換されているアリールである。あるいは、 $Cy^1$  は、場合により  
 置換されているアリール、ヘテロアリール、単環のシクロアルキル又は単環のヘテロシク  
 リル基であり、そして  $Cy^2$  は、Hである。あるいは、 $Cy^1$  は、場合により置換されて  
 いるアリール又はヘテロアリール基であり、そして  $Cy^2$  は、Hである。あるいは、 $Cy^1$   
 は、場合により置換されているアリールであり、そして  $Cy^2$  は、Hである。 $Cy^1$  は、

50

- イミダゾリル、2 - メチル - 1 - イミダゾリル、2 , 4 - ジメチル - 1 - イミダゾリル、エチルアミノカルボニル、シクロプロピルアミノカルボニル、t - ブチルアミノカルボニル、2 - ヒドロキシエトキシ、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ、3 - メトキシ - 2 - メチルプロポキシ、エトキシ、1 , 1 - ジメチル - 2 - ヒドロキシエトキシ、シクロプロピルメトキシ、ジフルオロメトキシ、2 - フルオロエトキシ、シアノ、シクロプロピルメチル、メチルスルフィニル又はメチルチオより独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている。

#### 【0257】

あるいは、Cy<sup>1</sup> は、場合により置換されているフェニル又はトリアゾリル基であり、Cy<sup>2</sup> は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、そして Cy<sup>1</sup> 及び Cy<sup>2</sup> により表される基は、各々独立して、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH<sub>2</sub>、CONHMe、CONMe<sub>2</sub>、CONHc - Pr、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、CF<sub>3</sub> 又はオキソで置換されている。

#### 【0258】

定義

用語「アルキル」は、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状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。

#### 【0259】

「アルキニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素結合が三重結合で置き換えられている、アルキル基である。

#### 【0260】

用語「シクロアルキル」は、単環、二環式又は三環式の、3 ~ 10 個の炭素原子を有する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[2.2.2]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。

#### 【0261】

用語「アリール」は、6 ~ 14 個の炭素原子を有する、炭素環式芳香族基を意味する。例は、フェニル、ナフチル、インダニル又はテトラヒドロナフタレンを含む。置換されているアリール基は、1 ~ 4 個の置換基を有する。特に断りのない限り、典型的な置換基は、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。用語「アリール」は、用語「アリール環」「炭素環式芳香族環」「アリール基」及び「炭素環式芳香族基」と区別せずに使用することができる。

#### 【0262】

用語「ヘテロアリール」は、N、O 及び S より選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する、5 ~ 12 員のヘテロ芳香族基を意味する。ヘテロアリールは、単環式であっても、又は例えば、アリール、単環のヘテロアリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキル基と縮合した、二環式であってもよい。例は、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 - イミダゾリルを含む。置換されているヘテロアリールは、1 ~ 4 個の置換基を有する。特に

10

20

30

40

50

断りのない限り、典型的な置換基は、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、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、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を含むか、又はオキシによってN - オキシドを形成する。用語「ヘテロアリール」、「ヘテロ芳香族」、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、「ヘテロ芳香族環」及び「ヘテロ芳香族基」は、区別せずに使用される。

#### 【0263】

用語「ヘテロシクリル」は、N、O及びSより独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、4、5、6及び7員の、飽和又は部分的に不飽和の複素環を意味する。典型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エン、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、ヘキサヒドロ - 1, 2, 6 - チアジアジン 1, 1 - ジオキシド、テトラヒドロ - 1, 2, 5 - チアジアゾール 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。置換されているヘテロシクリルは、1～4個の置換基を有する。特に断りのない限り、典型的な置換基は、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン及びオキシを含む。

#### 【0264】

用語「スピロシクロアルキル」は、他のアルキル又はシクロアルキル基と一つの環炭素を共有している、シクロアルキル基を意味する。

#### 【0265】

本明細書で使用される用語「対象」及び「患者」は、区別せずに使用することができ、処置を必要とする哺乳類、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。通常は、対象は処置を必要とするヒトである。

#### 【0266】

用語「化合物」はまた、一つ以上の位置を重水素で標識したものを含む。「位置を重水素で標識した」とは、その位置での重水素の量が、天然に存在する量よりも大きいことを意味する。ある例において、「化合物」中の各々の位置の重水素は、天然の存在度である。

#### 【0267】

ある開示された化合物は、様々な立体異性体の形態で存在することができる。立体異性体は、その空間的な配置のみが異なる化合物である。鏡像異性体は、通常、それらがキラル中心として作用する非対称的に置換された炭素原子を含むために、その鏡像が重ね合わせることができない立体異性体の組である。「鏡像異性体」は、互いに鏡像であり、かつ重ね合わせることができない、分子の組の一つを意味する。ジアステレオマーは、通常、それが2個以上の非対称的に置換された炭素原子を含有するために、鏡像としては関連しない立体異性体である。構造式中の印「\*」は、キラル炭素中心の存在を表す。「R」及

10

20

30

40

50

び「S」は、一つ以上のキラル炭素原子まわりの置換基の立体配置を表す。したがって、「R<sup>\*</sup>」及び「S<sup>\*</sup>」は、一つ以上のキラル炭素原子まわりの置換基の相対的な立体配置を指す。

【0268】

「ラセミ体」又は「ラセミ混合物」は、2つの鏡像異性体の等モル量の化合物を意味し、そのような混合物は光学活性を有さない；すなわち、偏光面を回転させない。

【0269】

「幾何異性体」は、炭素 - 炭素二重結合、シクロアルキル環又は架橋二環式の系に関連して、置換基原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素 - 炭素二重結合の各々の側の原子（H以外）は、E（置換基が、炭素 - 炭素二重結合の反対の位置にある）又はZ（置換基が、同じ側に配向されている）の立体配置であることができる。

10

【0270】

「R」、「S」、「S<sup>\*</sup>」、「R<sup>\*</sup>」、「E」、「Z」、「cis」及び「trans」は、核となる分子に関連した立体配置を指す。

【0271】

本発明の化合物は、異性体特異的な合成又は異性体混合物から光学分割するかのいずれかで、個別の異性体として調製することができる。慣用の分割手法は、光学的に活性な酸を用いて異性体対の各々の異性体の遊離塩基の塩を形成すること（続いて分別結晶化及び遊離塩基の再生）、光学的に活性なアミンを用いて異性体対の各々の異性体の酸形態の塩を形成すること（続いて分別結晶化及び遊離酸の再生）、光学的に純粋な酸、アミン又はアルコールを用いて異性体対の各々の異性体のエステル又はアミドを形成すること（続いてクロマトグラフィー分離及びキラル補助剤の除去）、又は出発物質又は最終生成物のいずれかの異性体混合物を様々な公知のクロマトグラフィー法を用いて光学分割することを含む。

20

【0272】

開示された化合物の立体化学が命名されるか又は構造により描かれるとき、命名された又は描かれた立体異性体は、他の立体異性体と比べて少なくとも重量で60%、70%、80%、90%、99%又は99.9%の純度、すなわち、立体化学的に純粋である。「立体化学的な純度」は、全ての他の立体異性体を合わせた重量で除した立体異性体の重量である。単一の鏡像異性体が命名されるか又は構造により描かれるとき、描かれた又は命名された鏡像異性体は、重量で少なくとも60%、70%、80%、90%、99%又は99.9%で光学的に純粋である。重量%の光学純度は、鏡像異性体の重量を、鏡像異性体とその光学異性体の重量を合わせた重量で除した比である。

30

【0273】

開示された化合物が、その立体化学を指さずに命名されるか又は構造により描かれ、かつ少なくとも一つのキラル中心を有するとき、該名称又は構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の一つの鏡像異性体、化合物のラセミ混合物及び一つの鏡像異性体をその対応する光学異性体に対して富化させた混合物を包含することが理解される。

【0274】

開示された化合物が、その立体化学を指さずに命名されるか又は構造により描かれ、かつ少なくとも2つのキラル中心を有するとき、該名称又は構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマー対、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、一つのジアステレオマーが他のジアステレオマーに比べて富化されたジアステレオマーの混合物及び一つのジアステレオマー対が他のジアステレオマー対に比べて富化されたジアステレオマー対の混合物を包含することが理解される。

40

【0275】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で存在することができる。医薬に用いるために、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。薬学的に許容される塩の形態は、薬学的に許容される酸性 / アニオン性又は塩基性 / カチオン性の

50



塩を含む。

【0276】

薬学的に許容される塩基性／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 - リジン、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。

【0277】

薬学的に許容される酸性／アニオン性の塩は、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、プロミド、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、クロリド、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、グリセプテート (glyceptate)、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 (glycollylarsanilate)、ヘキシルレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨーダイド、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、メシル酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩 (mucate)、ナブシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／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、塩基性酢酸塩、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、トシル酸塩及びトリエチオダイド塩を含む。

10

【0278】

以下の略語は、下記に示された意味を有する：

20

【0279】

【表 1】

略語	意味	
A%	面積パーセンテージ	
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	20
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
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	
DPTBS	ジフェニル- <i>t</i> -ブチルシリル	30
dr	ジアステレオマー比	
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	40
h, hr	時間	
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
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 $\text{LiAlH}_4$	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-クロロ過安息香酸	
Me	メチル	
MsCl	メタンスルホニルクロリド	10
Min	分	
MS	質量スペクトル	
MTBE	メチル t-ブチルエーテル	
NaH	水素化ナトリウム	
$\text{NaHCO}_3$	重炭酸ナトリウム	
$\text{NaN}_3$	アジ化ナトリウム	20
NaOH	水酸化ナトリウム	
$\text{Na}_2\text{SO}_4$	硫酸ナトリウム	
NMM	N-メチルモルホリン	
NMP	N-メチルピロリジノン	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	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	30
rt	室温	
Satd	飽和	
$\text{SOCl}_2$	塩化チオニル	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
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	40
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	

TBDPSCI	t-ブチルジフェニルシリルクロリド	
TEA	トリエチルアミン又はE t <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	10
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	20

## 【0280】

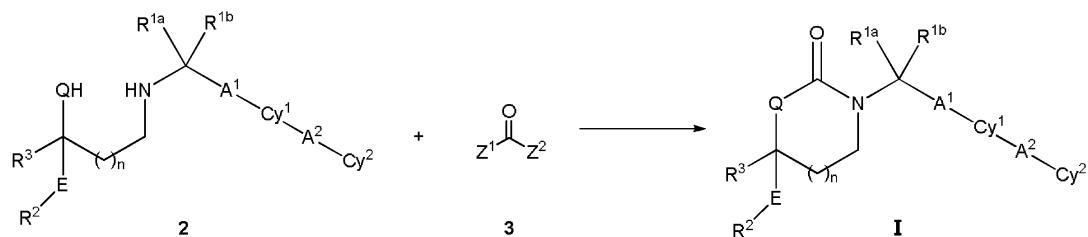
## 合成法の一般的な記載

式(I)の化合物は、いくつかの工程により調製することができる。以下の詳解において、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、Cy<sup>1</sup>、Cy<sup>2</sup>、Q、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、E、Q及びnは、特に明記しない限り、上述した意味を有する。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む場合、その中間体の保護型を利用するのが有利であろう。保護基の選択、導入及びその後の除去のための方法は、当業者に周知である(T.W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999)。このような保護基操作は、以下の詳解では前提とされているが、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ある試薬を過剰量で使う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、一般に僅かな過剰量～相当な過剰量(1.05～5当量)で使用される。

## 【0281】

第一の工程において、式(I)の化合物(ここでQ=O又はNR<sup>5</sup>である)は、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、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、-10～120℃で、式2のアミノアルコール(Q=O)又はジアミン(Q=NR<sup>5</sup>)中間体と、式3の試薬(ここでZ<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、クロリド、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)との反応により調製することができる：

## 【化 2 6】

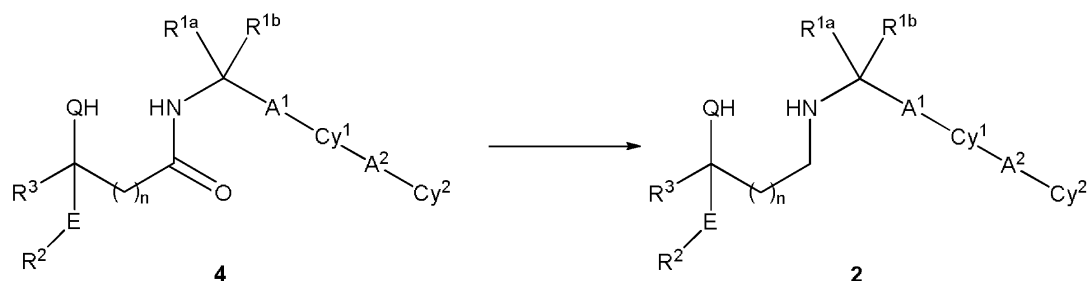


試薬 3 のある例は、それらが市販されているために特に便利である。例えば  $Z^1$  及び  $Z^2$  が共にクロリドのとき、3 は、ホスゲンである。 $Z^1$  及び  $Z^2$  が共に 1 - イミダゾリルのとき、3 は、カルボニルジイミダゾールである。 $Z^1$  がクロリドであり、 $Z^2$  が p - ニトロフェノキシドのとき、3 は、クロロギ酸 p - ニトロフェニルである。 $Z^1$  及び  $Z^2$  が共に  $OC(=O)Cl$  のとき、3 は、トリホスゲンであり、そしてモル当量のわずか 3 分の 1 を使用することができる。

