

(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

C07D 265/10	(2006.01)	C 07 D 265/10	C S P
A61P 43/00	(2006.01)	A 61 P 43/00	1 1 1
A61P 3/10	(2006.01)	A 61 P 3/10	
A61P 3/04	(2006.01)	A 61 P 3/04	
A61P 9/12	(2006.01)	A 61 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) 國際出願番号 PCT/US2010/038191
 (87) 國際公開番号 WO2011/011123
 (87) 國際公開日 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, ウエスト
 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

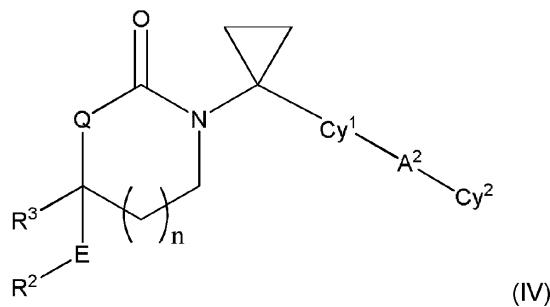
(54) 【発明の名称】 1, 3-オキサジナン-2-オン構造に基づく 11 β -ヒドロキシステロイドヒドロゲナーゼ 1 の環状阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

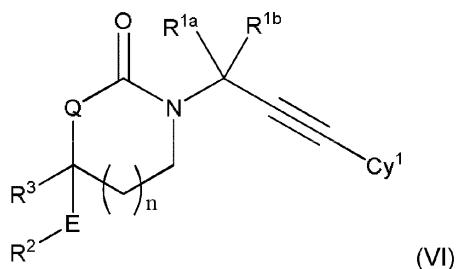
【請求項 1】

以下の式(IV)又は(VI) :

【化96】



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し；

Cy¹ 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、

Cy¹ 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；

A² は、(a)結合、O、S又はN R⁴ であるか；又は(b)(C₁-C₃)アルキレン又は(C₁-C₂)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；

Cy² 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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキ

30

40

50

シ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁷、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷ 及び -V¹-C(=O)N(R⁷)₂ 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) (C₁ - C₃) アルキレン又は (C₁ - C₂) アルキレニルオキシであり、ここで O は R² 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；

R² 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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₄) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ (C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ (C₁ - C₆) アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁷ より独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

50

(= O) N H R ⁶ 、 - V ¹ - C (= O) N (R ⁶) ₂ 、 - V ¹ - C (= O) N H R ⁷ 、 - V ¹ - C (= O) N R ⁶ R ⁷ 及び - V ¹ - C (= O) N (R ⁷) ₂ 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 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 、 - C N 、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 ⁴ O - 、 (R ⁴) ₂ N - 、 R ⁴ O ₂ C - 、 R ⁴ C (= O) O - 、 R ⁴ S 、 R ⁴ S (= O) - 、 R ⁴ S (= O) ₂ - 、 R ⁴ C (= O) N R ⁴ - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) O - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) N R ⁴ - 、 (R ⁴) ₂ N C (= N C N) N R ⁴ - 、 (R ⁴ O) ₂ P (= O) O - 、 (R ⁴ O) ₂ P (= O) N R ⁴ - 、 R ⁴ O S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 (R ⁴) ₂ N S (= O) ₂ O - 、 (R ⁴) ₂ N S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 R ⁴ S (= O) ₂ N H C (= O) - 、 R ⁴ S (= O) ₂ N H C (= O) O - 、 R ⁴ O S (= O) ₂ N H C (= O) - 、 R ⁴ O S (= O) ₂ N H C (= O) O - 、 R ⁴ O S (= O) ₂ N H C (= O) N R ⁴ - 、 R ⁴ C (= O) N H S (= O) ₂ - 、 R ⁴ C (= O) N H S (= O) ₂ O - 、 R ⁴ C (= O) N H S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) N H S (= O) ₂ - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) N H S (= O) ₂ O - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) N H S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 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、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 C O ₂ H 、 C O N H ₂ 、 N - モノアルキル置換アミド、 N , N - ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されている) 、アリールアミノ (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、 C O ₂ H 、 C O N H 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、 C O ₂ H 、 C O N H 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おり；

n は、 0 であり；

Q は、 O であり；

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；

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) アルコキシであり；

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り；

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り；

10

20

30

40

50

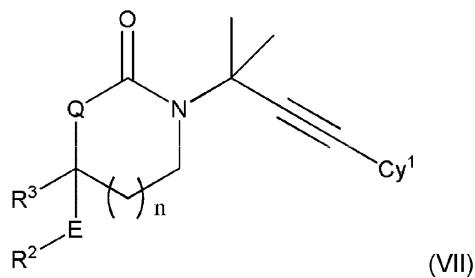
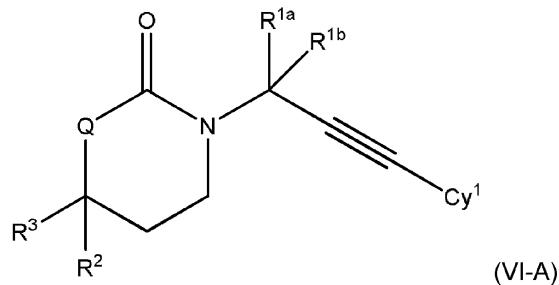
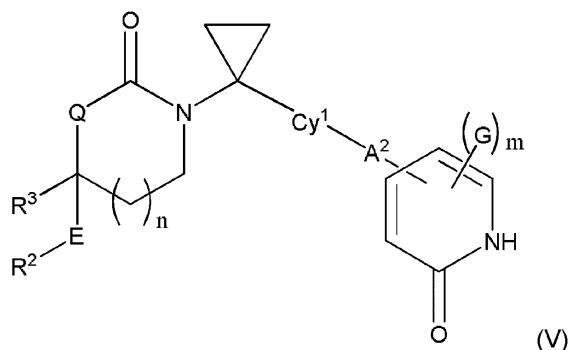
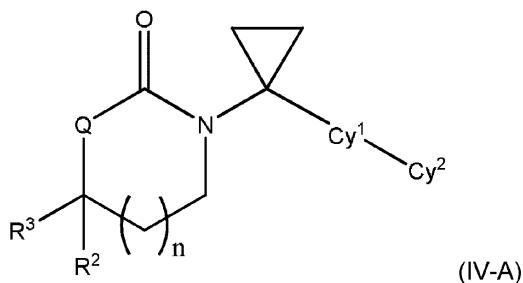
R⁸ は、ヘテロシクリルであり；そして

R⁹ は、(C₄ - C₇)シクロアルキルアルキル、(C₄ - C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル(C₂ - C₄)アルキニル、ハロ(C₁ - C₆)アルキル、ハロ(C₂ - C₆)アルケニル、ハロ(C₃ - C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇)シクロアルキルアルキル、ハロ(C₁ - C₆)アルコキシ、ハロ(C₃ - C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル又はハロ(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)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ー。

【請求項 2】

以下の構造式(IV-A)、(V)、(VI-A)又は(VII)；
【化 9 7】



[式中：

Qは、Oであり；

mは、0、1、2、3又は4であり；

R^{1-a}及びR^{1-b}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^{1-a}及びR^{1-b}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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NH(C=O)R⁶、-V¹-NHR⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NHR⁷、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷又は-V¹-C(=O)N(R⁷)₂であり；

Cy¹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、シクロヘキシリル、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、

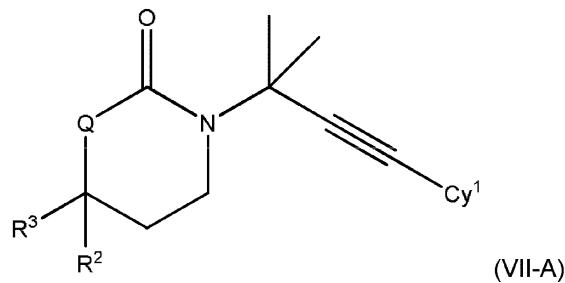
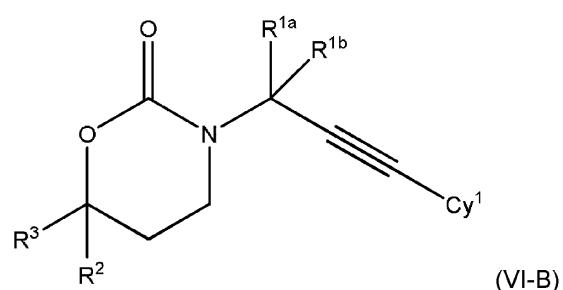
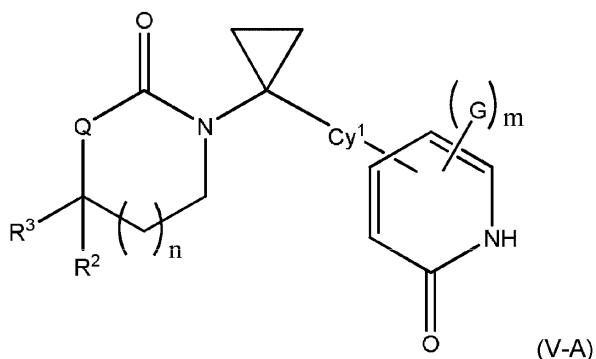
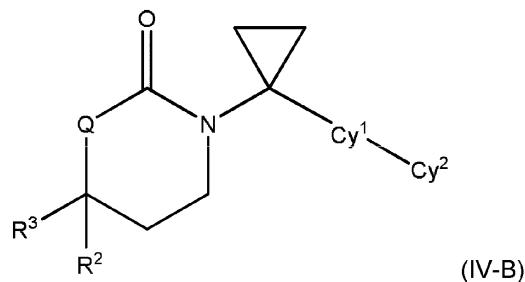
Cy¹は、式(VII)で示される化合物においては、場合により置換されている、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリダジニル、トリアゾロピリジニル、オキソジヒドロピリジル、オキソジヒドロピリダジニル、オキソジヒドロピリミジニル、オキソジヒドロピラジニル、オキソインドリニル、オキソジヒドロキノリニル、オキソジヒドロピロロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、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、オキソジヒドロブリニル、1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-1,2-チアジニル、シクロヘキシリ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98】



[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、オキソジヒドロリル、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

10

20

30

40

50

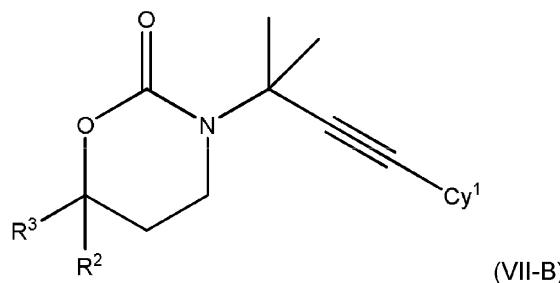
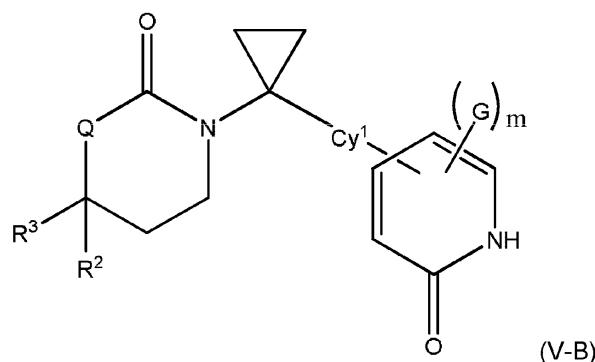
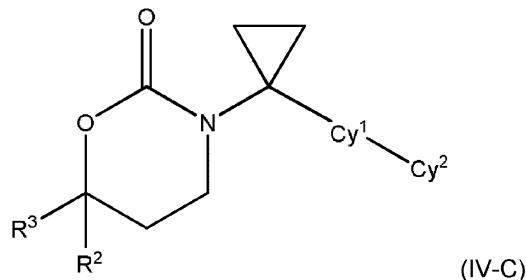
キサヒドロ - 1 , 2 - チアジニル又はシクロプロピル基であり ; そして
式 (VI-B) で示される化合物においては、 Cy^1 は、場合により置換されている、フェ
ニル又はオキソジヒドロキノリニル基である]