## 【 0 2 8 2】

式 2 の中間体は、 $BH_3 \cdot THF$  溶液、 $BH_3 \cdot Me_2S$  又は  $LiAlH_4$  のようなヒドリド試薬を用いて、 $THF$  又は  $DME$  のようなエーテルの不活性溶媒中、 $20 \sim 100^\circ C$  で、1 時間 ~ 48 時間の間の、式 4 のアミドの還元により調製することができる：

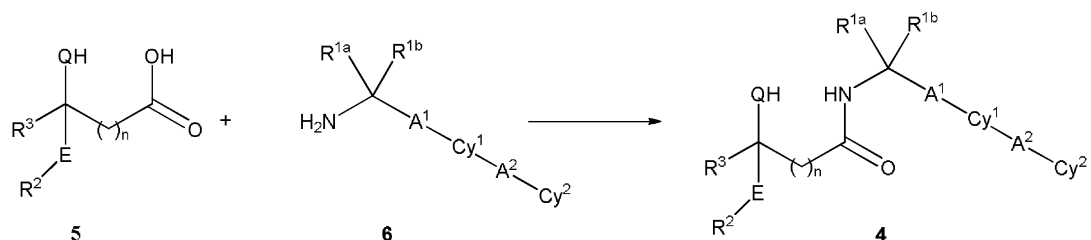
## 【化 2 7】



## 【 0 2 8 3】

式 4 の中間体は、EDC のような標準的なペプチドカップリング試薬を用いて、 $HOBT$  及び  $N,N$  - ジイソプロピルエチルアミンの存在下、 $CH_2Cl_2$  のような不活性溶媒中、 $0 \sim 30^\circ C$  で、1 時間 ~ 24 時間の間の、式 5 の -、- 又は - ヒドロキシ酸 ( $Q = O$ ) 又は式 5 の保護 -、- 又は - アミノ酸 ( $Q = NR^5$ ) と、式 6 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：

## 【化 2 8】



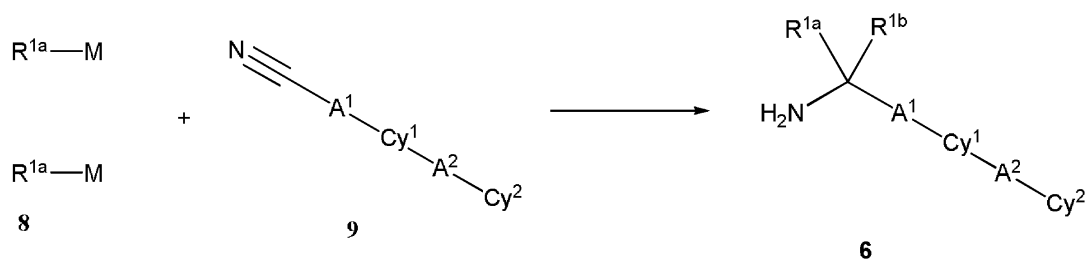
## 【 0 2 8 4】

式 6 のアミンは、式 7 のアルコールと  $HCN$  との Ritter 反応により調製することができる：

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **7** to compound **6**. Compound **7** is a chiral alcohol with substituents  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $HO$ ,  $A^1$ ,  $Cy^1$ ,  $A^2$ , and  $Cy^2$ . Compound **6** is the corresponding amine where the hydroxyl group has been replaced by an amino group ( $H_2N$ ).

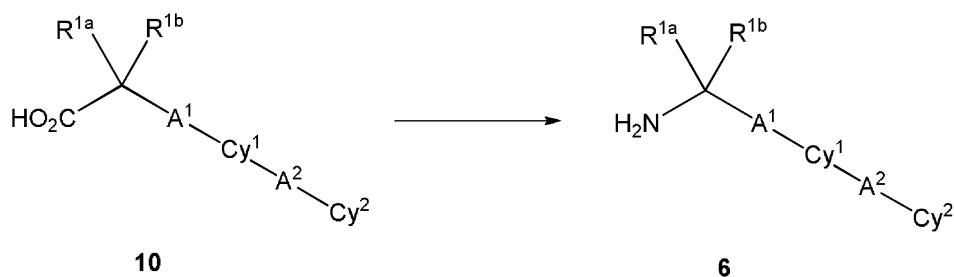
10

【化 3 0】



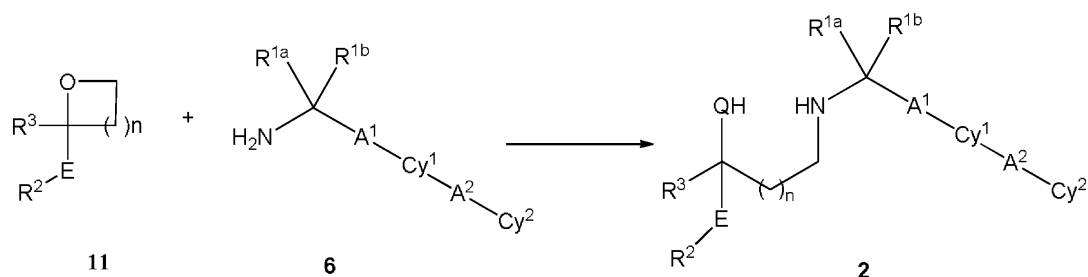
## 20

【化 3 1】



30

【化 3 2】

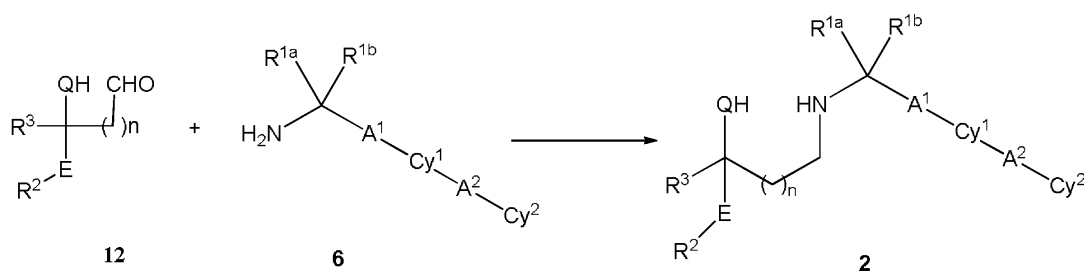


## 40

50

59, Ed. Overman, L. E., Wiley Interscience, 2002に記載されている。

【化 3 3】

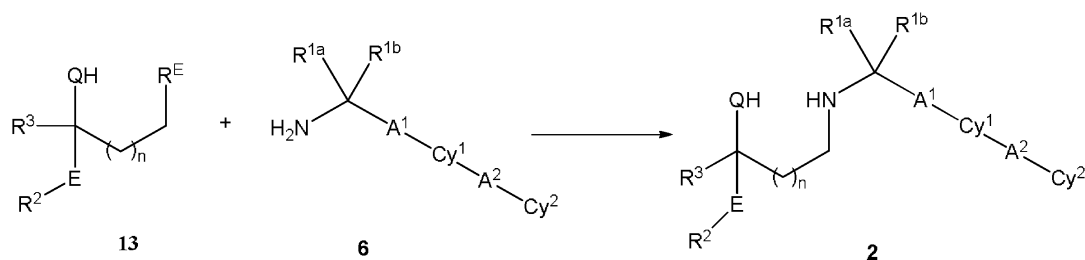


10

【 0 2 8 9 】

式 2 のアミン中間体（ここで  $Q = O$  又は保護された  $NR^5$  である）は、式 13 のハライド又はスルホナート（ここで  $R^E$  は、ハライド又は  $OSO_2R^A$  ( $R^A$  = アルキル、ハロアルキル又はアリールアルキル) である）の、式 6 のアミンとの反応により、調製することができる：

【化 3 4】

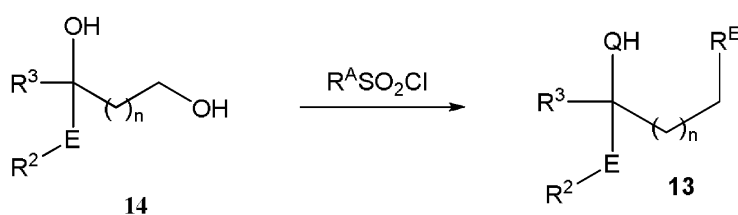


20

【 0 2 9 0 】

式 13 のスルホナート中間体（ここで  $Q = O$  であり、 $R^E = OSO_2R^A$  である）は、式 14 のジオール中間体から、スルホニルクロリド  $R^ASO_2Cl$  を用いて、調製することができる：

【化 3 5】

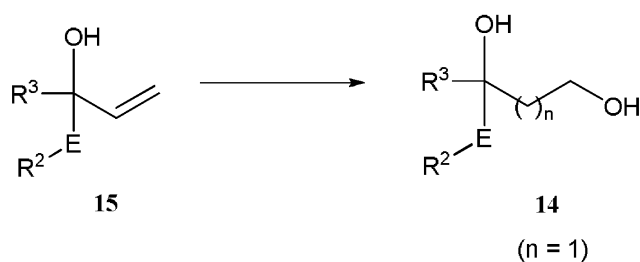


30

【 0 2 9 1 】

式 14 のジオール中間体（ここで  $n = 1$  である）は、式 15 のアリー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：

【化 3 6】



40

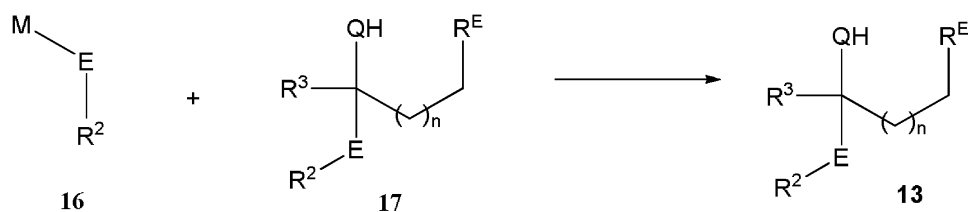
【 0 2 9 2 】

式 14 のジオール中間体（ここで  $n = 0$  である）は、式 15 のアリー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：

50

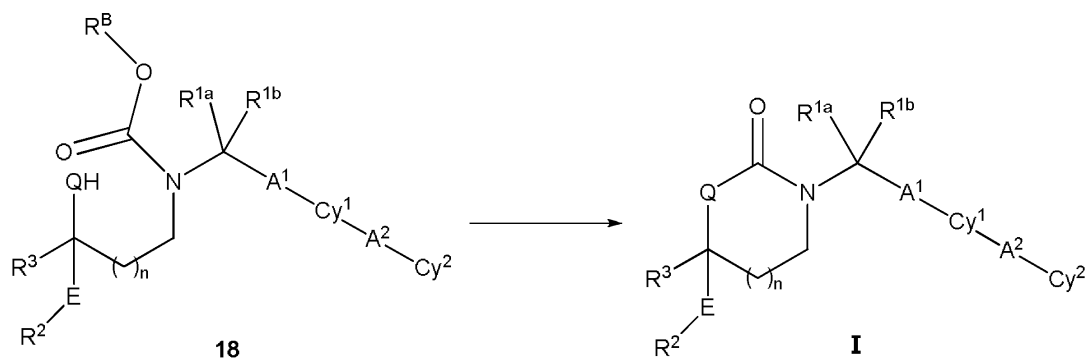
10

【化 3 8】



第二の工程において、式(Ⅰ)の化合物(ここでQ = Oであり、n = 0又は1である)は、式18のヒドロキシカルバマート(ここでR<sup>B</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アルアルキル基である)の、NaHのような強塩基との反応により、調製することができる:

【化 3 9】

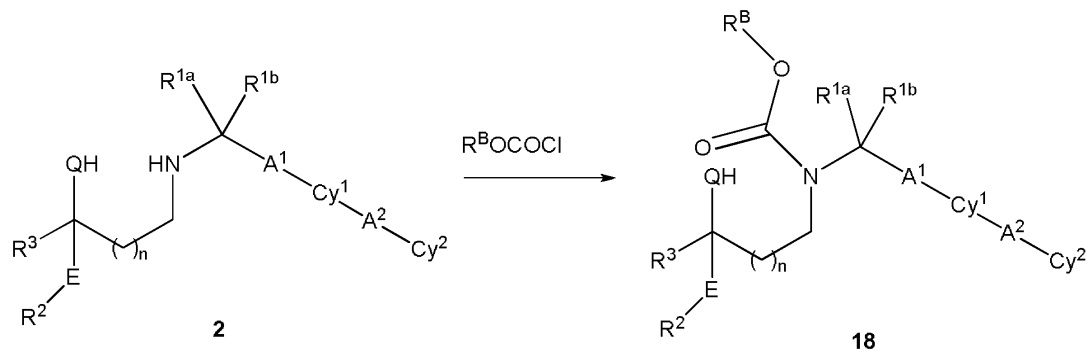


式 18 のヒドロキシカルバマートは、式 2 のアミン（ここで Q = O である）の、式 R<sup>B</sup> O C O C l のクロロホルマートとの、又は R<sup>B</sup> = t - B u のとき、B o c<sub>2</sub> O との反応により、調製することができる。

40



## 【化 4 0】

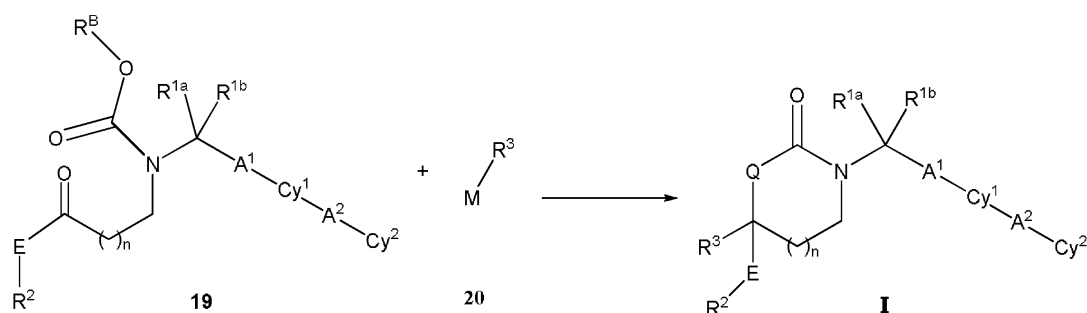


10

## 【 0 2 9 6】

第三の工程において、式 ( I ) の化合物は、式 1 9 のケトカルバマート (ここで  $R^B$  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、式 2 0 の有機金属試薬 (ここで  $M$  には、非限定的に、 $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 $MgI$  又は  $Li$  を挙げられる) との反応により、調製することができる：

## 【化 4 1】



20

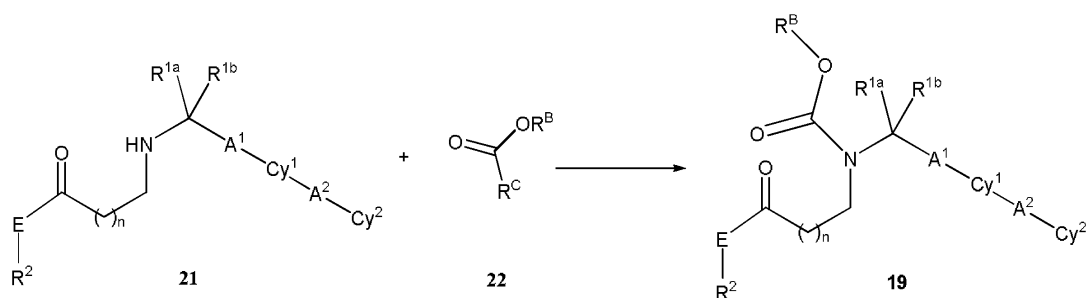
具体的な実施例において、有機金属試薬 2 0 は、アリルマグネシウムブロミド、アリル亜鉛 (II) ブロミド、塩化 (2 - メチルアリル) マグネシウム又は (2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) 亜鉛 (II) ブロミドである。  $M$  が  $MgCl$ 、 $MgBr$  又は  $MgI$  である場合、 $CeCl_3$  を反応混合物に添加することが有利である。

30

## 【 0 2 9 7】

式 1 9 のケトカルバマートは、式 2 1 のアミノケトン、式 2 2 の中間体 (ここで  $R^C$  は、クロリド、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カルボニルのような脱離基である) との反応により、調製することができる：

## 【化 4 2】

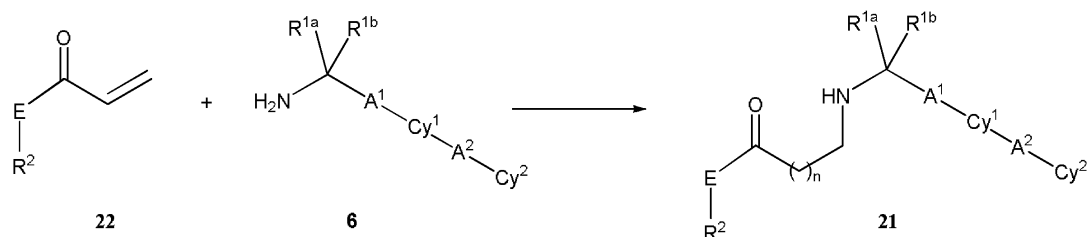


40

## 【 0 2 9 8】

式 2 1 のアミノケトン (ここで  $n = 1$  である) は、式 2 3 の  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンの、式 6 のアミンとの反応により、調製することができる：

## 【化 4 3】

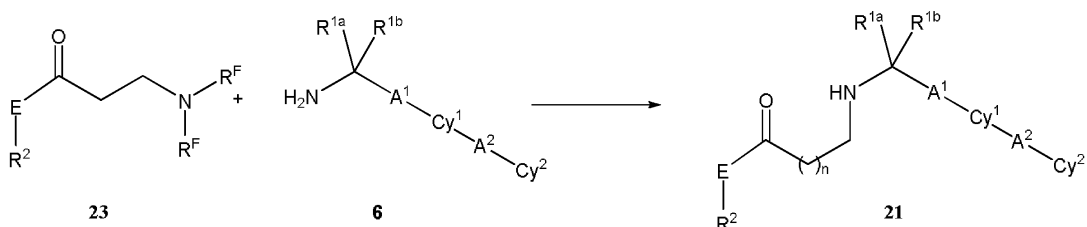


## 【 0 2 9 9】

式 2 1 のアミノケトン (ここで  $n = 1$  である) は、式 2 3 の  $\beta$ -ジアルキルアミノケトン (ここで  $\text{R}^F$  は、低級アルキル、特にメチルである) の、式 6 のアミンとの反応により、調製することができる:

10

## 【化 4 4】



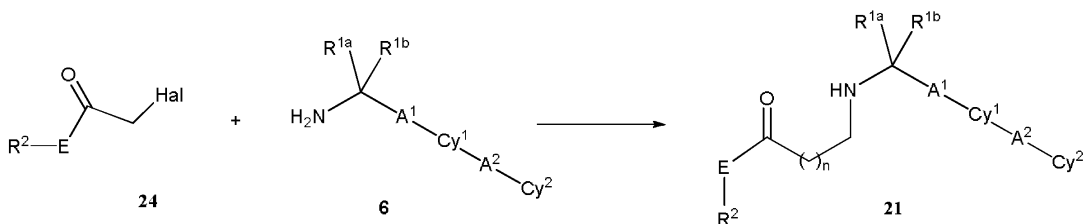
20

式 2 3 の  $\beta$ -ジアルキルアミノケトンは、式 2 2 の  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンと式  $\text{R}^F\text{NH}\text{R}^F$  のジアルキルアミンから、同様に誘導される。

## 【 0 3 0 0】

式 2 1 のアミノケトン (ここで  $n = 0$  である) は、式 2 4 の  $\alpha$ -ハロケトン及び式 6 のアミンから、調製することができる:

## 【化 4 5】

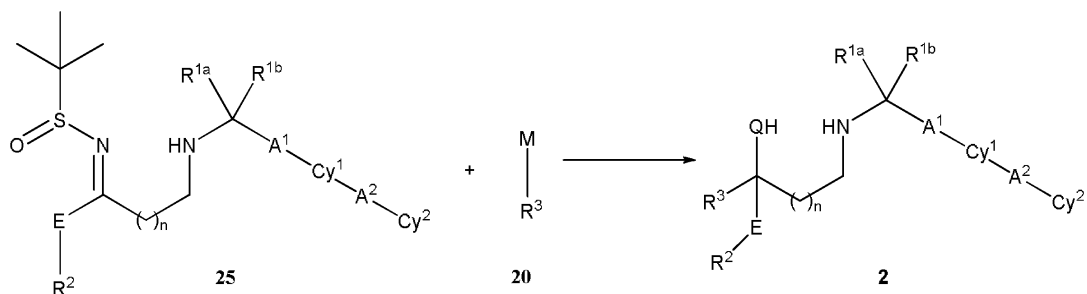


30

## 【 0 3 0 1】

式 2 のジアミン中間体 (ここで  $\text{Q} = \text{NH}$  である) は、式 2 0 の有機金属試薬の、式 2 5 の  $t$ -ブチルスルフィニルイミンへの付加により、調製することができる:

## 【化 4 6】

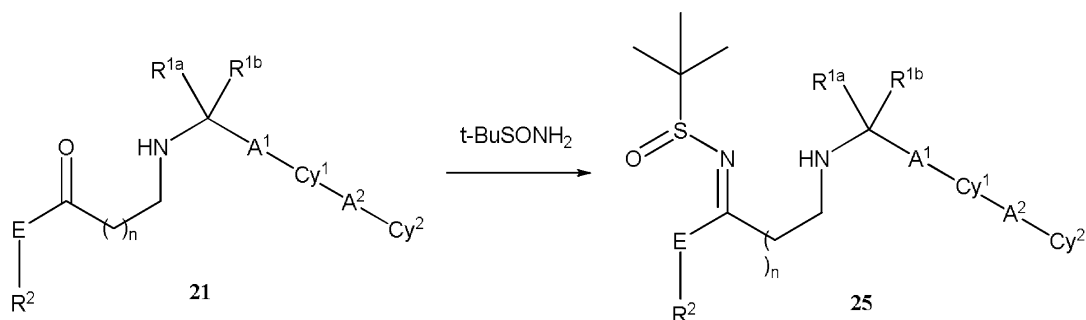


40

## 【 0 3 0 2】

式 2 5 の  $t$ -ブチルスルフィニルイミンは、式 2 1 のアミノケトンから、 $t$ -ブチルスルフィニアミドとの反応により、調製することができる:

## 【化 4 7】

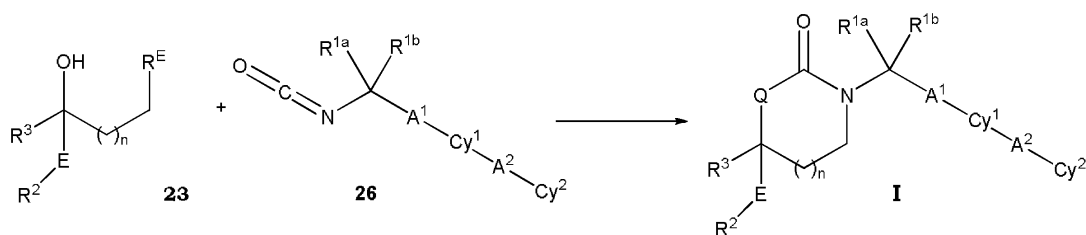


10

## 【 0 3 0 3 】

第四の工程において、式 ( I ) の化合物 (ここで  $Q = O$  である) は、式 2 3 の化合物の、式 2 6 のイソシアナートとの塩基存在下での反応により、調製することができる：

## 【化 4 8】



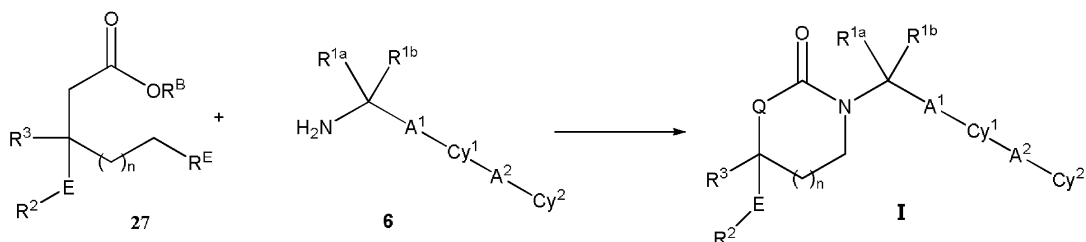
20

式 2 6 のイソシアナートは、式 6 のアミンから、ホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲンを用いての処理により、調製することができる。

## 【 0 3 0 4 】

第五の工程において、式 ( I ) の化合物 (ここで  $Q = CH_2$  である) は、式 2 7 の化合物 (ここで  $R^B$  は、アルキル又はアリールアルキル基、特にメチル又はエチルであり、 $R^E$  は、ハライド又は  $OSO_2R^A$  ( $R^A$  = アルキル、ハロアルキル又はアリールアルキルである) のような脱離基である) 及び式 6 のアミンから、調製することができる：

## 【化 4 9】



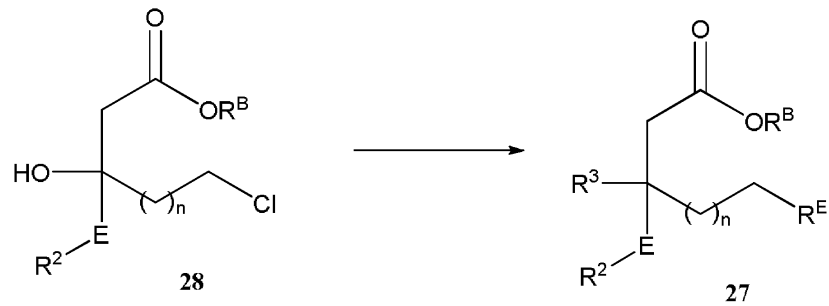
30

## 【 0 3 0 5 】

式 2 7 の中間体 (ここで E は、結合であり、 $R^2$  は、アリール又はヘテロアリール基であり、 $R^E$  は、クロロであり、そして  $R^3$  は、アリルである) は、式 2 8 のアルコールから  $TiCl_4$  存在下でアリルトリメチルシランを用いての処理によって、調製することができる。

40

## 【化50】

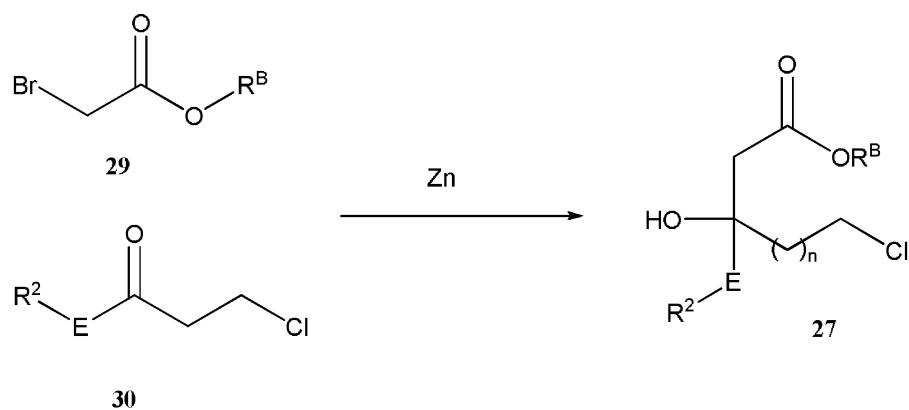


10

## 【0306】

式28のアルコールは、式29のプロモ酢酸アルキルの、式30の $\alpha$ -クロロケトンとのReformatsky反応により、調製することができる。

## 【化51】

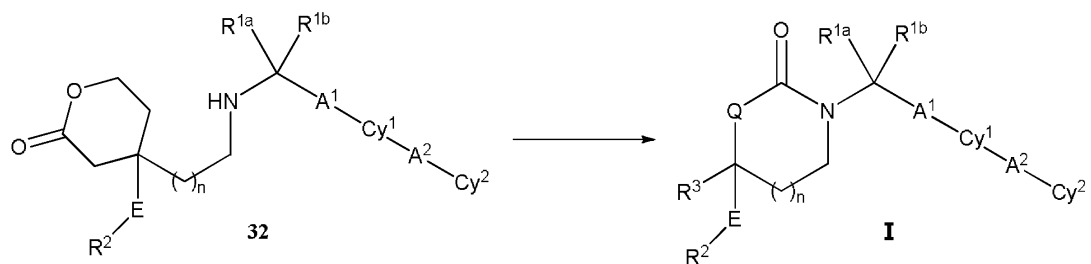


20

## 【0307】

第六の工程において、式(I)の化合物(ここで $Q = \text{CH}_2$ であり、 $R^3$ は $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ である)は、式32のアミノラクトンから、加熱することにより調製することができる。

## 【化52】



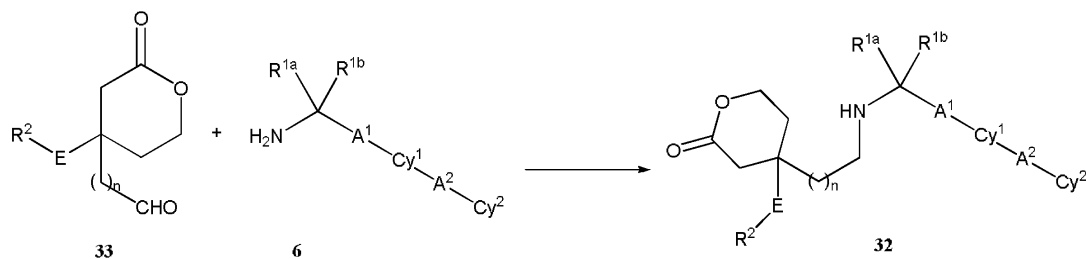
30

## 【0308】

式32のアミノラクトンは、式33のアルデヒドの式6のアミンとの、例えば、 $\text{NaCNBH}_3$ 又は $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ のようなヒドリド還元剤を用いての還元的アミノ化により、調製することができる。

40

## 【化 5 3】

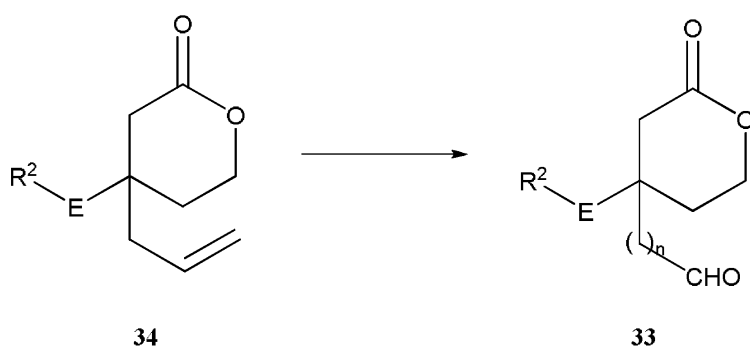


## 【 0 3 0 9 】

10

式 3 3 のアルデヒド（ここで  $n = 1$  である）は、式 3 4 のアリル化合物の、オゾン分解に続いての穏やかな酸化により、調製することができる。式 3 3 のアルデヒド（ここで  $n = 2$  である）は、式 3 4 のアリルラクトンの、ヒドロホウ素化に続いての穏やかな酸化により、調製することができる。

## 【化 5 4】



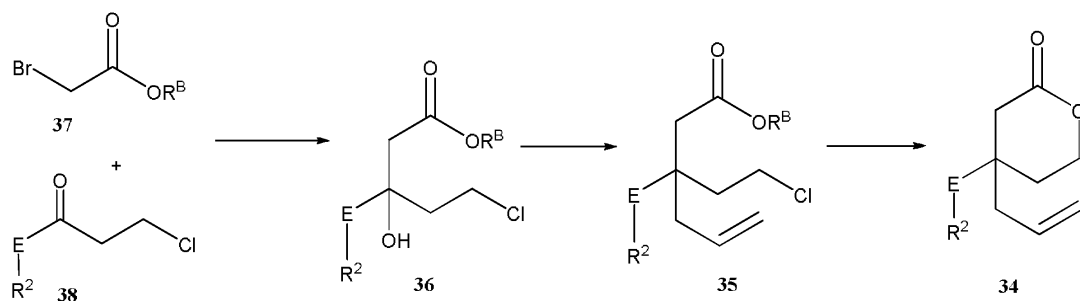
20

## 【 0 3 1 0 】

式 3 4 のアリルラクトンは、式 3 5 のクロロエステルの加熱により、調製することができる。式 3 5 のクロロエステルは、式 3 6 のヒドロキシエステルから、 $\text{TiCl}_4$  存在下でのアリルシランを用いての処理により、同様に調製することができる。式 3 6 のヒドロキシエステルは、式 3 7 の  $\alpha$ -ブromoアセタート及び式 3 8 の  $\alpha$ -クロロケトンのReformatsky反応により、利用可能である。

30

## 【化 5 5】

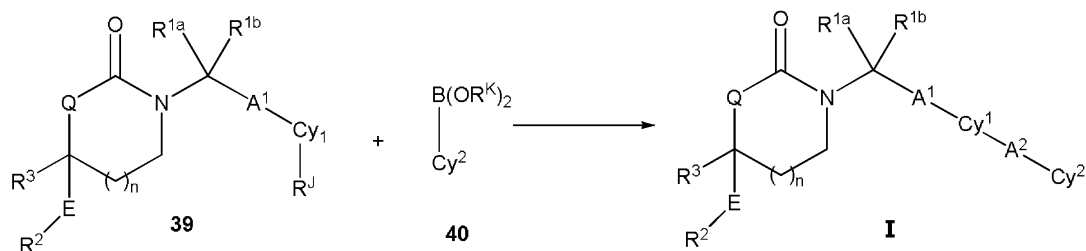


40

## 【 0 3 1 1 】

第七の工程において、式 (I) の化合物（ここで  $A^2$  は、結合であり、 $Cy^1$  及び  $Cy^2$  は共に独立してアリール又はヘテロアリールより選択される）は、パラジウム触媒存在下での、39（ここで  $R^J$  = トリフルオロメタンスルホニルオキシ、クロロ、プロモ又はヨードである）及び40（ここで  $R^K$  は、Hもしくはアルキルであるか、又は  $B(OR^K)_2 = 4, 4, 5, 5$ -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イルである）の鈴木カップリングにより、調製することができる。

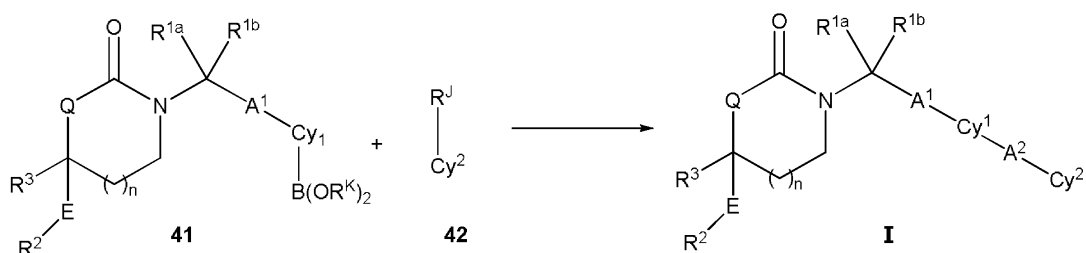
## 【化 5 6】



10

あるいは、式 4 1 のホウ素化合物は、式 4 2 の化合物（ここで  $R^J$  及び  $R^K$  は、真上に定義されたとおりである）と反応させることができる。

## 【化 5 7】



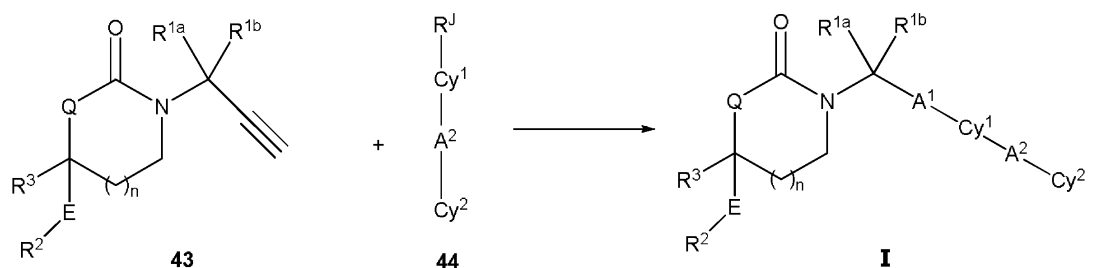
20

式 4 1 のホウ素化合物は、式 3 9 の化合物（ここで  $R^J$  は、臭素又はヨウ素である）から調製することができる。

## 【 0 3 1 2】

第八の工程において、式 (I) の化合物（ここで  $A^1$  は、エチニルである）は、式 4 3 の化合物の、式 4 4 の化合物（ここで  $R^J$  は、上記と同義である）との菌頭カップリングにより、調製することができる：

## 【化 5 8】



30

## 【 0 3 1 3】

第九の工程において、式 (I) の化合物は、他の式 (I) の化合物から調製することができる。例えば：

40

(1)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $\text{-ヒドロキシ(C}_2\text{-C}_6\text{)アルキル}$ である式 (I) の化合物は、Jones試薬を用いて、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $\text{-カルボキシ(C}_1\text{-C}_5\text{)アルキル}$ である式 (I) の化合物へと酸化させることができる。