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

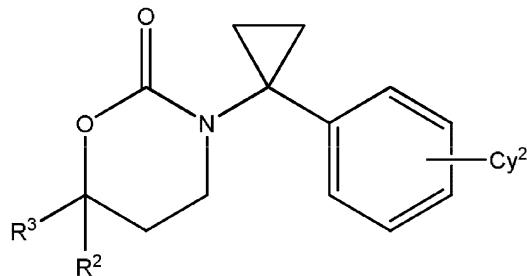
Cy^2 は、式 (IV-C) で示される化合物においては、フェニル又はオキソジヒドロピリ
ジル基であり、これらの各々は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、
-OH、-COOH、(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)
アルキニル、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₃ - C₆)
シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆)
シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁ - C₆)
アルコキシから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている]

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。

【請求項 5】

以下の構造式(IV-D) :

【化100】



(IV-D)

10

【式中】

Cy² は、場合により、(C₁ - C₆) アルキル及び(C₃ - C₆) 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】

R³ が、(C₃ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₂ - C₅) アルキル、シアノ(C₂ - C₅) アルキル、ジヒドロキシ(C₃ - C₅) アルキル、-H₂NCO(C₁ - C₅) アルキル、(C₁ - C₂) アルコキシ(C₁ - C₄) アルキル、H₂NSO₂O(C₂ - C₅) アルキル、H₂NSO₂NH(C₂ - C₅) アルキル、オキソ(C₂ - C₅) アルキル、MeC(=O)NH(C₂ - C₅) アルキル、MeSO₂NH(C₂ - C₅) アルキル又はMeSO₂NH(C₂ - C₅) アルキルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項 7】

R³ が、各々場合により、メチル、HO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNH₂C(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNH₂C(=O)NH-、MeNH₂C(=O)O-、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNH₂C(=NC)NH-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(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、FC₂CH₂CH₂NH、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、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-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

30

40

【請求項 8】

R² 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CH₂ であり、そしてR³ が、各々場合により、メチル、HO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNH₂C(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNH₂C(=O)NH-、MeNH₂C(=O)O-、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂CH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNH₂C(=NC)NH-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NHC(=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、 H_2NCONH 、 H_2NCO_2 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 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る、請求項6に記載の化合物。

【請求項9】

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 R^2 又は $\text{E}-\text{R}^2$ により表される基が、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おり；そして

R^3 が、各々場合により、メチル、 HO 、 MeO 、 H_2N 、 MeC(=O)NH 、 MeS(=O)_2NH 、 $\text{H}_2\text{NC(=O)}$ 、 MeNHCO(=O) 、 HO_2C 、 $(\text{HO})_2\text{P(=O)O}$ 、 $\text{H}_2\text{NS(=O)_2O}$ 、 $\text{H}_2\text{NS(=O)_2NH}$ 、 MeNHCO(=O)NH 、 MeNHCO(=O)O 、オキソ、シアノ、 HO_2C 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、4-モルホリノ、 $\text{HOCH}_2\text{C(=O)NH}$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C(=O)NH}$ 、 EtNHC(=O)NH 、 MeOC(=O)NH 、 MeNHCO(=NC)NH 、 MeS 、 MeSO_2 、 $\text{MeSO}_2\text{N(Me)}$ 、 MeS(=O)_2N 、 HC(=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、 H_2NCONH 、 H_2NCO_2 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 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る、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

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 R^2 又は $\text{E}-\text{R}^2$ により表される基が、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おり；

R^3 が、各々場合により、メチル、 HO 、 MeO 、 H_2N 、 MeC(=O)NH 、 MeS(=O)_2NH 、 $\text{H}_2\text{NC(=O)}$ 、 MeNHCO(=O) 、 HO_2C 、 $(\text{HO})_2\text{P(=O)O}$ 、 $\text{H}_2\text{NS(=O)_2O}$ 、 $\text{H}_2\text{NS(=O)_2NH}$ 、 MeNHCO(=O)NH 、 MeNHCO(=O)O 、オキソ、シアノ、 HO_2C 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ 、4-モルホリノ、 $\text{HOCH}_2\text{C(=O)NH}$ 、 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C(=O)NH}$ 、 EtNHC(=O)NH 、 MeOC(=O)NH 、 MeNHCO(=NC)NH 、 MeS 、 MeSO_2 、 $\text{MeSO}_2\text{N(Me)}$ 、 MeS(=O)_2N 、 HC(=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、 H_2NCONH 、 H_2NCO_2 、 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 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；

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

10

20

30

40

50

シ、トリフルオロエトキシ、*t* - プトキシカルボニル、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。10 20

【請求項11】

*R*²が、場合により、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)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、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、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* - プトキシカルボニル、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30

*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40 50

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^2 が、フェニル又はフルオロフェニルであり；

R^3 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

C_y^1 及び C_y^2 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、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、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、請求項8に記載の化合物。 10

【請求項13】

11-HSD1活性を阻害する必要の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、そしてインビ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性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 11 - ケト型から活性コルチゾールを再生する双方向性オキシドレダクターゼであり、一方 11 - 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性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。11 - 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、11 - 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、11

- 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)。11 - H S D 1 が 11 - 脱水素及び逆 11 - オキソ還元反応を触媒するにもかかわらず、11 - H S D 1 は主に完全な細胞及び組織の N A D P H 依存的なオキソ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、11 - H S D 2 発現は、主として腎臓（皮質及び髓質）、胎盤、S 字結腸及び直腸、唾液腺及び結腸上皮細胞株のような鉱質コルチコイド標的組織において見られる。11 - 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性化を触媒し (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 】

11 - H S D 1 又は 11 - 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、11 - 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性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、11 - 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、多囊胞卵巣症候群 (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), 4th 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、これらの症状は、内臓型肥満、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高血圧、2型糖尿病及び高脂質血症を包含する (Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44:121-131)。ヒトの肥満症におけるグルココルチコイドの役割は完全には特性解析されていないが、11 - 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)。

10

20

30

40

50

【0008】

マウスのトランスジェニックモデルでの研究からのデータは、脂肪細胞の 11-HSD1 活性が、内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 $\alpha\text{-P2}$ プロモーターの制御下での脂肪組織における 11-HSD1 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-HSD1 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-HSD1 欠損マウスでの研究からのデータは、 11-HSD1 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)。

【0009】

公表されたデータは、 11-HSD1 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-HSD1 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-HSD1 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-HSD1 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-HSD1 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）に対抗するのに有效であろう (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-HSD1 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、臍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)。

【0010】

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-HSD1 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-HSD1 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)。

【0011】

グルココルチコイド及び 11-HSD1 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、

までの 11 - H S D 1 の阻害は、局所グルココルチコイド濃度及び I O P を減少させることができ、よって 11 - H S D 1 は、緑内障及び他の視力障害を処置するのに使用できる可能性がある。

【 0 0 1 2 】

トランスジェニック a P 2 - 11 - H S D 1 マウスは、高い動脈血圧を示し、食塩に対する感受性が増大した。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ン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アンタゴニストでこのマウスを処置すると、高血圧が軽減する (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112:8390)。このことは、高血圧が 11 - H S D 1 活性に起因するか又はこれにより増悪しうることを示唆している。したがって、11 - H S D 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 - H S D 1 の阻害はまた、独立の心血管リスク因子であるプラスミノーゲンアクチベーター阻害剤 1 (P A I - 1) の分泌を減少させることも期待されている (Halleux et al. (1999) *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 84:4097-4105)。

【 0 0 1 3 】

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 - H S D 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 - H S D 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 - H S D 1 の阻害は、骨芽細胞及び破骨細胞内の局所グルココルチコイド濃度を低下させ、それによって骨粗鬆症を包含する、種々の形態の骨疾患において有益な作用をもたらすことが予測される。

【 0 0 1 4 】

11 - H S D 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. Metabol.* 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 - H S D 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、癲 (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 - H S D 1 阻害剤は、このような疾患の処置に有用であろう。

【 0 0 1 5 】

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 - H S D 1 阻害剤が、創傷治癒を促進するのに有用であることを示唆している (PCT / US 2006 / 043,951)。

【 0 0 1 6 】

本明細書において明らかにされるように、11 - H S D 1 を阻害する新しくかつ改善された薬物に対しては継続するニーズが存在する。本発明の新規な化合物は、11 - H S D 1 の有効な阻害剤である。

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

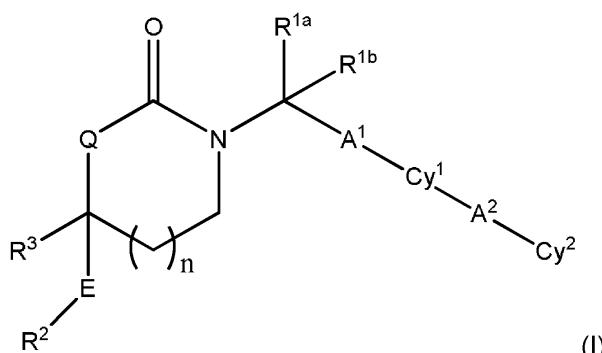
発明の要約

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】



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ロマーに関する。

【0019】

R^{1a}及びR^{1b}は、独立して、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル又は(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)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になって、(C₃-C₆)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、A¹がエチニルであり；

ここで、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)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、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、アミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OCC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=N)CNNR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、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。

【0020】

A¹は、(a)結合、(b)(C₁-C₂)アルキレン、酸素がCy¹と結合している

10

20

30

40

50

CH_2O もしくは $\text{C}(\text{=O})$ 、又は (c) エチニルである。

【0021】

C_y^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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷及び-V¹-C(=O)N(R⁷)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。

【0022】

A^2 は、(a)結合、O、S又はNR⁴であるか；又は(b)(C₁-C₃)アルキレン又は(C₁-C₂)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】

C_y^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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷及び-V¹-C(=O)N(R⁷)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。

【0024】

Eは、(a)結合又は(b)(C₁-C₃)アルキレン又は(C₁-C₂)アルキレニ

ルオキシであり、ここでOはR²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】

R²は、(C₁-C₆)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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)NHR⁶、-S(=O)N(R⁶)₂、-S(=O)R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)R⁶、-V¹-NHS(=O)R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)NHR⁷、-S(=O)NR⁶R⁷、-S(=O)N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷及び-V¹-C(=O)N(R⁷)₂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】

R³は、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₃-C₅)シクロアルキル(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)アルコキシ又は(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)アルキルより選択され、そして場合により、-F、-CN、オキソ、-R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴C(=O)O-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)R⁴、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OCC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=N)CN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、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、CO₂H、CONH₂、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、CO₂H、CONH₂、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、CO₂H、CONH₂、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、CH₂又はNR⁵である。

10

【0029】

各々のR⁴は、H、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、アミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル及び(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルより独立して選択される。

【0030】

各々のR⁵は、独立して、H、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル又はヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルである。

【0031】

各々のR⁶は、独立して、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル又は(C₁-C₆)アルコキシである。

20

【0032】

V¹は、(C₁-C₆)アルキレン、(C₁-C₆)アルケニレン、(C₁-C₆)アルキニレン又は(C₁-C₆)アルキレンオキシである。

【0033】

各々のR⁷は、独立して、(C₃-C₆)シクロアルキル又は(C₃-C₆)シクロアルコキシである。

【0034】

R⁸は、ヘテロシクリルである。

【0035】

30

R⁹は、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₄)アルキニル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₂-C₆)アルケニル、ハロ(C₃-C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、ハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル又はハロ(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)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-HSD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

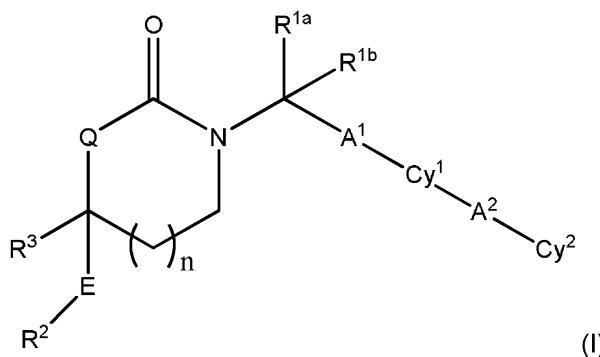
【0043】

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、Cy¹、R²、R³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、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル又は(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)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になって、(C₃-C₆)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、A¹がエチニルであり；