(2)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $\text{-カルボキシ(C}_1\text{-C}_6\text{)アルキル}$ である式 (I) の化合物を、EDCのような標準的なペプチドカップリング試薬を用いて、アンモニア又は  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)アルキルアミン}$ とカップリングし、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $\text{-H}_2\text{NC(=O)(C}_1\text{-C}_6\text{)アルキル}$ 又は  $\text{-{(C}_1\text{-C}_6\text{)アルキルNH C(=O)}}$   $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)アルキル}$ である、式 (I) の化合物を得ることができる。

(3)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $\text{-ヒドロキシ(C}_1\text{-C}_6\text{)アルキル}$ である式 (I) の化合物を、そのメタンスルホナート又はトリフルオロメタンスルホナートに変換し、

50

アジ化ナトリウムで処理し、還元して、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $-$ アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を得ることができる。

(4)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $-$ アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を、無水酢酸又はアセチルクロリドと反応させ、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、{アセチルアミノ} ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を得ることができる。

(5)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $-$ アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を、メタンスルホニルクロリドと反応させ、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、{メタンスルホニルアミノ} ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を得ることができる。

(6)  $R^{1a}$  又は  $R^{1b}$  が、( $C_2 - C_6$ ) アルケニルである式 (I) の化合物を、ヒドロホウ素化して、 $R^{1a}$  又は  $R^{1b}$  が、ヒドロキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を得る。

10

(7)  $R^3$  が、( $C_2 - C_6$ ) アルケニルである式 (I) の化合物を、ヒドロホウ素化して、 $R^3$  が、ヒドロキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を得る。

(8)  $R^{1a}$  又は  $R^{1b}$  が、( $C_2 - C_6$ ) アルケニルである式 (I) の化合物を、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、 $R^1$  が、ビシナルのジヒドロキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を得ることができる。

(9)  $R^3$  が、( $C_2 - C_6$ ) アルケニルである式 (I) の化合物を、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、 $R^3$  が、ビシナルのジヒドロキシ ( $C_2 - C_6$ ) アルキルである、式 (I) のビシナルのジオール化合物を得ることができる。

20

(10)  $R^{1a}$  又は  $R^{1b}$  が、( $C_2 - C_6$ ) アルケニルである式 (I) の化合物を、オゾン、続いて  $NaBH_4$  と反応させ、 $R^{1a}$  又は  $R^{1b}$  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) の化合物を、オゾン、続いて  $NaBH_4$  と反応させ、 $R^3$  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)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $-$ アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を、( $C_1 - C_6$ ) アルキルイソシアナートと反応させ、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  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。

30

(13)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $-$ アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を、( $C_1 - C_6$ ) アルキルクロロホルマートと反応させ、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  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)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $-$ アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を、クロロスルホニルイソシアナート又はスルファミドと反応させ、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  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。

(15)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、 $-$ アミノ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を、( $C_1 - C_6$ ) アルキルスルファモイルクロリドと反応させ、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  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。

40

(16)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を、クロロスルホニルイソシアナートと反応させ、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  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)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、ヒドロキシ ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式 (I) の化合物を、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、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、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  又は  $R^3$  が、アミノカルボキシ

50

( $C_1 - C_6$ ) 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。

(18)  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 又は $R^3$ が、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ ) アルキルである式(I)の化合物を、 $POCl_3$ と反応させ、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 又は $R^3$ が、( $HO$ )<sub>2</sub> $P(=O)O(C_1 - C_6)$  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)の化合物を、 $PdCl_2$ 及びCuCl存在下で酸素と反応させ、 $R^3$ 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。

(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)の化合物を、 $MeMgX$ (ここでXは、Cl、Br又はIである)と反応させ、 $R^3$ 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)の化合物を、 $MeMgX$ (ここでXは、Cl、Br又はIである)で処理し、 $R^3$ 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)の化合物を、トリフェニルシラン及び様々なコバルト触媒の存在下、 $TsCN$ を用いてヒドロシアン化し、 $R^3$ が、それぞれ $-CH_2CH(CN)Me$ 又は $-CH_2CMe_2CN$ である式(I)の化合物を得ることができる。

(23)  $R^3$ が、 $CH_2C(Me)_2CN$ である式(I)の化合物を、 $PdCl_2$ 存在下、アセトアミドで処理し、 $R^3$ が、 $CH_2CMe_2CONH_2$ である式(I)の化合物を得ることができる。

(24)  $R^3$ が、 $-CH_2C(Me)=CH_2$ である式(I)の化合物を、m - CPBA、続いて水酸化トリエチルホウ素リチウムで処理し、 $R^3$ 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。

#### 【0314】

##### 精製方法

本発明の化合物は、高圧液体クロマトグラフィー (prep HPLC) により精製することができる。特に明記しない限り、prep HPLCは、Gilson 215システムで動かす、0.01% TFAを含有する水/アセトニトリル勾配を用いて溶離するC-18カラムでの分取逆相HPLCを指す。

#### 【0315】

##### 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: 0.01% TFA / 水、B: 0.01% TFA /  $CH_3CN$ ; 流速: 1 mL/min; 勾配:

#### 【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

#### 【0316】

##### 方法2 (10 - 80)



【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
流速	1mL/分		
波長	UV 220 nm		
オーブン温度	50 °C		
MS イオン化法	ESI		

10

## 【 0 3 1 7 】

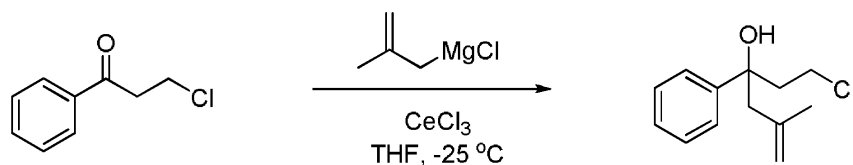
## 調製 1

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

20

## 方法 1

## 【化 5 9】



THF 1500 mL (Karl Fischer 滴定に基づき  $H_2O < 100$  ppm) 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 DIBAL-H 53.0 mL を、窒素下、室温で充填した。次に 3 - クロロ - 2 - メチルプロパン - 1 - エン (160 g、1.77 mol) を、内部温度を 30 以下に保ちながら導入した。得られた溶液を、2 時間室温で攪拌した。溶液を、1.1' - ビピリジン存在下で滴定して、対応する Grignard 試薬 0.8 M を示した。無水  $CeCl_3$  307.0 g (1.25 mol) を含有する乾燥したフラスコに、室温、窒素下で、該 Grignard 試薬 1556.8 mL (0.8 M、1.25 mol) を加えた。得られたスラリーを -10 に冷却し、そして 0.5 時間攪拌した。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、内部温度を 0 以下に保ちながら加えた。混合物を 0.5 時間攪拌した後、1M HCl 水溶液 1200 mL を加え、内部温度を 30 以下に保ちながら、清澄な溶液を得た。相を分割した後、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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、粗製の 1 - クロロ - 5 - メチル - 3 - フェニル - ヘキサ - 5 - エン - 3 - オールを得て、これを THF でチェースして、Karl Fischer 滴定に基づき  $H_2O < 500$  ppm を達成した。粗生成物 (306 g、83 wt%、収率 95%) は、工程 3 で直接用いた。 $^1H$ -NMR 分光法 (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 (dd,  $J=5.6, 10.7$  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 分光法 (125 MHz、 $CDCl_3$ ) 144.3, 141.4, 128.0, 126.6, 124.8, 116.1, 74.2, 5

30

40

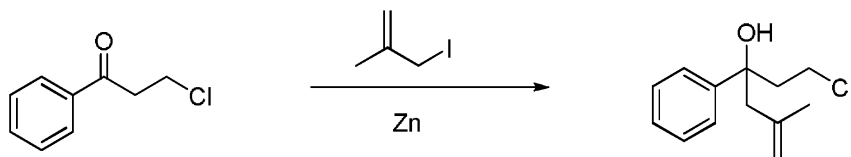
50

1.2, 46.0, 39.9, 23.9。

【0318】

方法2

【化60】



10

THF (50 mL) 中の 3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (16.8 g、0.1 mol) の溶液を、NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 (260 mL) 及び THF (65 mL) の混合物中の、亜鉛粉末 (13 g、0.2 mol) のよく撹拌した懸濁液に加えた。THF (50 mL) 中の 3 - ヨード - 2 - メチルプロパン - 1 - エン (36.4 g、0.2 mol) の溶液を滴下した。反応は穏やかな発熱であり、混合物は自発的に還流を始めた。還流がおさまった後、混合物を 1 時間撹拌した。TLC は、3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オンが完全には反応していないことを示した。THF (30 mL) 中の 3 - ヨード - 2 - メチルプロパン - 1 - エン (18.2 g、0.1 mol) の溶液を加え、そして混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を EtOAc (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、そして濃縮した。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 - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エン - 3 - オール (17 g、収率 76%) を油状物として得た。

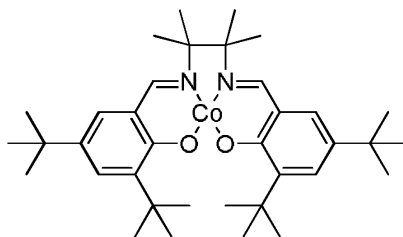
20

【0319】

調製2

コバルト触媒A

【化61】



30

50 mL 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' - テトラメチルエタンジアミン (0.4302 g、0.78 mmol、1.0 当量)、EtOH (17 mL)、及び Co(OAc)<sub>2</sub> (0.1385 g、0.78 mmol、1.0 当量) を入れた。混合物を脱気し、次に窒素下で 3 時間加熱還流し、そして室温に冷ました。沈殿物を濾過し、そして紫色の固体を EtOH (10 mL) で洗浄し、そして高真空下で乾燥させて、コバルト (II) 錯体 0.3533 g (75%) を得た。

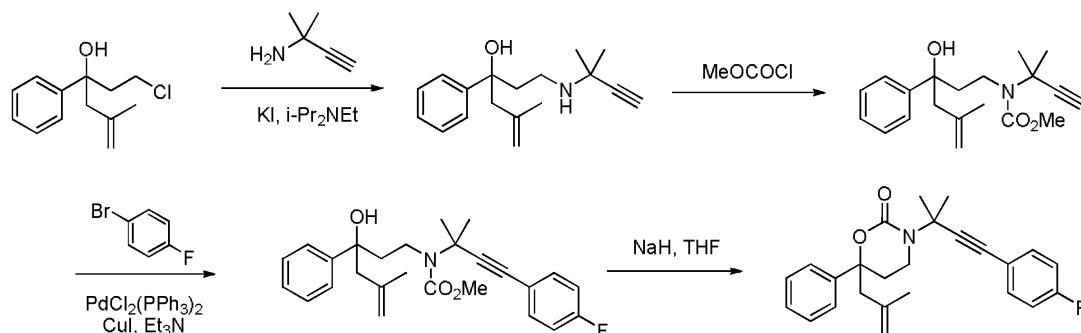
40

【0320】

実施例1

3 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

## 【化 6 2】



10

## 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 ( 5 5 0 mg、2 . 4 5 mmol )、1 , 1 - ジメチルプロパルギルアミン ( 2 0 4 mg、2 . 4 5 mmol )、K I ( 4 4 7 mg、2 . 7 mmol )、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  ( 0 . 5 mL、2 . 7 mmol ) 及び乾燥 DMF ( 3 mL ) の撹拌した混合物を、油浴中、8 0 で 2 4 時間加熱した。混合物を濃縮して褐色の油状物を得て、これを  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0 ~ 1 0 % MeOH の勾配で溶離する、1 2 - g シリカカートリッジでのクロマトグラフィーにより精製して、5 - メチル - 1 - ( 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イルアミノ ) - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エン - 3 - オール ( 2 8 3 mg、4 2 % ) を褐色の固体として得て、これをさらに精製しないで次の工程に用いた。LC - MS 方法 1  $t_R = 1 . 0 8$  分、 $m/z = 272$ 。

20

## 【 0 3 2 1 】

## 工程 2

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 mL ) 中の 5 - メチル - 1 - ( 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イルアミノ ) - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エン - 3 - オール ( 2 8 3 mg、1 . 0 4 mmol ) の撹拌した溶液を、氷浴中で冷却し、そして  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  ( 0 . 2 mL、1 . 1 mmol )、続いてクロロギ酸メチル ( 0 . 0 8 mL、1 . 0 5 mmol ) を加えた。混合物を 1 時間撹拌し、そして追加の MeOCOCI ( 0 . 0 8 mL、1 . 0 5 mmol ) を加えた。混合物を室温に温まるにまかせて、そして MeOCOCI ( 0 . 2 5 mL、3 . 2 mmol )、続いて DMAP ( 1 結晶片 ) を加えた。混合物を一晩室温で撹拌し、EtOAc ( 9 0 mL ) で希釈し、5 % HCl 水溶液 ( 1 5 mL )、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 1 5 mL ) 及びブライン ( 1 5 mL ) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を除去して、3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル ( 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル ) カルバミン酸メチル ( 9 6 mg、2 8 % ) を、褐色の油状物として得た。LC - MS  $t_R = 1 . 9 6$  分、 $m/z = 352$  (M+23)、312 (M-18)。

30

## 【 0 3 2 2 】

## 工程 3

撹拌子 ( flea stir bar ) を備えたマイクロ波バイアルに、3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル ( 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル ) カルバマート ( 3 7 mg、0 . 1 1 mmol )、1 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼン ( 3 9 mg、0 . 2 2 mmol )、CuI ( 2 mg、0 . 0 1 1 mmol )、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 4 . 7 mg、0 . 0 0 7 mmol ) 及び Et<sub>3</sub>N ( 1 . 5 mL ) を入れた。混合物に N<sub>2</sub> を 5 分間注入し、そしてマイクロ波中、1 0 0 で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、そして残留物を EtOAc ( 9 0 mL ) に再溶解させ、5 % HCl 水溶液 ( 1 5 mL )、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 1 5 mL ) 及びブライン ( 1 5 mL ) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒を除去して、橙色の油状物 ( 4 6 mg ) を得て、これを 2 - g シリカ SPE カートリッジに適用し、ヘキサン中 0、1 0、2 5、5 0 及び 1 0 0 % EtOAc ( 各々 1 5 mL ) で順次溶離して、5 つの画分を得た。画分 2 及び 3 をプールし、そして濃縮して、4 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル ( 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル ) カルバミン酸メチル ( 3 5 mg、7 3 % ) を油状物として

40

50

得た。LC-MS 方法1  $t_R = 2.33$  分、406 (M-18)。

【0323】

工程4

乾燥THF (2 mL) 中の4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル(3-ヒドロキシ-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エニル)カルバミン酸メチル(35 mg、0.03 mmol)の攪拌した溶液に、油中60% NaH (5 mg、0.12 mmol)を加えた。混合物を60℃で3時間加熱し、冷却し、EtOAc (90 mL)で希釈し、水(10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を除去して油状物(18 mg)を得て、これをprep HPLCにより精製して、3-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(17.7 mg、55%)を油状物として得た。LC-MS 方法1  $t_R = 2.22$  分、 $m/z = 392$ ;  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.63 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.25-7.40 (7H)。

10

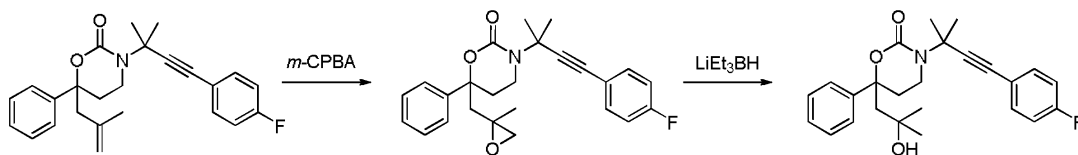
【0324】

実施例2

3-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-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

20

【化63】



工程1

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の3-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサジナン-2-オン(15 mg、0.038 mmol)の攪拌した溶液に、室温で固体のm-CPBA (70%、13 mg、0.05 mmol)を加えた。混合物を一晩室温で攪拌し、EtOAc (100 mL)で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液(10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を除去して、3-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-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(18 mg、定量的収率)を、油状物として得た。LC-MS 方法1  $t_R = 1.98$  分、 $m/z = 408$ 。

30

【0325】

工程2

乾燥THF (2 mL) 中の、粗製の3-(4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-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(18 mg、0.038 mmol)の攪拌した溶液を、氷浴で冷却し、そしてTHF中の1M LiEt<sub>3</sub>BH (0.2 mL、0.2 mmol)を加えた。混合物を氷浴中で3時間攪拌し、そして30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 mL)及び水(5 mL)を加えた。混合物をEtOAc (90 mL)で希釈し、ブライン(10 mL)、30%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液(10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を除去し、油状物(17 mg)を得て、これをprep HPLCにより精製して、3-4-(4-フルオロフェニル)-2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-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(6.9 mg)を油状物として得た。LC-MS 方法1  $t_R = 1.90$  分、 $m/z =$  ;  $^1$

40

50

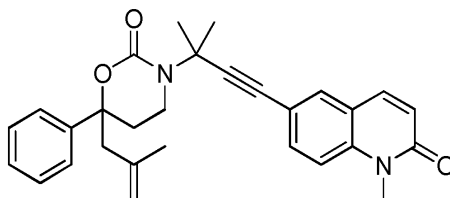
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.06 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.25-7.45 (7H)。

【0326】

#### 実施例 3

3 - (2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 2 - オキシ - 1, 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) プタ - 3 - イン - 2 - イル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【化 6 4】



10

標記化合物を、3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル (2 - メチルプタ - 3 - イン - 2 - イル) カルバミン酸メチル及び 6 - ブロモ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オンから、実施例 1、工程 3 及び 4 に記載されたものと同様の方法に従って調製した。LC-MS 方法 1  $t_R = 1.92$  分、 $m/z = 455$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.64 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 2.26 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.61 (AB quartet, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.25-7.65 (9H)。

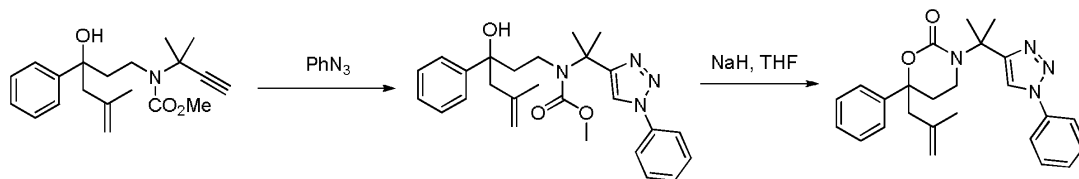
20

【0327】

#### 実施例 4

6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 3 - (2 - (1 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン

【化 6 5】



30

#### 工程 1

H<sub>2</sub>O (1 mL) 及び t-BuOH (1 mL) 中の 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル (2 - メチルプタ - 3 - イン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (26 mg、0.081 mmol) 及びアジドベンゼン (29 mg、0.24 mmol) の攪拌した溶液に、アスコルビン酸 (3.2 mg、0.016 mmol)、続いて CuSO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O (0.5 mg、0.002 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 日間攪拌した。追加のアジドベンゼン (29 mg、0.24 mmol)、アスコルビン酸 (3.2 mg、0.016 mmol) 及び CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (0.5 mg、0.002 mmol) を加えた。混合物を 4 時間室温で攪拌し、そして prep HPLC により精製して、3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル (2 - (1 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) プロパン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (16 mg、44%) を油状物として得た。LC-MS 方法 1  $t_R = 2.00$  分、 $m/z = 449$ 。

40

【0328】

#### 工程 2

乾燥 THF (1 mL) 中の 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル

50

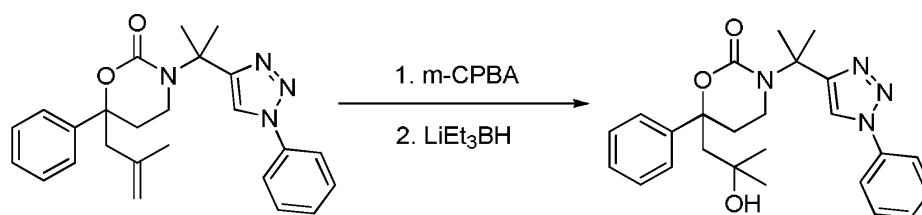
ル(2-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバミン酸メチル(14mg、0.031mmol)の攪拌した溶液に、油中60% NaH(10mg、0.25mmol)を加えた。混合物を、油浴中50℃で1.5時間加熱し、冷却し、5% HCl水溶液(0.5mL)及びMeOH(0.5mL)で希釈し、そしてprep HPLCにより精製して、標記化合物(8.7mg、67%)を油状物として得た。LC-MS 方法1  $t_R = 1.90$ 分、 $m/z = 417$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.58 (s, 3H), 1.76 (s, 6H), 2.25 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.56 (dd, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 7.25-7.80 (11H)。

【0329】

#### 実施例5

6-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-6-フェニル-3-(2-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン

【化66】



#### 工程1

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL)中の6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-3-(2-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン(6mg、0.014mmol)の攪拌した溶液に、固体のm-CPBA(10mg、70%、0.043mmol)を加えた。混合物を一晩室温で攪拌し、EtOAc(80mL)で希釈し、30%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10mL)、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液(10mL)、30%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10mL)、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。溶媒を除去し、粗製の6-(2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)-6-フェニル-3-(2-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン(8.4mg)を得た。LC-MS 方法1  $t_R = 1.65$ 分、 $m/z = 433$ 。

【0330】

#### 工程2

乾燥THF(1mL)中の粗製の6-(2-メチルオキシラン-2-イル)メチル)-6-フェニル-3-(2-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)-1,3-オキサジナン-2-オン(8.4mg、0.018mmol)の攪拌した溶液を、氷浴で冷却し、そしてTHF中の1M  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ (0.1mL、0.1mmol)を加えた。混合物を氷浴中で45分間攪拌した。水(1mL)及び30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ (0.2mL)を加えた。混合物を、0.5時間攪拌し、そして固体の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (~200mg)を加えた。混合物を0.5時間攪拌し、そして10-mL ChemElutカートリッジに適用した。カートリッジをEtOAc(50mL)で溶離し、そして溶離液を濃縮して、残留物を得て、これをprep HPLCにより精製して、標記化合物(2.5mg、2工程をとおして42%)を得た。LC-MS 方法1  $t_R = 1.57$ 分、 $m/z = 435$ 。

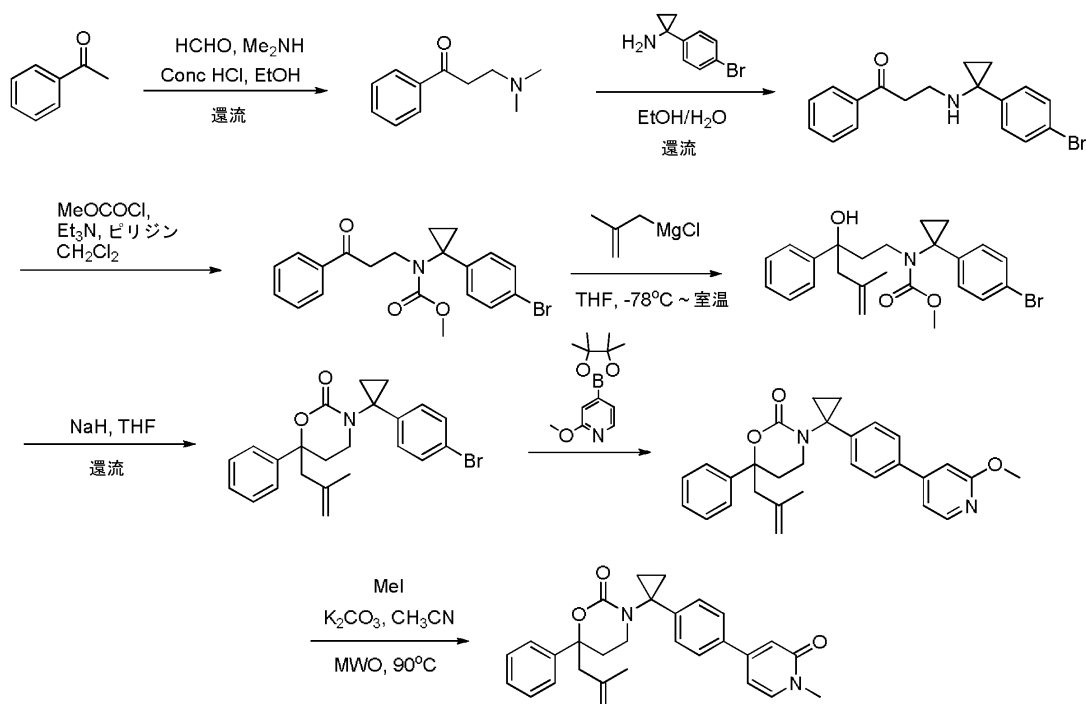
【0331】

#### 実施例6

3-(1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-メチルアリル)-6-フェニル-1,3-オキサ

## ジナン - 2 - オン

## 【化 6 7】



10

20

## 工程 1

EtOH (400 mL) 中のアセトフェノン (30 g、0.25 mol) 及び  $\text{Me}_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$  (0.28 mol) の溶液を、70 で一晩加熱した。得られた混合物を濃縮し、そして残留物を EtOAc で洗浄して、3 - (ジメチルアミノ) - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (17.7 g、40%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (m, 6H), 2.74 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.94 (m, 2H)。