ここで、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)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、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ(C₁ - C₆)アルキル、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル、R⁴O -、(R⁴)₂N -、R⁴O₂C -、R⁴S、R⁴S(=O) -、R⁴S(=O)₂ -、R⁴C(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=O) -、(R⁴)₂NC(=O)O -、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴ -、R⁴OC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=N)CN)NR⁴ -、(R⁴O)₂P(=O)O -、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴ -、R⁴OS(=O)₂NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂O -、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴ -、R⁴S(=O)₂NR⁴ -、R⁴S(=O)₂NHC(=O) -、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O -、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O -、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O) -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O -、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴ -、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O -、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O -、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O -、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴ -、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

【0044】

一つの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(C₁ - C₆)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、(C₁ - C₆)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、R⁴、R⁴O -、(R⁴)₂N -、R⁴O₂C -、R⁴S、R⁴S(=O) -、R⁴S(=O)₂ -、R⁴C(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=O) -、(R⁴)₂NC(=O)O -、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴ -、R⁴OC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴ - 及び R⁴S(=O)₂NR⁴ - 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、R⁴、R⁴O -、(R⁴)₂N -、R⁴O₂C -、R⁴S、R⁴S(=O) -、R⁴S(=O)₂ -、R⁴C(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NC(=O) -、(R⁴)₂NC(=O)O -、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴ -、R⁴OC(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴ - 及び R⁴S(=O)₂NR⁴ - 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、R⁴、R⁴O -、(R⁴)₂N -、R⁴O₂C -、R⁴S、R⁴S(=O) -、R⁴S(=O)₂ -、R⁴C(=O)NR⁴ -、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴ -
50

$\text{N}_2\text{C}(\text{=O})\text{-}$ 、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})\text{O}$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $\text{R}^4\text{O}\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{S}(\text{=O})_2\text{N}\text{R}^4$ -及び $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2\text{N}\text{R}^4$ -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。

【0050】

他の特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ は、非置換のメチルである。

【0051】

他の特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ は、それらが結合している炭素と一緒にになって、場合により置換されている(C_3 - C_6)シクロアルキル環を形成する。

【0052】

他の特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ 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 -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}$ -、 $\text{R}^4\text{O}_2\text{C}$ -、 R^4S 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})$ -、 $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2$ -、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})\text{O}$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})\text{N}$
 R^4 -、 $\text{R}^4\text{O}\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{S}(\text{=O})_2\text{N}\text{R}^4$ -及び $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2\text{N}\text{R}^4$ -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。

【0053】

より特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ は、それらが結合している炭素と一緒にになって、非置換の(C_3 - C_6)シクロアルキル環を形成する。

【0054】

他の特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ 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 -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}$ -、 $\text{R}^4\text{O}_2\text{C}$ -、 R^4S 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})$ -、 $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2$ -、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})\text{O}$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})\text{N}$
 R^4 -、 $\text{R}^4\text{O}\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{S}(\text{=O})_2\text{N}\text{R}^4$ -及び $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2\text{N}\text{R}^4$ -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、シクロプロピル環を形成する。

【0055】

より特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ は、それらが結合している炭素と一緒にになって、非置換のシクロプロピル環を形成する。

【0056】

他の特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ 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 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ は、それらが結合している炭素と一緒にになって、場合により置換されているシクロプロピル基を形成し；ただし、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ の両方が水素ではなく、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 又は $\text{R}^{1\text{b}}$ が水素であるとき、 A^1 は、エチニルである。

【0057】

より特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ は、独立して、水素又はメチルであるか、又は $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ は、それらが結合している炭素と一緒にになって、シクロプロピルを形成する。

【0058】

他のより特定の実施態様において、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ 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 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ は、それらが結合している炭素と一緒にになって、場合により置換されているシクロプロピル基を形成し；そして $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ 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 -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}$ -、 $\text{R}^4\text{O}_2\text{C}$ -、 R^4S 、 $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})$ -、 $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2$ -、 $\text{R}^4\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})\text{O}$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $\text{R}^4\text{O}\text{C}(\text{=O})\text{N}\text{R}^4$ -、 $(\text{R}^4)_2\text{N}\text{S}(\text{=O})_2\text{N}\text{R}^4$ -及び $\text{R}^4\text{S}(\text{=O})_2\text{N}\text{R}^4$ -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；ただし、 $\text{R}^{1\text{a}}$ 及び $\text{R}^{1\text{b}}$ の両方が水

10

20

30

40

50

素ではなく、R¹^a又はR¹^bが水素であるとき、A¹は、エチニルである。

【0059】

A¹は、(a)結合、(b)(C₁-C₂)アルキレン、酸素がC_y¹と結合しているCH₂OもしくはC(=O)、又は(c)エチニルである。

【0060】

一つの特定の実施態様において、A¹は、結合である。

【0061】

他の特定の実施態様において、A¹は、(C₁-C₂)アルキレンである。

【0062】

他の特定の実施態様において、A¹は、エチニルである。

10

【0063】

C_y¹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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NHR⁷、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷及び-V¹-C(=O)N(R⁷)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

【0064】

一つの特定の実施態様において、C_y¹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、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、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。

30

【0065】

より特定の実施態様において、C_y¹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、 C_y^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、 C_y^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。

【0068】

さらにより特定の実施態様において、 C_y^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、 C_y^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、 C_y^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、 C_y^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、 C_y^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

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 C_y^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。
 10

【0073】

より特定の実施態様において、 C_y^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 C_y^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。
 20

【0074】

他の特定の実施態様において、 C_y^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
 30

50

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 C_y^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

【0075】

他の特定の実施態様において、 C_y^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 C_y^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。
20

【0076】

より特定の実施態様において、 C_y^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 C_y^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。
30

【0077】

他の特定の実施態様において、 C_y^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 C_y^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、シクロブ
40

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。

【0078】

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トリアゾリル基であり、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。

【0079】

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。

【0080】

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トリアゾリル基であり、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。

【0081】

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、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。

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。

【0082】

10

より特定の実施態様において、 C_y^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 C_y^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、 C_y^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 C_y^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】

30

他の特定の実施態様において、 C_y^1 は、場合により置換されているフェニルであり、そして C_y^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。

【0085】

40

より特定の実施態様において、 C_y^1 は、場合により置換されているフェニルであり、そして C_y^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 - プトキシカルボニル、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。

【 0 0 8 6 】

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。

【 0 0 8 7 】

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。

〔 0 0 8 8 〕

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。

〔 0 0 8 9 〕

A^2 は、(a) 結合、O、S 又は NR⁴ であるか；又は (b) (C₁ - C₃) アルキレン又は (C₁ - C₂) 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。

〔 0 0 9 0 〕

一つの特定の実施態様において、A²は、結合である。

[0 0 9 1]

他の特定の実施態様において、A²は、(C₁-C₃)アルキレン又は(C₁-C₂)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。

[0 0 9 2]

より特定の実施態様において、A²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、(C₁～C₃)アルキレンである。

〔 0 0 9 3 〕

さらにより特定の実施態様において、A²は、非置換の(C₁-C₃)アルキレンである。

[0 0 9 4]

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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂。

⁷)₂、シアノ(C₁ - C₆)アルキル、- V¹ - C(= O)NH₂、- V¹ - C(= O)NHR⁶、- V¹ - C(= O)N(R⁶)₂、- V¹ - C(= O)NHR⁷、- V¹ - C(= O)NR⁶R⁷及び- V¹ - C(= O)N(R⁷)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。

【0095】

一つの特定の実施態様において、C_y²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、- NO₂、- NH₂、- OH、- COOH、(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルコキシ、- R⁹、(C₁ - C₆)アルキルチオ、(C₃ - C₆)シクロアルキルチオ、- SR⁹、- S(= O)R⁶、- S(= O)R⁷、- S(= O)R⁹、- S(= O)₂R⁶、- S(= O)₂R⁷、- S(= O)₂R⁹、- NHR⁶、- N(R⁶)、- C(= O)R⁶、- C(= O)NH₂、- S(= O)₂NH₂、- C(= O)NHR⁶、- C(= O)NR⁶R⁶、- C(= O)R⁸、- S(= O)₂NHR⁶、- S(= O)₂N(R⁶)₂、- S(= O)₂R⁸、- NH_C(= O)R⁶、- V¹ - NH_C(= O)R⁶、- NHS(= O)₂R⁶、- V¹ - NHS(= O)₂R⁶、- V¹ - C(= O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、- V¹ - NH₂、- V¹ - NH₂R⁶、- V¹ - N(R⁶)₂、- C(= O)R⁷、- C(= O)NHR⁷、- C(= O)NR⁶R⁷、- C(= O)N(R⁷)₂、- S(= O)₂NHR⁷、- S(= O)₂N(R⁶)R⁷、- S(= O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁ - C₆)アルキル、- V¹ - C(= O)NH₂、- V¹ - C(= O)NHR⁶、- V¹ - C(= O)N(R⁶)₂、- V¹ - C(= O)NR⁶R⁷、- V¹ - C(= O)NR⁶R⁷及び- V¹ - C(= O)N(R⁷)₂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、R¹^a及びR¹^bが、それらが結合している炭素と一緒にになって、場合により置換されている(C₃ - C₆)シクロアルキル環を形成する場合、C_y²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、C_y²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、C_y²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C_y²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。

【0098】

他の特定の実施態様において、 C_y^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-チアジニル又はシクロプロピル基である。

【0099】

より特定の実施態様において、 C_y^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。

【0100】

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

10

【0101】

さらにより特定の実施態様において、 C_y^2 は、フェニルである。

【0102】

他により特定の実施態様において、 C_y^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。

20

【0103】

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

【0104】

他の特定の実施態様において、 C_y^2 は、水素である。

【0105】

他の特定の実施態様において、 C_y^2 は、場合により、(C₁ - C₆)アルキル及び(C₃ - C₆)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

【0106】

他の特定の実施態様において、 C_y^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。

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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、CF₃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、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。

【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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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、 C_y^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 C_y^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、 C_y^2 は、場合により置換されているフェニルであり、そして C_y^2 により表される基は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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、 C_y^2 は、場合により置換されているフェニルであり、そして C_y^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、 C_y^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 C_y^2 により表される基は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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、 C_y^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 C_y^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、 C_y^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 C_y^2 により表される基は、場合により、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル又は(C₃-C₆)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、 C_y^2 は、場合により、フルオロ、クロロ、プロモ、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、 C_y^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、 C_y^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) (C₁-C₃)アルキレン又は(C₁-C₂)アルキレニ

10

20

30

40

50

ルオキシであり、ここでOはR²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。

【0121】

一つの特定の実施態様において、Eは、結合又は非置換の(C₁-C₃)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CH₂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。

【0124】

R²は、(C₁-C₆)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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷及び-V¹-C(=O)N(R⁷)₂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。

【0125】

一つの特定の実施態様において、R²は、場合により置換されている(C₁-C₆)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、R²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-R²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、R²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。

【0128】

他の特定の実施態様において、R²は、場合により置換されている(C₁-C₆)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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₄-C₇)シクロアルキルアルキル、(C₄-C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル(C₂-C₄

10
20
30
40
50

) アルキニル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、(C₁ - C₆) アルキルチオ及び(C₃ - C₆) 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、R²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-R²は、シクロプロピルメチルであり、そしてR²又はE-R²により表される基は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル(C₂ - C₄) アルキニル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルキルチオ及び(C₃ - C₆) 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、R²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-R²は、シクロプロピルメチルであり、そしてR²又はE-R²により表される基は、場合により、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) 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、R²は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルキル(C₂ - C₄) アルキニル、ハロ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキル、ハロ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルコキシ(C₁ - C₆) アルキルチオ及び(C₃ - C₆) 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】

10

20

30

40

50

さらにより特定の実施態様において、R²は、場合により、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)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、R²は、フェニル又はフルオロフェニルである。

【0134】

R³は、(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、(C₃ - C₅)シクロアルキル(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ(C₁ - C₃)アルコキシ又は(C₁ - C₃)アルコキシ(C₁ - C₃)アルキルより選択され、そして場合により、H、-F、-CN、オキソ、(C₁ - C₆)アルキル、ハロ(C₁ - C₆)アルキル、アミノ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキル、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴C(=O)O-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NH(C(=O))-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、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、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換アミド、N₂N-ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてよい)、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、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換アミド及びN₂N-ジアルキル置換アミドで置換されていてよい)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、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換アミド、N₂N-ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてよい)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。

【0135】

一つの特定の実施態様において、R³は、(C₃ - C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂ - C₅)アルキル、シアノ(C₂ - C₅)アルキル、ジヒドロキシ(C₃ - C₅)アルキル、-H₂NCO(C₁ - C₅)アルキル、(C₁ - C₂)アルコキシ(C₁ - C₄)アルキル、H₂NSO₂O(C₂ - C₅)アルキル、H₂NSO₂NH(C₂ - C₅)アルキル、オキソ(C₂ - C₅)アルキル、MeC(=O)NH(C₂ - C₅)アルキル、MeSO₂NH(C₂ - C₅)アルキルで

10

20

30

40

50

ある。

【0136】

他の特定の実施態様において、R³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-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNH₂、(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNH₂、MeNH₂、MeNH₂、MeNH₂、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNH₂、MeO₂C(=O)NH-、MeNH₂、MeO₂C(=O)NH-、MeNH₂、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NH₂、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、FC₂CH₂CH₂NH、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、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-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。

【0137】

より特定の実施態様において、R³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-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNH₂、(=O)-、HO₂C-、MeNH₂、オキソ、シアノ、HOCH₂C(=O)NH-、EtNH₂、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、2-オキソ-1-ピロリジニル、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-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。

【0138】

さらにより特定の実施態様において、R³は、2-メチルアリル、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、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。

【0139】

さらにより特定の実施態様において、R³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、CH₂又はNR⁵である。

【0143】

特定の実施態様において、Qは、Oである。

【0144】

各々のR⁴は、H、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル、アミノ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、ジ(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル及び(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルより独立して選択される。

【0145】

各々のR⁵は、独立して、H、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル又はヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルである。

【0146】

10

20

30

40

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】

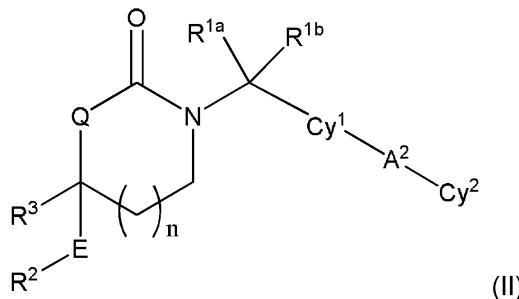
R^9 は、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_3 - C_6$) シクロアルキル($C_2 - C_4$) アルキニル、ハロ($C_1 - C_6$) アルキル、ハロ($C_2 - C_6$) アルケニル、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、ハロ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルキル、ハロ($C_1 - C_6$) アルコキシ、ハロ($C_3 - C_6$) シクロアルコキシ、ハロ($C_4 - C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 - C_6$) アルコキシ($C_1 - C_6$)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

【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

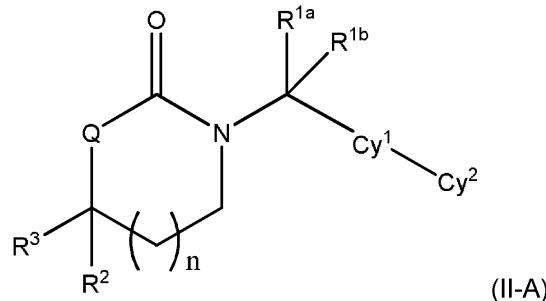
40

50

る。

【0155】

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】



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。

【0156】

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。

【0157】

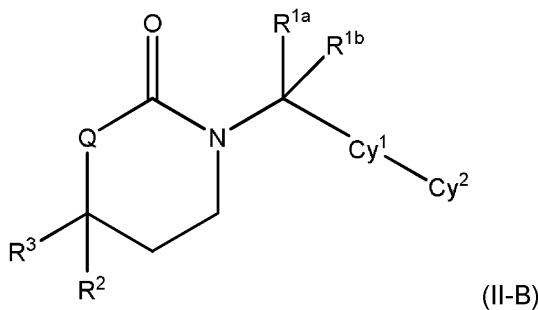
構造式(II-A)の化合物についてのより具体的な実施態様において、R^{1a}及びR^{1b}は、独立して、場合により置換されているメチル又はエチル基であり、Cy¹は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、そして構造式(II-A)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

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、Cy¹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、CH₂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。

【0158】

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】



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。

【0159】

構造式(II-B)においての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。

【0160】

10

20

30

40

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。

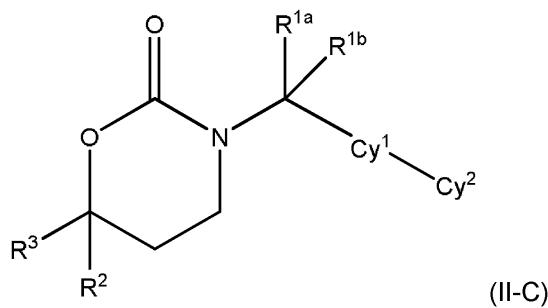
【0162】

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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COO_H、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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。

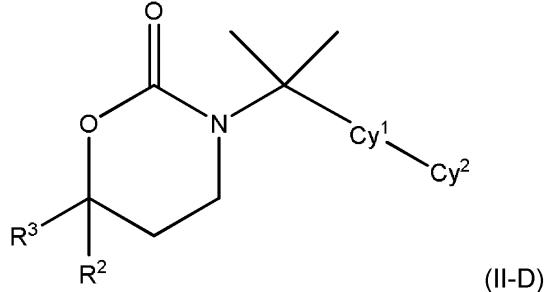
【0170】

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、Cy¹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、Cy²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、Cy²により表される基は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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、Cy¹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、Cy²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、Cy²は、場合により、(C₁-C₆)アルキル及び(C₃-C₆)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)：

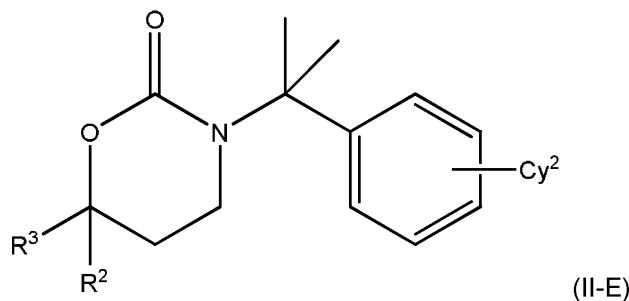
10

20

30

40

【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】

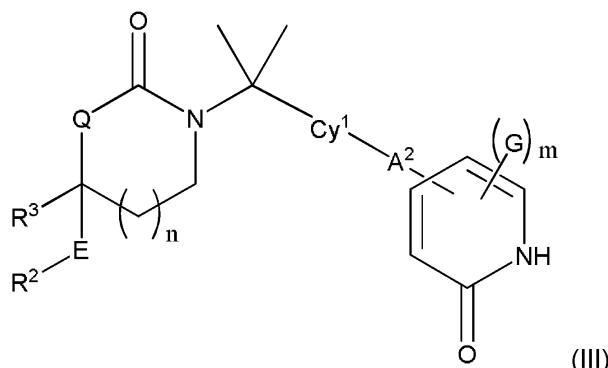
構造式(II-E)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Cy²は、場合により置換されているフェニル又はオキソジヒドロピリジル基であり、Cy¹は、場合により、(C₁ - C₆)アルキル及び(C₃ - C₆)シクロアルキルより独立して選択される1~4個の基で置換されており、そして構造式(II-E)中の変数の残りについての意義及び具体的な意義は、構造式(I)について上記に記載されたとおりである。

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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁ - C₆)アルキルチオ、(C₃ - C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸

40

50

、 - N H C (= O) R ⁶ 、 - V ¹ - N H C (= O) R ⁶ 、 - N H S (= O) ₂ R ⁶ 、 - V ¹ - N H S (= O) ₂ R 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 - N H ₂ 、 - V ¹ - N H R ⁶ 、 - V ¹ - N (R ⁶) ₂ 、 - C (= O) R ⁷ 、 - C (= O) N H R ⁷ 、 - C (= O) N R ⁶ R ⁷ 、 - C (= O) N (R ⁷) ₂ 、 - S (= O) ₂ N H R ⁷ 、 - S (= O) ₂ N R ⁶ R ⁷ 、 - S (= O) ₂ N (R ⁷) ₂ 、 シアノ (C ₁ - C ₆) アルキル、 - V ¹ - C (= O) N H ₂ 、 - V ¹ - C (= O) N H R ⁶ 、 - V ¹ - C (= O) N (R ⁶) ₂ 、 - V ¹ - C (= O) N H R ⁷ 、 - V ¹ - C (= O) N (R ⁷) ₂ 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

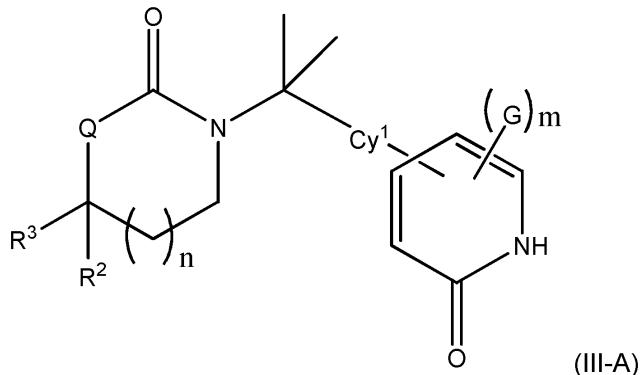
【0179】

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、 C y 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

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 、 C H ₂ 又は N H 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、 - C N 、 - N O ₂ 、 - N H ₂ 、 - O H 、 - C O O H 、 (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、 - S R ⁹ 、 - S (= O) R ⁶ 、 - S (= O) R ⁷ 、 - S (= O) R ⁹ 、 - S (= O) ₂ R ⁶ 、 - S (= O) ₂ R ⁷ 、 - S (= O) ₂ R ⁹ 、 - N H R ⁶ 、 - N (R ⁶) ₂ 、 - C (= O) R ⁶ 、 - C (= O) N H ₂ 、 - S (= O) ₂ N H ₂ 、 - C (= O) N H R ⁶ 、 - C (= O) N R ⁶ R ⁶ 、 - C (= O) R ⁸ 、 - S (= O) ₂ N H R ⁶ 、 - S (= O) ₂ N (R ⁶) ₂ 、 - S (= O) ₂ R ⁸ 、 - N H C (= O) R ⁶ 、 - V ¹ - N H C (= O) R ⁶ 、 - N H S (

40

50

$=O$)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷又は-V¹-C(=O)N(R⁷)₂であり、そして構造式(III-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。

【0183】

10

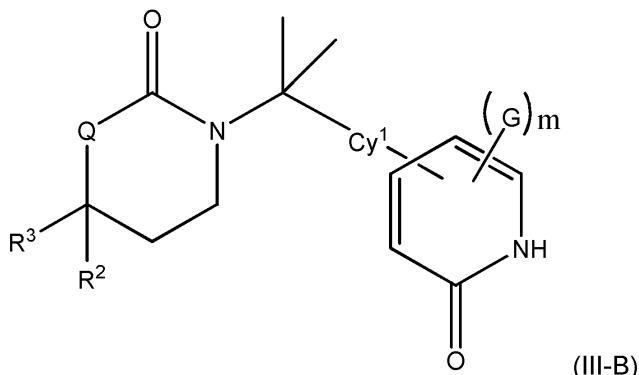
構造式(III-A)の化合物についてのより具体的な実施態様において、Cy¹は、場合により置換されているシクロヘキシル、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル又はベンゾチアゾリル基であり、Qは、O、CH₂又はNHであり、式(III-A)中のオキソジヒドロピリジル環は、独立して、かつ場合により、置換可能な環炭素及び/又は環窒素上で置換されており、mは、0、1、2、3又は4であり、各々のGは、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷又は-V¹-C(=O)N(R⁷)₂であり、そして構造式(III-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。

【0184】

20
30
30

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】



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。

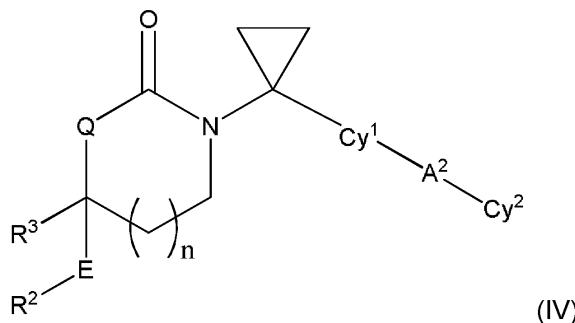
【0186】

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、CH₂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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷又は-V¹-C(=O)N(R⁷)₂であり、Cy¹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。

【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、Cy¹は、場合によ

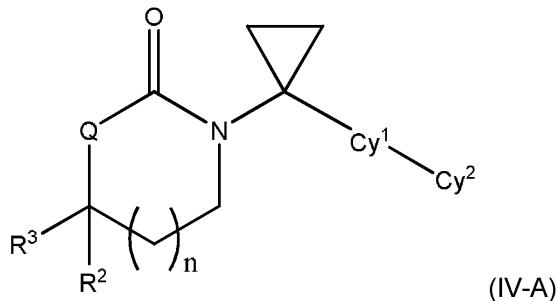
50

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】



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。

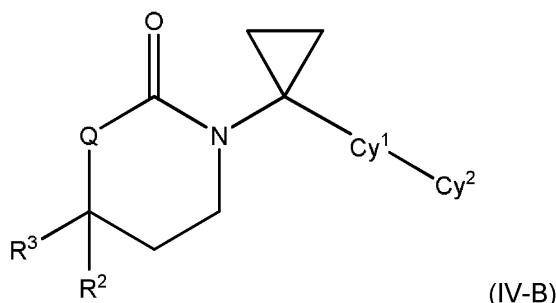
【0192】

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、Cy¹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、CH₂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】



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、Cy¹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、CH₂又はNHであり、Cy²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

20

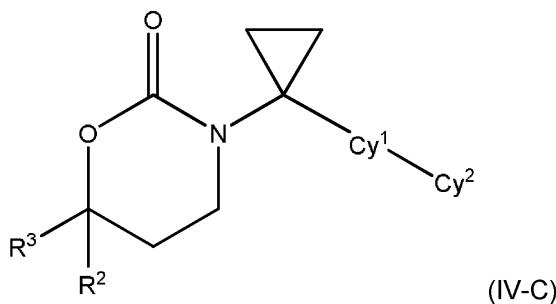
50

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、Cy¹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、Cy²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、Cy¹は、場

10

20

30

40

50

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、 C_y^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。

【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、 C_y^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、 C_y^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、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、 C_y^2 により表される基は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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。

【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、 C_y^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、 C_y^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、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、 C_y^2 により表される基は、場合により、ハロゲン、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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。

【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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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

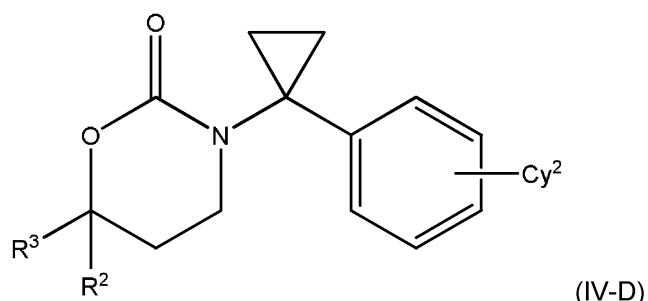
【0203】

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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル及びヒドロキシ(C₁-C₆)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】



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

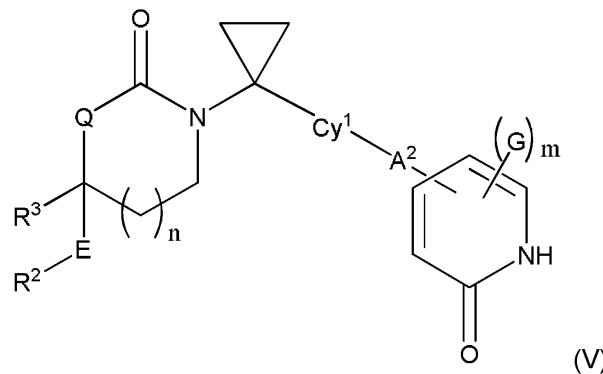
【0206】

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、(C₁-C₆)アルキル及び(C₃-C₆)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】



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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷又は-V¹-C(=O)N(R⁷)₂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。

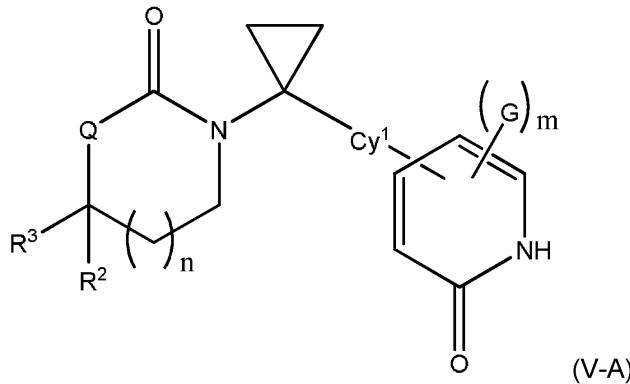
【0209】

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、Cy¹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。

【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】



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、CH₂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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃-C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₃-C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NHC(=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NHR⁷、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷又は-V¹-C(=O)N(R⁷)₂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。

【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、Cy¹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、CH₂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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、(C₁-C₆)アリール、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁-C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NHR⁷、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷又は-V¹-C(=O)N(R⁷)₂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

20

30

40

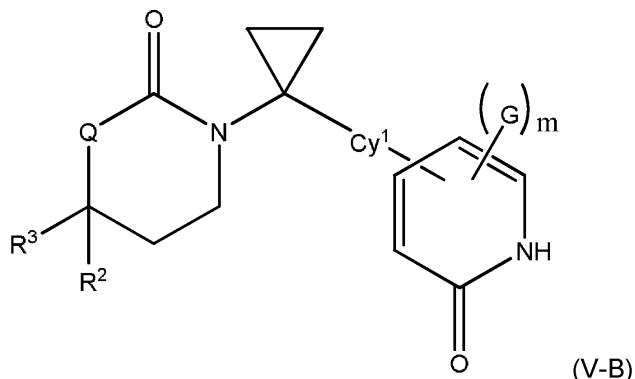
50

ルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁ - C₆)アルキルチオ、(C₃ - C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、-C(=O)NH₂、-S(=O)₂NH₂、-C(=O)NHR⁶、-C(=O)NR⁶R⁶、-C(=O)R⁸、-S(=O)₂NHR⁶、-S(=O)₂N(R⁶)₂、-S(=O)₂R⁸、-NH(C=O)R⁶、-V¹-NHC(=O)R⁶、-NHS(=O)₂R⁶、-V¹-NH(S(=O)₂R⁶)、-V¹-C(=O)R⁶、ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル、オキソ、-V¹-NH₂、-V¹-NHR⁶、-V¹-N(R⁶)₂、-C(=O)R⁷、-C(=O)NHR⁷、-C(=O)NR⁶R⁷、-C(=O)N(R⁷)₂、-S(=O)₂NHR⁷、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)₂N(R⁷)₂、シアノ(C₁ - C₆)アルキル、-V¹-C(=O)NH₂、-V¹-C(=O)NHR⁶、-V¹-C(=O)N(R⁶)₂、-V¹-C(=O)NR⁶R⁷、-V¹-C(=O)N(R⁷)₂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、CH₂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、-NO₂、-NH₂、-OH、-COOH、(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、(C₁ - C₆)アルコキシ、(C₃ - C₆)シクロアルキル、(C₃ - C₆)シクロアルコキシ、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₂ - C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルコキシ、-R⁹、(C₁ - C₆)アルキルチオ、(C₃ - C₆)シクロアルキルチオ、-SR⁹、-S(=O)R⁶、-S(=O)R⁷、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂R⁹、-NHR⁶、-N(R⁶)、-C(=O)R⁶、- 40

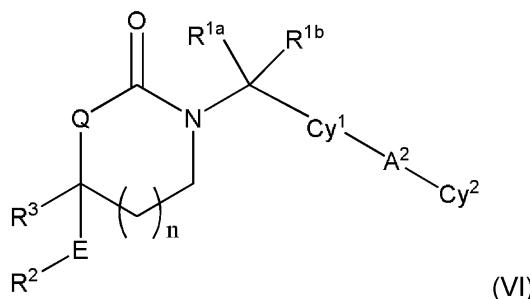
50

$\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NHR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^6$
 R^6 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NHR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NHC}(\text{=O})\text{R}^6$ 、 $-\text{V}^1-\text{NHC}(\text{=O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NHS}(\text{=O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{V}^1-\text{NHS}(\text{=O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{V}^1-\text{C}(\text{=O})\text{R}^6$ 、ヘテロアリール、
アリール、ヘテロシクリル、オキソ、 $-\text{V}^1-\text{NH}_2$ 、 $-\text{V}^1-\text{NHR}^6$ 、 $-\text{V}^1-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NHR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NHR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、シアノ(C_1-C_6)アルキル、 $-\text{V}^1-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{V}^1-\text{C}(\text{=O})\text{NHR}^6$ 、 $-\text{V}^1-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{V}^1-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 又は $-\text{V}^1-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 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】



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ル、オキソジヒドロピリダジニル、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、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

10

20

30

40

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、オキソジヒドロビリダジニル、オキソジヒドロビリミジニル、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。

【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、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。

【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

10

20

30

40

50

について上記に記載されたとおりである。

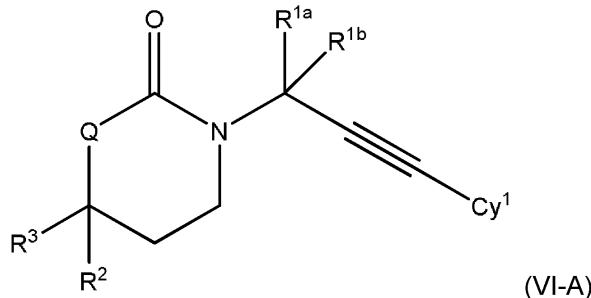
【0225】

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 H₂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し、Cy¹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。

【0226】

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21】



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。

【0227】

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。

【0228】

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^{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になって、シクロプロピルを形成し、Cy¹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

10

20

30

40

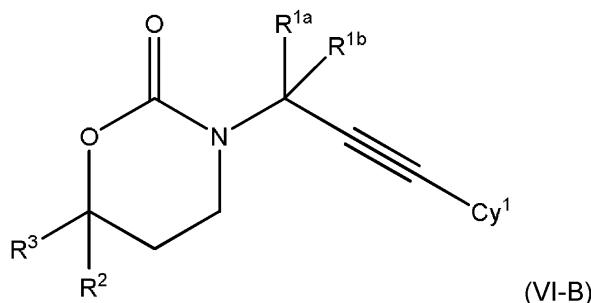
50

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、オキソジヒドロピリニル、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】



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。

【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。

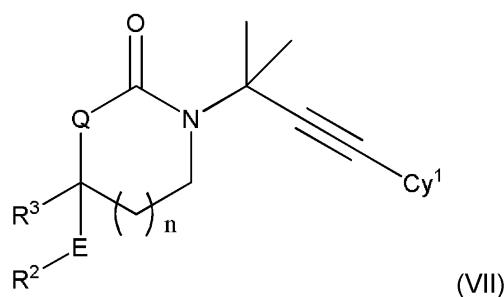
【0231】

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になって、シクロプロピルを形成し、Cy¹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。

【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】



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】

10

20

30

40

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、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(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。

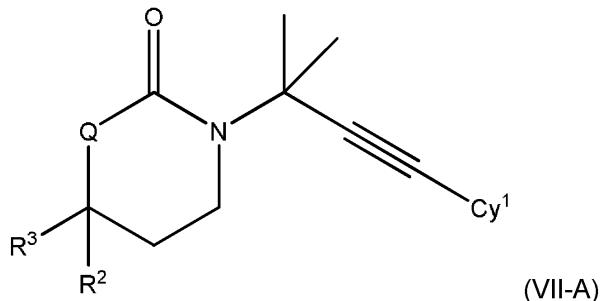
【 0 2 3 5 】

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、C H₂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。

【 0 2 3 6 】

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 2 4】



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 3 7 】

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。

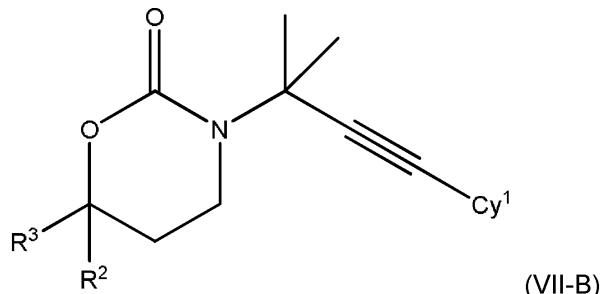
【 0 2 3 8 】

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、CH₂又はN
Hであり、Cy¹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、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、ペラジニ
ル

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-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。

【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】

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。

20

【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、Cy¹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(VII-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

【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、R³は、(C₃-C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂-C₅)アルキル、シアノ(C₂-C₅)アルキル、ジヒドロキシ(C₃-C₅)アルキル、-H₂NCO(C₁-C₅)アルキル、(C₁-C₂)アルコキシ(C₁-C₄)アルキル、H₂NSO₂O(C₂-C₅)アルキル、H₂NSO₂NH(C₂-C₅)アルキル、オキソ(C₂-C₅)アルキル、MeC(=O)NH(C₂-C₅)アルキル、MeSO₂NH(C₂-C₅)アルキル又はMeSO₂NH(C₂-C₅)アルキルであり、そしてそれぞの構造式(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。

【 0 2 4 3 】

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、R³は、各々場合により、メチル、HO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNH₂(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNH₂(=O)NH-、MeNH₂(=O)O-、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂C₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNH₂(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNH₂(=NC₂N)NH-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(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、FC₂CH₂CH₂NH、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、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-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)について上記に記載されたとおりである。

【 0 2 4 4 】

$C_4 - C_7$) 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、($C_1 - C_6$)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；R³は、各々場合により、メチル、 HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $MeC(=O)NH^-$ 、 $MeS(=O)_2NH^-$ 、 $H_2NC(=O)^-$ 、 $MeNHCO(=O)^-$ 、 $H_2O_2C^-$ 、(HO)₂ $P(=O)O^-$ 、 $H_2NS(=O)_2O^-$ 、 $H_2NS(=O)_2N^-$ 、 $MeNHC(=O)NH^-$ 、 $MeNHCO(=O)O^-$ 、オキソ、シアノ、 HO_2C^- 、 $HOCH_2CH_2NH^-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH^-$ 、 $H_2NC(=O)NH^-$ 、 $EtNHC(=O)NH^-$ 、 $MeOC(=O)NH^-$ 、 $MeNHCO(=N)N^-$ 、 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、 FC_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、R²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、-NO₂、-NH₂、-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($C_1 - C_6$)アルキル、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；R³は、各々場合により、メチル、 HO^- 、 MeO^- 、 H_2N^- 、 $MeC(=O)NH^-$ 、 $MeS(=O)_2NH^-$ 、 $H_2NC(=O)^-$ 、 $MeNHCO(=O)^-$ 、 HO_2C^- 、 $HOCH_2CH_2NH^-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH^-$ 、 $H_2NC(=O)NH^-$ 、 $EtNHC(=O)NH^-$ 、 $MeOC(=O)NH^-$ 、 $MeNHCO(=N)N^-$ 、 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、 FC_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)について上記に記載されたとおりである。

C - 、 Me NH C (= O) NH - 、 オキソ、 シアノ、 HOCH₂C (= O) NH - 、 Et NH C (= O) NH 、 Me S - 、 Me SO₂ - 、 Me SO₂N (Me) - 、 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、 H₂NCONH - 、 H₂NCO₂ - 、 HOCH₂CH₂O - 、 Me NH - 、 Me₂N - 及び Me CONMe 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。 10

【 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、 R² 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 - R² は、シクロプロピルメチルであり、そして R² 又は E - R² により表される基は、場合により、 (C₁ - C₄) アルキル、 (C₁ - C₄) アルコキシ、 (C₁ - C₄) ハロアルキル、 (C₁ - C₄) 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； R³ は、各々場合により、メチル、 HO - 、 Me O - 、 H₂N - 、 Me C (= O) NH - 、 Me S (= O)₂NH - 、 H₂NC (= O) - 、 Me NH C (= O) - 、 HO₂C - 、 Me NH C (= O) NH - 、 オキソ、シアノ、 HOCH₂C (= O) NH - 、 Et NH C (= O) NH 、 Me S - 、 Me SO₂ - 、 Me SO₂N (Me) - 、 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、 H₂NCONH - 、 H₂NCO₂ - 、 HOCH₂CH₂O - 、 Me NH - 、 Me₂N - 及び Me CONMe 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； Cy¹ 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 Cy² 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 40

- 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。

【0247】

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、R²は、場合により、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)アルコキシ、(C₁ - C₄)ハロアルキル、(C₁ - C₄)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；R³は、2 - メチルアリル、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、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；Cy¹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Cy²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)、(II-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

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、R²は、フェニル又はフルオロフェニルであり；R³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C_y¹及びC_y²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)についてのオキソ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、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメチル、CF₃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、R²は、フェニル又はフルオロフェニルであり；R³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C_y¹により表される基は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、メチル、エチル、シクロプロピル、ジフルオロメタン、CF₃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、(C₁-C₆)アルキル、ハロ(C₁-C₆)アルキル又は(C₃-C₆)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、R²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-R²は、シクロプロピルメチルであり、そしてR²又はE-R²により表される基は、場合により、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)アルコキシ、(C₁-C₄)ハロアルキル、(C₁-C₄)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；R³は、各々場合により、メチル、HO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)NH-、H₂NC(=O)-、MeNH₂(=O)-、HO₂C-、MeNH₂(=O)NH-、オキソ、シアノ、HOCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH-、

10

20

30

40

50

M₂S - 、 M₂SO₂ - 、 M₂SO₂N (M₂) - 、 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル、 H₂NCONH - 、 H₂NCO₂ - 、 HOCH₂CH₂O - 、 MeNH - 、 Me₂N - 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； Cy¹ 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
 30
 40
 50

【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、R² は、場合により、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) アルコキシ、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) 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； R³ は、2 - メチルアリル、M₂SO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CM₂CH₂、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； Cy¹ 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CH₂であり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、O又はNR⁵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CH₂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NR⁵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又はOであり、Eは、結合であり、そしてnは、1である。あるいは、Qは、O又はNR⁵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、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又はCH₂であり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是NR⁵であり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是NHであり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是Oであり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是NR⁵であり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是NHであり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是CH₂であり、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是NR⁵であり、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是NHであり、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是Oであり、Eは、結合であり、nは、1であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是NR⁵であり、Eは、結合であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是NHであり、Eは、結合であり、そしてA¹は、結合である。あるいは、Qは、O又是CH₂であり、nは、1であり、そしてA²は、結合である。あるいは、Qは、O又是NR⁵であり、nは、1であり、そしてA²は、結合である。あるいは、Qは、O又是NHであり、nは、1であり、そしてA²は、結合である。
30
40
50

【 0 2 5 4 】

R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、場合により置換されている (C₁ - C₆) アルキルである。あるいは、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る。あるいは、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。あるいは、R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴- 及び R⁴S(=O)₂NR⁴- 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 (C₁ - C₆) アルキルである。あるいは、R^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、メチル又はエチル基である。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、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴- 及び R⁴S(=O)₂NR⁴- 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^{1a} 及び R^{1b} は、独立して、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴- 及び R⁴S(=O)₂NR⁴- 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^{1a} は、メチルであり、そして R^{1b} は、エチルである。あるいは、R^{1a} 及び R^{1b} は、エチルである。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、場合により置換されている (C₃ - C₆) 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になって、非置換の(C₃-C₆)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になって、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OOC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-及びR⁴S(=O)₂NR⁴-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、(C₃-C₆)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になって、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OOC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-及びR⁴S(=O)₂NR⁴-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、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OOC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-及びR⁴S(=O)₂NR⁴-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】

Cy¹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Cy²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、Cy¹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、Cy¹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、Cy¹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、Cy¹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、Cy¹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Cy²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、Cy¹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Cy²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、Cy¹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、Cy¹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Cy²は、Hである。あるいは、Cy¹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Cy²は、Hである。あるいは、Cy¹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Cy²は、Hである。Cy¹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Cy²は、Hである。

10

20

30

40

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、 C_y^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、 C_y^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 C_y^1 及び C_y^2 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、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHc-Pr$ 、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。

【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、シクロペプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[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_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、C₂O₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換アミド及びN,N-ジアルキル置換アミドを含むか、又はオキソによって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ェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1,3-ジオキソラン、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、ハロゲン及びオキソを含む。

【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^{*}」及び「S^{*}」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^{*}」、「R^{*}」、「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）、光学的に純粹な酸、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、立体化学的に純粹である。「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%で光学的に純粹である。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、グリコリルアルサンilate (glycolylarsanilate)、ヘキシリレゾルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト酸塩、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)、ナプシル酸塩、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、トシリル酸塩及びトリエチオダイド塩を含む。

【0278】

以下の略語は、下記に示された意味を有する：

【0279】

10

20

【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) ₂ 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
c-Pr	シクロプロピル
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
DBU	1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCC	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCU	N, N'-ジシクロヘキシルウレア
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム
DIEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン
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
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
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 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	10
MsCl	メタンスルホニルクロリド	
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	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaN ₃	アジ化ナトリウム	20
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ 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	
Pd ₂ (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	
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	

TBDPSCl	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 ₃ 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 _{ext}	外部温度	10
T _{int}	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 _R	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、A¹、A²、C_y¹、C_y²、Q、R^{1a}、R^{1b}、R²、R³、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、ヒドロキシリル、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用することが望まれることもある。これは、特に過剰な試薬を蒸発又は抽出により容易に除去できる場合に当てはまる。反応混合物中のHClを中和するために使用される塩基は、一般に僅かな過剰量～相当な過剰量(1.05～5当量)で使用される。

【0281】

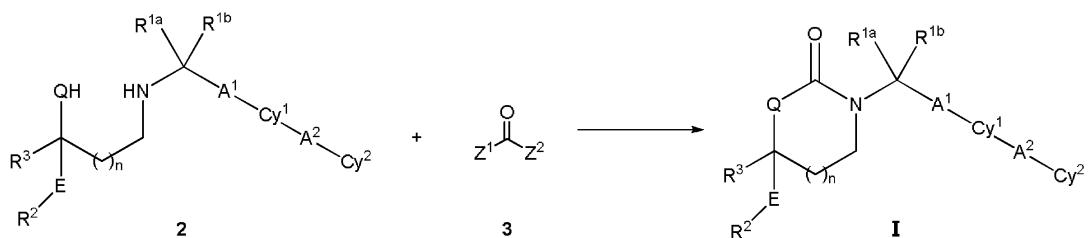
第一の工程において、式(I)の化合物(ここでQ=O又はNR⁵である)は、THF、CH₂Cl₂、トルエン又はMeCNのような不活性溶媒中、通常はそれぞれトリエチルアミン又はNaHCO₃のような有機又は無機塩基の存在下、-10～120で、式2のアミノアルコール(Q=O)又はジアミン(Q=NR⁵)中間体と、式3の試薬(ここでZ¹及びZ²は、クロリド、1-イミダゾリル又はアリールオキシドのような脱離基である)との反応により調製することができる：

30

30

40

【化26】

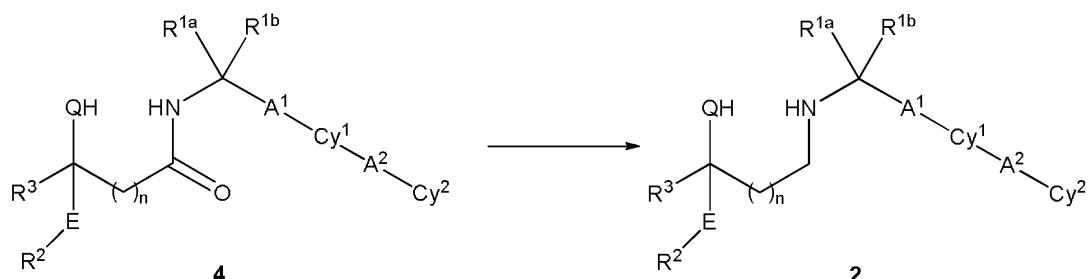


試薬 3 のある例は、それらが市販されているために特に便利である。例えば Z^1 及び Z^2 が共にクロリドのとき、3 は、ホスゲンである。 Z^1 及び Z^2 が共に 1 - イミダゾリルのとき、3 は、カルボニルジイミダゾールである。 Z^1 がクロリドであり、 Z^2 が *p* - ニトロフェノキシドのとき、3 は、クロロギ酸 *p* - ニトロフェニルである。 Z^1 及び Z^2 が共に OCCl_3 のとき、3 は、トリホスゲンであり、そしてモル当量のわずか 3 分の 1 を使用することができる。

【0282】

式 2 の中間体は、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 溶液、 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 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 ~ 100 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：

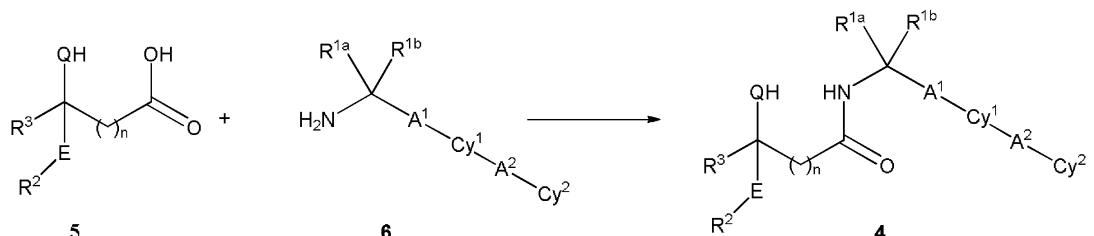
【化27】



【0283】

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 ~ 30 で、1 時間 ~ 24 時間の間の、式 5 の - 、 - 又は - ヒドロキシ酸 ($\text{Q} = \text{O}$) 又は式 5 の保護 - 、 - 又は - アミノ酸 ($\text{Q} = \text{NR}^5$) 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：

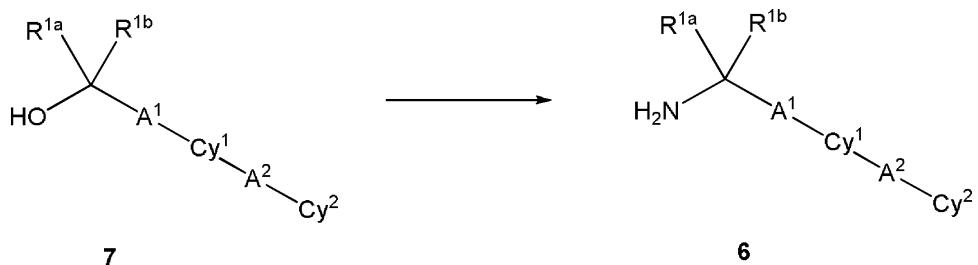
【化28】



【0284】

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：

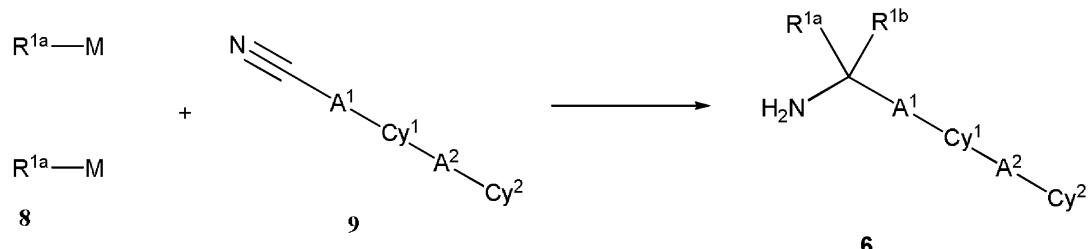
【化 2 9】



【 0 2 8 5 】

式 6 のアミン（ここで $R^1a = R^1b$ ）は、式 8 の有機金属試薬（ここで M は、好ましくは L_i である）の、式 9 のニトリルへの二重付加により調製することができる：

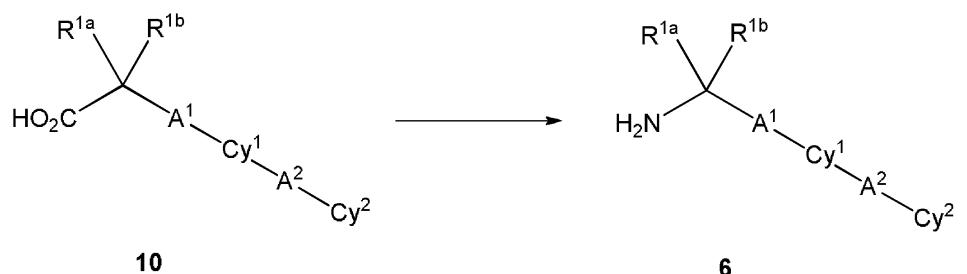
【化 3 0 】



〔 0 2 8 6 〕

式 6 のアミンはまた、例えばジフェニルホスホリルアジドを用いての、式 10 のカルボン酸のHoffman又はCurtius転位により、調製することができる：

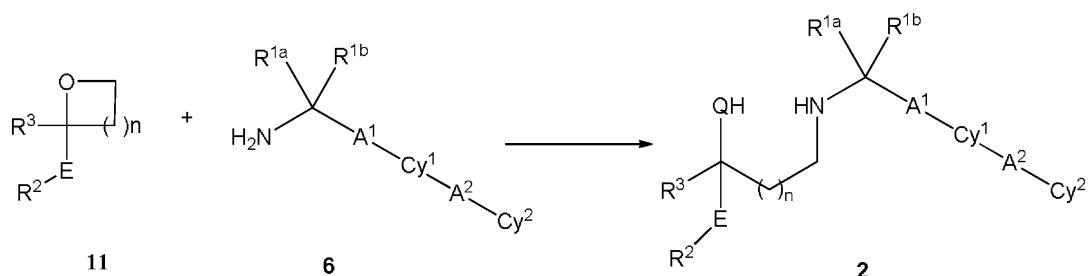
【化 3 1】



【 0 2 8 7 】

式 2 の中間体（ここで $Q = 0$ であり、 $n = 0$ 又は 1 である）は、式 1 1 のエポキシド（ $n = 0$ ）又はオキセタン（ $n = 1$ ）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 2】

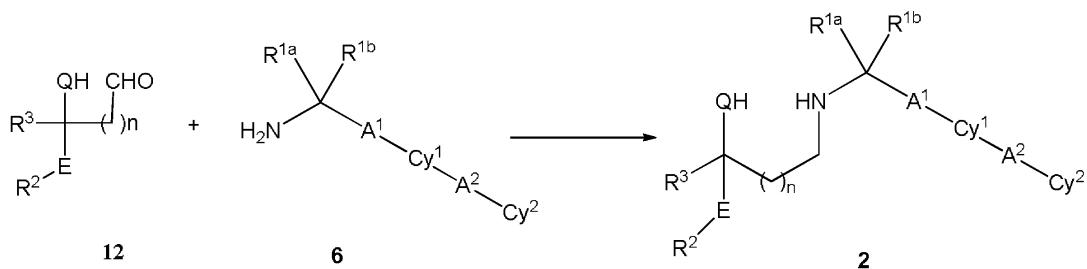


【 0 2 8 8 】

式 2 の中間体（ここで Q = O 又は保護された N R⁵ である）はまた、式 1 2 のアルデヒドの、式 6 のアミンとの還元的アミノ化により、調製することができる。アルデヒドの還元的アミノ化の方法は、Baxter, E. W. and Reitz, A. B. "Organic Reactions" Volume

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

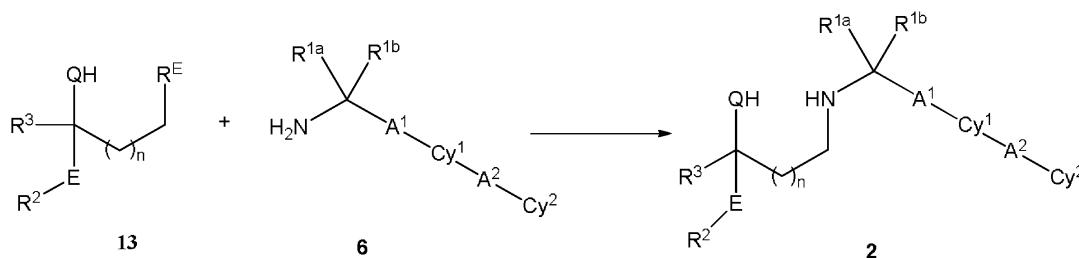
【化33】



【0289】

式2のアミン中間体（ここでQ = O又は保護されたN R⁵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OSO₂R^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：

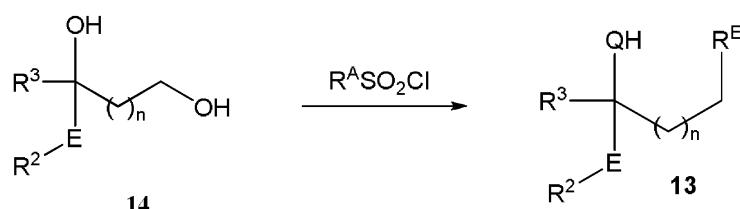
【化34】



【0290】

式13のスルホナート中間体（ここでQ = Oであり、R^E = OSO₂R^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^ASO₂Clを用いて、調製することができる：

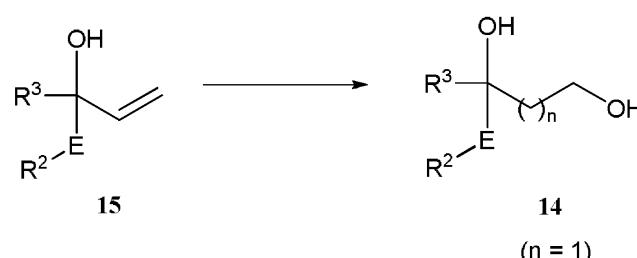
【化35】



【0291】

式14のジオール中間体（ここでn = 1である）は、式15のアリルアルコールのヒドロウ素化により、調製することができる：

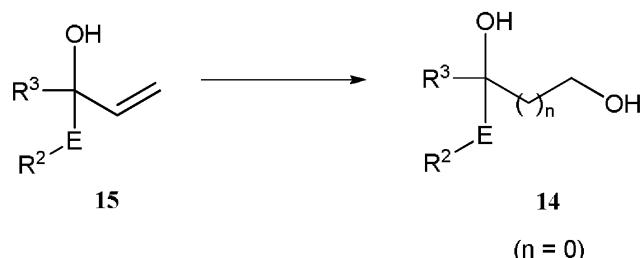
【化36】



【0292】

式14のジオール中間体（ここでn = 0である）は、式15のアリルアルコールのオゾン分解及び還元により、調製することができる：

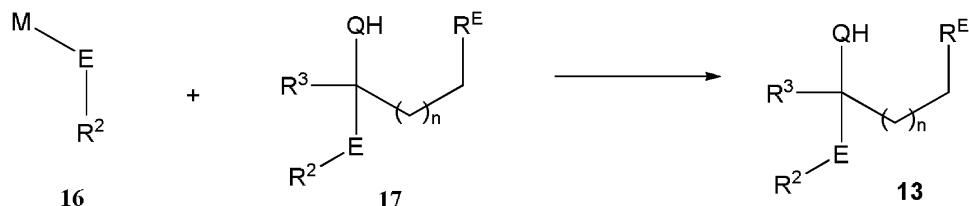
【化 3 7】



〔 0 2 9 3 〕

式 13 のハライド中間体（ここで $n = 1$ であり、 R^E は、クロリドである）は、式 16 の有機金属試薬（ここで M は、Li、MgCl、MgBr、MgI、ZnI である）の、場合により $CeCl_3$ 存在下での、式 17 のケトン中間体を用いた付加により、調製することができる：

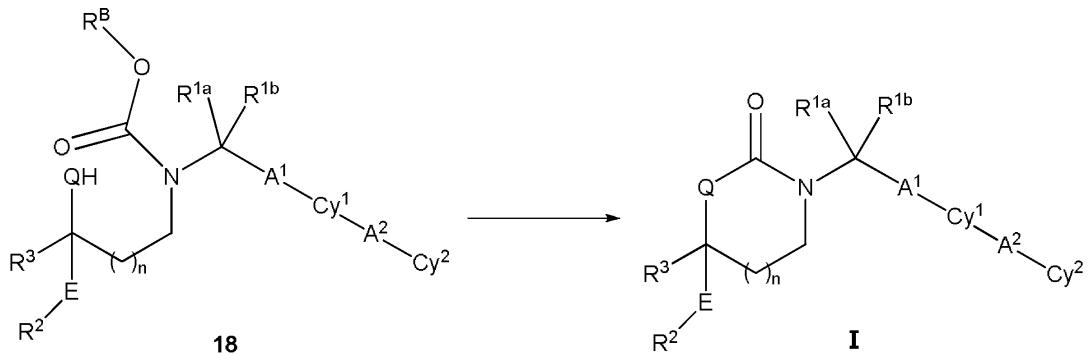
【化 3 8】



〔 0 2 9 4 〕

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^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、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:

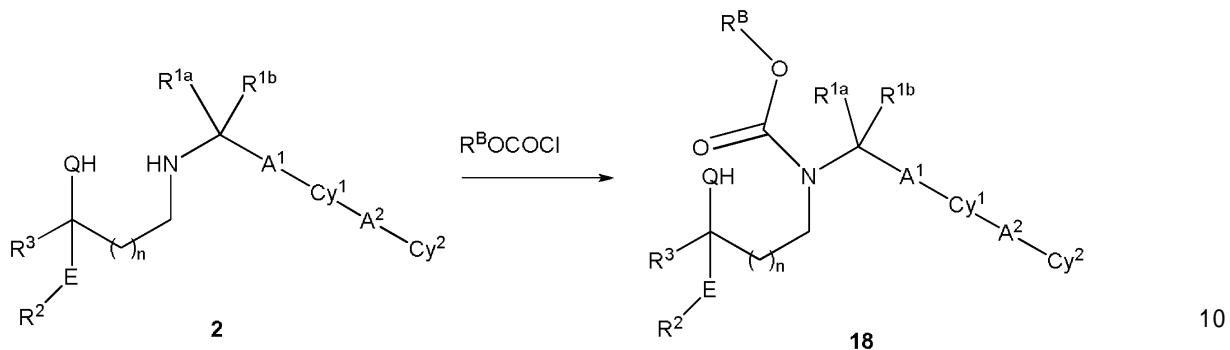
【化 3 9】



【 0 2 9 5 】

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^B O C O C 1 のクロロホルマートとの、又は $R^B = t - Bu$ のとき、 Boc_2O との反応により、調製することができる。

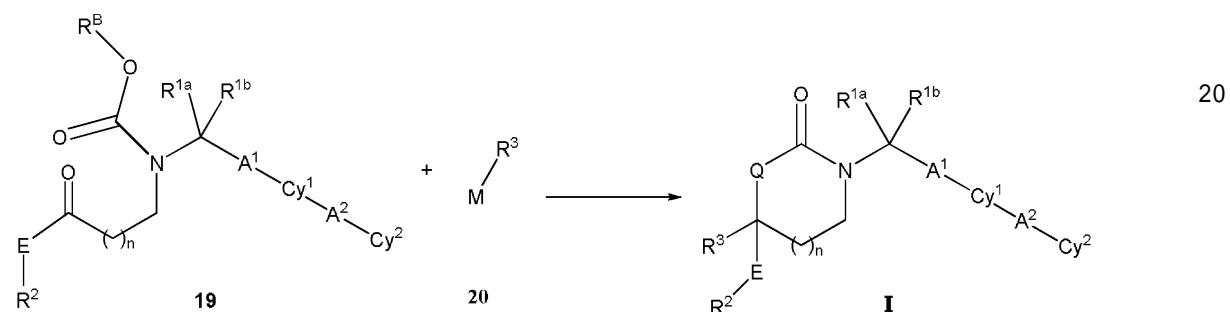
【化40】



【0296】

第三の工程において、式(I)の化合物は、式19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）、式20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41】

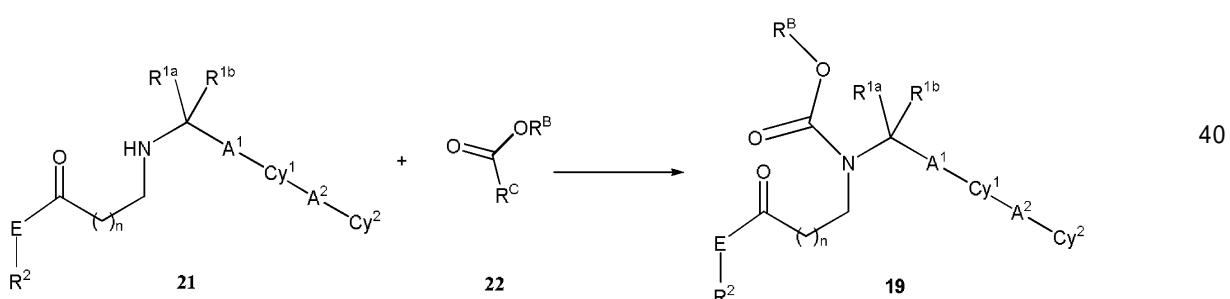


具体的な実施例において、有機金属試薬20は、アリルマグネシウムプロミド、アリル亜鉛(II)プロミド、塩化(2-メチルアリル)マグネシウム又は(2-メトキシ-2-オキソエチル)亜鉛(II)プロミドである。MがMgCl、MgBr又はMgIである場合、CeCl₃を反応混合物に添加することが有利である。

【0297】

式19のケトカルバマートは、式21のアミノケトンの、式22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：

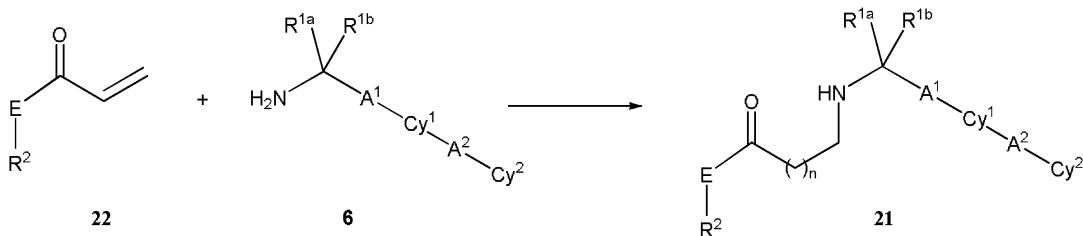
【化42】



【0298】

式21のアミノケトン（ここでn=1である）は、式23の-, -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：

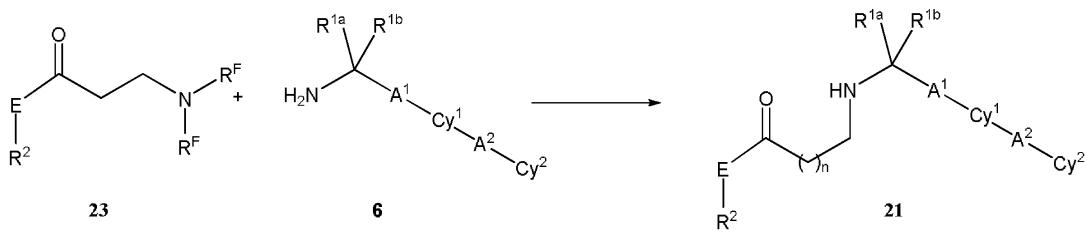
【化43】



【0299】

式21のアミノケトン（ここで $n = 1$ である）は、式23の-ジアルキルアミノケトン（ここで 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：

【化44】

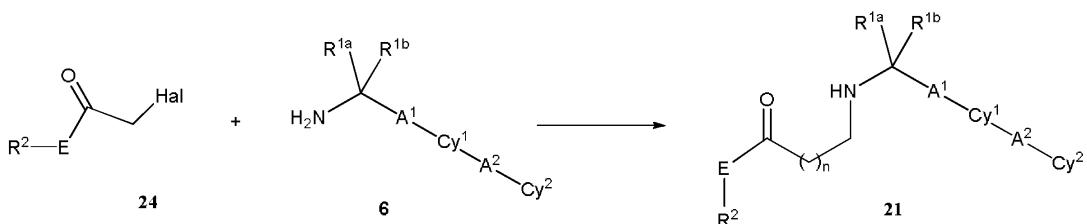


式23の-ジアルキルアミノケトンは、式22の-不飽和ケトンと式 $R^F\text{NH}$ のジアルキルアミンから、同様に誘導される。

【0300】

式21のアミノケトン（ここで $n = 0$ である）は、式24の-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：

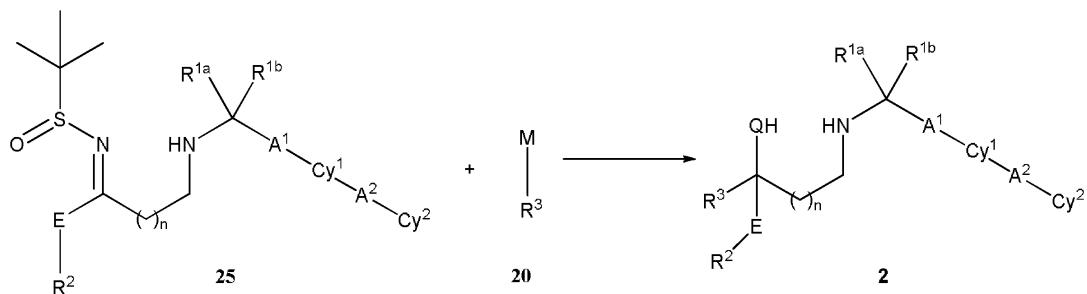
【化45】



【0301】

式2のジアミン中間体（ここで $Q = \text{NH}$ である）は、式20の有機金属試薬の、式25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：

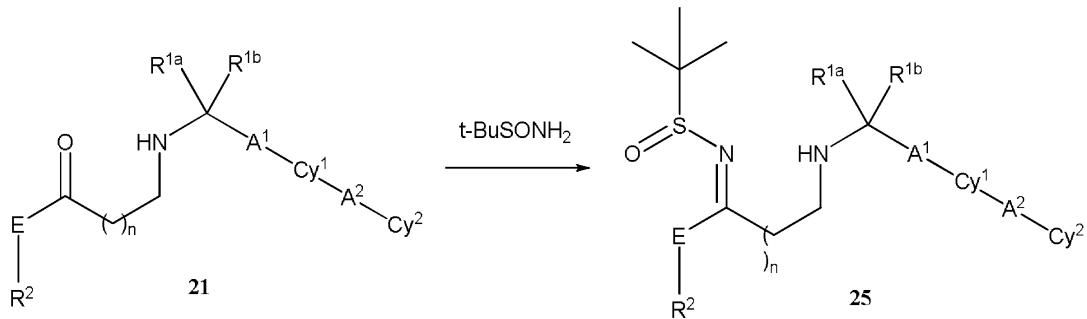
【化46】



【0302】

式25のt-ブチルスルフィニルイミンは、式21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：

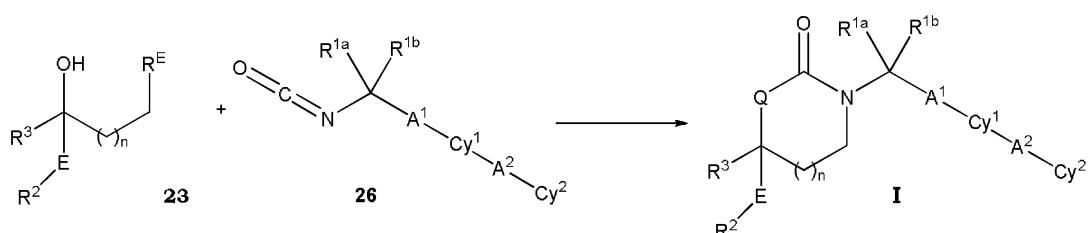
【化47】



【0303】

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23の化合物の、式26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48】

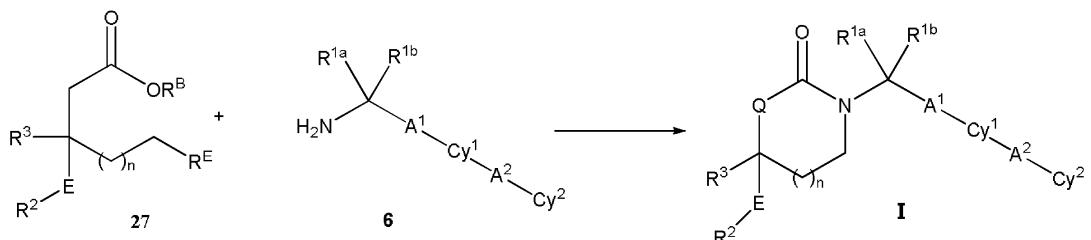


式26のイソシアナートは、式6のアミンから、ホスゲン、ジホスゲン又はトリホスゲンを用いての処理により、調製することができる。

【0304】

第五の工程において、式(I)の化合物(ここでQ = CH₂である