## 【0332】

## 工程 2

1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロパンアミン (150 mg、0.708 mmol) 及び 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (188 mg、1.5 当量) を、1 : 1 エタノール / 水 (16 mL) と混合し、そして一晩加熱還流した。濃縮した後、残留物を EtOAc (3 × 7 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、そして  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0 ~ 10% MeOH の勾配で溶離する、12 - 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、粗生成物 (163 mg) を得て、これを次の工程に用いた。

## 【0333】

## 工程 3

工程 2 からの粗生成物 (163 mg) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) に溶解し、そして 0 に冷却した。トリエチルアミン (99  $\mu\text{L}$ 、1.5 当量)、ピリジン (38  $\mu\text{L}$ 、1 当量)、及びクロロギ酸メチル (300  $\mu\text{L}$ 、8 当量) を混合物に加えた。氷浴を溶けるまで静置し、そして混合物を一晩室温で撹拌した。混合物をエーテル (50 mL) で希釈し、5% HCl 水溶液 (2 × 8 mL)、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液 (7 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、そして  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残留物をヘキサン中 5 ~ 30% EtOAc で溶離する、12 - 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、1 - (4 - プロモフェニル) シクロプロピル (3 - オキシ - 3 - フェニルプロピル) カルバミン酸メチル (127.3 mg、2 工程で収率 45%) を澄明な油状物として得た。

## 【0334】

30

40

50

## 工程 4

乾燥 THF (10 mL) 中の 1 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル (3 - オキシ - 3 - フェニルプロピル) カルバミン酸メチル (127 mg、0.316 mmol) の溶液を、-78 に冷却した。THF 中の塩化 2 - メチルアリルマグネシウムの 0.5 M 溶液 (1.9 mL、3 当量) を加えた。10 分後、反応混合物をゆっくりと室温に温め、そして 1 時間攪拌した。LC - MS は、反応の完了を示した。混合物を、NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、エーテル (40 mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (8 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (7 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残留物をヘキサン中 0 ~ 30% EtOAc 勾配で溶離する、12 - 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、1 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル (3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル) カルバミン酸メチル (58.8 mg、41%) を得た。

【0335】

## 工程 5

乾燥 THF (10 mL) 中の 1 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル (3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル) カルバミン酸メチル (58.8 mg、0.129 mmol) の溶液に、NaH (鉱油中 60%、10 mg、2 当量) を加えた。混合物を 2 時間加熱還流した。LC - MS は、反応の完了を示した。混合物を室温に冷却し、NH<sub>4</sub>Cl 飽和水溶液 (3 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (5 mL)、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液 (5 mL) 及びブライン (4 mL) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残留物をヘキサン中 0 ~ 20% EtOAc 勾配で溶離する、12 - 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 - (1 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (33.4 mg、61%) を得た。

【0336】

## 工程 6

3 - (1 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (33 mg、0.078 mmol)、2 - メトキシピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (27 mg、1.5 当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6 mg、10% mol)、2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (1 mL)、1, 4 - ジオキサン (2.5 mL) を、マイクロ波オーブン用試験管中で混合した。試験管を排気し、窒素ガスを充填し (3 x)、そしてマイクロ波オーブンで 120 分、130 で加熱した。LC - MS は、反応の完了を示した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、水 (4 mL) 及びブライン (3 mL) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、残留物をヘキサン中 10 ~ 50% EtOAc 勾配で溶離する、4 - g シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - (1 - (4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) フェニル) シクロプロピル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (26.5 mg、75%) を澄明な油状物として得た。

【0337】

## 工程 7

3 - (1 - (4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) フェニル) シクロプロピル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (26.5 mg、0.058 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (16 mg、2 当量)、ヨードメタン (250 µL、過剰量) 及びアセトニトリル (3 mL) の混合物を、90 で 1.5 時間、マイクロ波オーブン中で加熱した。LC - MS は、反応の完了を示した。混合物を濾過し、濃縮し、5% HCl 水溶液で酸性化し、そして prep HPLC により精製して、標記化合物 (22 mg、83%) を得た。LC - MS 方法 1 t<sub>R</sub> = 1.68 分、m/z = 455。

【0338】

## 実施例 7

6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - (1 - (4 - (1 - メチル - 2 - オ

10

20

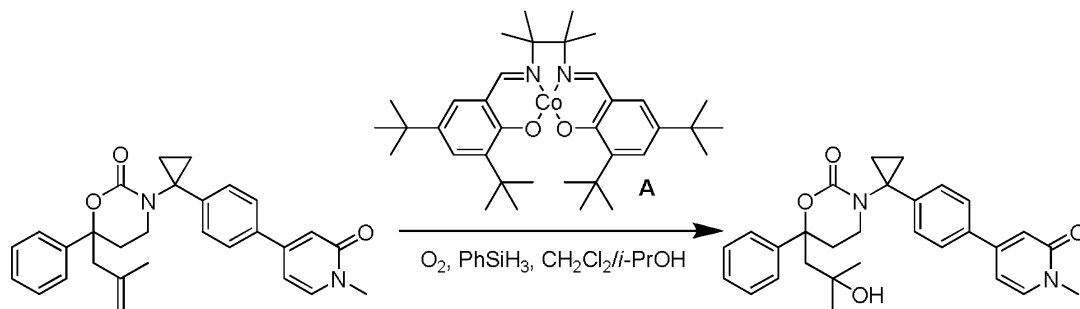
30

40

50



キソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) シクロプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン  
【化 6 8】



10

2 : 1 の 2 - プロパノール /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 . 5 mL ) 中の 3 - ( 1 - ( 4 - ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) シクロプロピル) - 6 - ( 2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン ( 22 mg、0 . 048 mmol ) の溶液に、コバルト触媒 A ( 触媒量、約 1 mg ) を加え、続いてフェニルシラン ( 100  $\mu\text{L}$ 、過剰量 ) を加えた。混合物を、開放空気下で 1 時間激しく撹拌した。LC - MS は、反応の完了を示した。混合物を 3 %  $\text{HCl}$  水溶液でクエンチし、濾過し、そして prep HPLC で精製して、標記化合物 ( 6 . 8 mg、30 % ) を得た。LC - MS 方法 1  $t_R = 1 . 37$  分、 $m/z$  473 ( $M+1$ ) ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 7.69(d, 1H), 7.54(d, 2H), 7.42-7.39(m, 5H), 7.13(d, 2H), 6.74(s, 1H), 6.69(d, 1H), 3.59(s, 3H), 3.25(m, 1H), 2.89(m, 1H), 2.67-2.50(m, 2H), 2.19(s, 2H), 1.36-1.20(m, 3H), 1.25(s, 3H), 1.09(m, 1H), 0.95(s, 3H)。

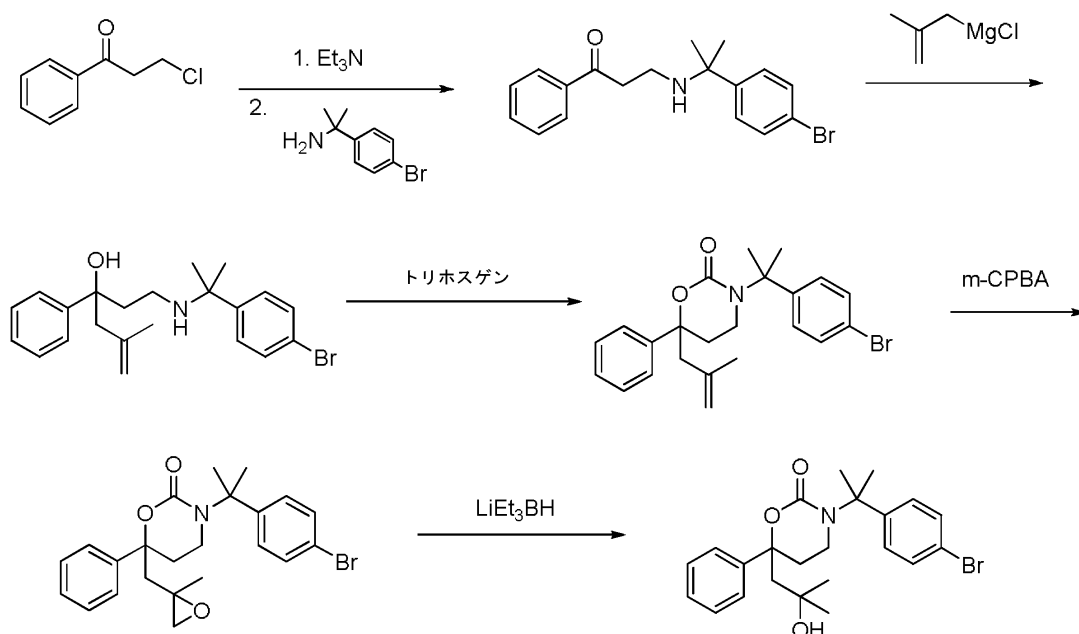
20

【 0 3 3 9 】

実施例 8

3 - ( 2 - ( 4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) - 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

【化 6 9】



30

40

工程 1

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 10 mL ) 中の 3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン ( 212 mg、1 . 26 mmol ) の溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  ( 381 . 7 mg、3 . 77 mmol ) を室温に加えた。

50

添加の後、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応溶液を、次の工程に直接用いた。

【0340】

#### 工程2

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - アミン塩酸塩 (261 mg、1.04 mmol) の溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (290 mg、2.10 mmol) 及び工程 1 で得られた溶液を加えた。混合物を室温で4時間撹拌した。得られた懸濁液を濾過し、そして濾液を減圧下で濃縮して、1 - フェニル - 3 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イルアミノ) プロパン - 1 - オン (300 mg、83%) を得た。

【0341】

#### 工程3

THF (5 mL) 中の 1 - フェニル - 3 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イルアミノ) プロパン - 1 - オン (300 mg、867  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、THF 中の塩化 (2 - メチルアリル) マグネシウム (1 mL、8 mmol) の溶液を -78、窒素下で滴下した。滴下の後、反応混合物を -78 で1時間撹拌した。反応物を  $\text{NH}_4\text{Cl}$  飽和水溶液でクエンチし、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを分取 TLC (石油エーテル : EtOAc = 5 : 1) により精製して、1 - (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イルアミノ) - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エン - 3 - オール (273 mg、78%) を得た。

【0342】

#### 工程4

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) 中の 1 - (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イルアミノ) - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エン - 3 - オール (60 mg、149.3  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、 $\text{Et}_3\text{N}$  (75.5 mg、746.3  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。混合物を窒素下で0 に冷却し、そしてトリホスゲン (44.3 mg、149.3  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。溶液を0 で1時間撹拌した。反応物を水 (15 mL) でクエンチし、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL  $\times$  3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル : EtOAc = 3 : 1)、続いて分取 HPLC により精製して、3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た。 $^1\text{H}$  NMR 7.45-7.26 (m, 7H), 6.78-6.73 (d, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 3H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。

【0343】

#### 工程5

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中の m - CPBA (49.2 mg、285  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (61 mg、142.5  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。溶液を、30 wt % チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL  $\times$  3)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで連続して洗浄した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) - 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 (57 mg、90%) を得た。

【0344】

#### 工程6

THF (10 mL) 中の 3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) - 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 (57 mg、128.4  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、 $\text{LiBEt}_3\text{H}$  (642 mL、642  $\mu\text{mol}$ ) を0、窒素下で滴下した。得られた混合物を10 で2時間撹拌した。反応溶液を0 に冷却した。過酸化水素 (10 mL) を、温度を25 以下に保ちながら滴下した

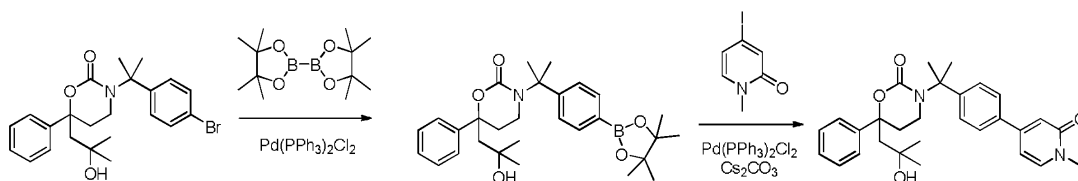
。得られた混合物をMTBE (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) 及び30 wt %チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL × 3) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、3 - (2 - (4 - ブロモフェニル)プロパン - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - エチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た。<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 7.45-7.26 (m, 7H), 6.94-6.92 (d, 2H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); LC - MS 方法2 t<sub>R</sub> = 1.35分、m/z = 448、446。

【0345】

#### 実施例9

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

【化70】



#### 工程1

DMSO (10 mL) 中の3 - (2 - (4 - ブロモフェニル)プロパン - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - エチルプロピル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (154 mg、346 μmol) の溶液に、窒素下でビス(ピナコラト)ジボロン (439 mg、1.73 mmol)、KOAc (340 mg、3.5 mmol) 及びPd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 mg、7 μmol) を加えた。混合物を100 で3時間撹拌した。反応物を水 (20 mL) でクエンチし、そしてEtOAc (10 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL × 3) 及びブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC (1:2 石油エーテル/EtOAc) により精製して、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 3 - (2 - (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)プロパン - 2 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (128 mg、75%) を得た。

【0346】

#### 工程2

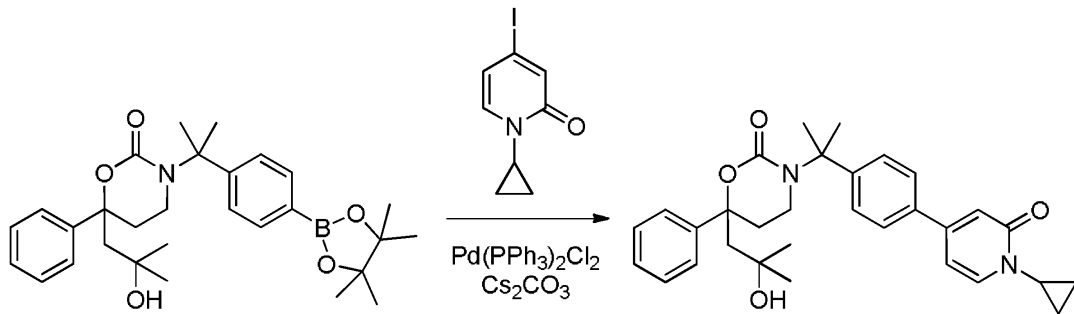
トルエン (3 mL) 中の6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 6 - フェニル - 3 - (2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)プロパン - 2 - イル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (30 mg、60.9 μmol) の溶液に、EtOH (2 mL) / 水 (1 mL) 中の炭酸ナトリウム (64.5 mg、609 μmol) の溶液、4 - ヨード - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (14.5 mg、60.9 μmol) 及びPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7.5 mg、6 μmol) を連続して、窒素下に加えた。混合物を100 で2.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、EtOAc (5 mL × 3) 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、そして減圧下で濃縮した。粗生成物をHPLCにより精製して、6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - (2 - (4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 6 - フェニル - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン (10.6 mg、37%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.40-7.19 (m, 8H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.38-6.36 (d, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.65-1.53 (d, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.96 (s, 3H); LC - MS 方法2 t<sub>R</sub> = 1.05分、m/z = 475。

## 【 0 3 4 7 】

## 実施例 1 0

3 - ( 2 - ( 4 - ( 1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル ) フェニル ) プロパン - 2 - イル ) - 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

## 【 化 7 1 】



10

D M E ( 1 0 mL ) 中の 6 - ( 2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル ) - 3 - { 1 - メチル - 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 } - 6 - フェニル - [ 1 , 3 ] オキサジナン - 2 - オン ( 5 0 mg、1 5 1 . 5  $\mu$ mol ) の溶液に、E t O H ( 2 mL ) 及び水 ( 1 mL ) 中の炭酸ナトリウム ( 6 4 . 5 mg、6 0 9  $\mu$ mol ) の溶液、1 - シクロプロピル - 4 - ヨード - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( 1 9 mg、7 3  $\mu$ mol ) 及び P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 7 . 5 mg、6  $\mu$ mol ) を連続して、窒素下で加えた。反応混合物を 1 0 0 で 2 . 5 時間攪拌し、そして次に減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、E t O A c ( 5 mL  $\times$  3 ) で抽出した。合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 prep HPLC により精製して、3 - { 1 - [ 4 - ( 1 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - ピリジン - 4 - イル ) - フェニル ] - 1 - メチル - 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 ( 4 1 mg、7 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 7.45-7.25 ( m, 8H ), 7.12-7.10 ( d, 2H ), 6.75 ( s, 1H ), 6.40 ( d, 1H ), 3.39-3.29 ( m, 2H ), 2.90-2.83 ( m, 1H ), 2.39-2.21 ( m, 4H ), 1.67 ( d, 3H ), 1.50 ( s, 3H ), 1.16-1.12 ( m, 5H ), 1.02 ( s, 3H ), 0.92-0.87 ( m, 2H ); L C - M S 方法 2 t<sub>R</sub> = 1 . 1 0 分、m/z = 501。

20

30

## 【 0 3 4 8 】

## 生物学的試験例 1

本発明の化合物による 1 1 - H S D 1 のミクロソーム調製の阻害は、基本的にこれまでに記述されているように測定した ( K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici, and W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxyseroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384 ) 。全ての反応は、室温で 9 6 ウェルの透明フレキシブル 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  $\mu$ 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 ) で前もって希釈した D M S O 中の試験化合物 1  $\mu$ l 中で混合することにより開始する。1 0 分のブレインキュベーション後、ヒト 1 1 - 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  $\mu$ g/ml ) 5 0  $\mu$ 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  $\mu$ M 1 8 - グリチルレチン酸、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  $\mu$ g/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  $\mu$ l を加えることにより反応を停止させた。プレートを室温で

40

50

120分間振盪させて、 $[^3\text{H}]$  コルチゾールに相当するSPAシグナルをMicrobetaプレートリーダーで測定した。

【0349】

生物学的試験例2

本発明の化合物による11 $\beta$ -HSD1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：Zen-Bio, Inc.製の完全に分化したヒト内臓脂肪細胞；及びLonza Group Ltd.製のヒト内臓の前脂肪細胞から入手した。Zen-Bio Inc.製の分化前の内臓脂肪細胞は、96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PPAR- $\alpha$ 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（DMEM/Ham's F-12（1：1、v/v）、HEPES pH 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37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ で維持培養した。

【0350】

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37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 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、分化した内臓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200  $\mu\text{L}$ で実施した。細胞は、0.1%（v/v）DMSO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時間ブレインキュベートし、次にエタノール中の $[^3\text{H}]$  コルチゾン（50 Ci/mmol、ARC, Inc.）を加えることにより、コルチゾンの最終濃度が100 nMに達した。細胞は、37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 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 $[^3\text{H}]$  コルチゾンを加えた。 $[^3\text{H}]$  コルチゾールの形成は、シンチレーション近接アッセイ（SPA）で各上清25  $\mu\text{L}$ 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。

【0351】

【表 4】

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> 範囲 <sup>a</sup>	100 nM での 平均阻害%	IC <sub>50</sub> (nM)
実施例 1	++	93.3	3.7
実施例 2	++	93.3	5.6
実施例 3	++	89.2	4.9
実施例 4	++	75.7	23
実施例 5	++	70.0	39
実施例 6	++	54.5	74
実施例 7	#	15.7	>100
実施例 8	++	89.6	5.3
実施例 9	++	66.9	37
実施例 10	++	72.9	38

<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。

## 【 0 3 5 2 】

本発明の化合物は、コルチゾールのレベルを下げることで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む）、多嚢胞性卵巣症候群、不育症及び性機能亢進症の治療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。さらに、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、癰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。

## 【 0 3 5 3 】

11 - HSD1 活性に関連するさら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 活性に関連するさらに別の疾患は、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。

## 【 0 3 5 4 】

本発明の医薬組成物は、代替的に、又は本発明の11 - HSD1 阻害剤に加えて、本発明の11 - HSD1 阻害剤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。あるいは、本発明の医薬組成物は、本発明の11 - HSD1 阻害剤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 阻害剤は、糖尿病、脂質異常症、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 5 5 】

本発明の組成物は、１１ - H S D 1 阻害剤である。該組成物は、約 1 , 0 0 0 nM 未満；好ましくは約 1 0 0 nM 未満；より好ましくは約 5 0 nM 未満；さらにより好ましくは約 5 nM 未満；そして最も好ましくは約 1 nM 未満の １１ - H S D 1 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 5 6 】

本発明は、１１ - H S D 1 介在性障害の処置又は改善のためのそれを必要とする対象における治療方法であって、それを必要とする対象に有効量の本発明の １１ - H S D 1 阻害剤、又はその鏡像異性体、ジアステレオマーもしくは薬学的に許容しうる塩ある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対象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対象においてその疾患又は症状の発現を遅らせること、あるいは疾患又は症状を発症するリスクのある対象においてその対象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 5 7 】

本発明のある実施態様は、糖尿病、脂質異常症、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 - H S D 1 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。糖尿病の処置のための試薬は、ヒューマリン（登録商標）（Eli Lilly）、ランタス（登録商標）（Sanofi Aventis）、ノボリン（Novo Nordisk）及びエクスベラ（登録商標）（Pfizer）のようなインスリン；アバンディア（登録商標）（マレイン酸ロシグリタゾン（rosiglitazone）、GSK）及びアクトス（登録商標）（塩酸ピオグリタゾン、Takeda/Eli Lilly）のような P P A R  $\alpha$  アゴニスト；アマリール（登録商標）（グリメピリド、Sanofi Aventis）、ダイアベータ（登録商標）（グリブリド、Sanofi Aventis）、ミクロナーゼ（登録商標）／グリナーゼ（登録商標）（グリブリド、Pfizer）及びグルコトロール（登録商標）／グルコトロール X L（登録商標）（グリピズド、Pfizer）のようなスルホニル尿素；ブランディン（登録商標）／ノボノーム（登録商標）（レパグリニド、Novo Nordisk）、スターリックス（登録商標）（ナテグリニド、Novartis）及びグルファスト（登録商標）（ミチグリニド、Takeda）のようなメグリチニド；グルコファーズ（登録商標）／グルコファーズ X R（登録商標）（メトホルミン H C l、Bristol Myers Squibb）及びグルメトザ（メトホルミン H C l、Depomed）のようなピグアニド；チアゾリジンジオン；アミリン類似体、G L P - 1 類似体；D P P - I V 阻害剤；P T B - 1 B 阻害剤；プロテインキナーゼ阻害剤（A M P - 活性化プロテインキナーゼ阻害剤を含む）；グルカゴンアンタゴニスト、グルカゴンシキナーゼ - 3 阻害剤；グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤；グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤；ナトリウムグルコース共輸送体阻害剤、ならびにプレコース（登録商標）／グルコバイ（登録商標）／ブランドーゼ（Prandase）（登録商標）／グルコール（Glucor）（登録商標）（アカルボース、Bayer）及びグリセット（Glyset）（登録商標）（ミグリトール、Pfizer）のような - グルコシダーゼ阻害剤を含む。脂質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、 - ブロッカー、 - 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（A C E）阻害剤、デュアル A C E 及び中性エンドペプチダーゼ（N E P）阻害剤、アンギオテンシン受容体ブロッカー（A R B）、アルドステロンシキナーゼ阻害剤、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含む。肥満の処置用の薬剤は、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を含む。

【 0 3 5 8 】

10

20

30

40

50

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 阻害剤との、又はアバダメット（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）；アバダリール（登録商標）（グリメピリドとマレイン酸ロシグリタゾン、GSK）；メタグリッ（登録商標）（グリピジドとメトホルミン HCl、Bristol Myers Squibb）；及びグルコバンス（登録商標）（グリブリドとメトホルミン HCl、Bristol Myers Squibb）のような併用製品との併用療法において投与することを包含する。

【0359】

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。さらに、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。

【0360】

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。

【0361】

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。

【0362】

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。

【0363】

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鋳型に注ぎ入れ、冷却し、そうして凝固するのを待つ。

【0364】

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。

【0365】

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。

【0366】

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、カプセル剤又はトロー

10

20

30

40

50



チ剤自体であってもよい、ある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。

【 0 3 6 7 】

単位投与製剤中の活性成分の量は、約 0 . 1 mg ~ 約 1 0 0 0 . 0 mg、好ましくは約 0 . 1 mg ~ 約 1 0 0 mg 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。

【 0 3 6 8 】

治療処置において、又は 1 1 - H S D 1 の阻害剤若しくは細胞内のコルチゾールの産生における阻害剤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 . 1 mg ~ 約 1 0 0 mg 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

【 0 3 6 9 】

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

【 0 3 7 0 】

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 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 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/06
A 6 1 P 31/08 (2006.01)	A 6 1 P 31/08
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 K 31/535 (2006.01)	A 6 1 K 31/535
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)	A 6 1 K 31/5355
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	C 0 7 D 413/10

- (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 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 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 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、バインブルック・コート 1 3 2 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 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

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 8 / 0 4 6 7 5 8 (WO, A 1)  
国際公開第2 0 0 9 / 0 1 7 6 6 4 (WO, A 1)  
特表2 0 1 1 - 5 2 8 6 9 7 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )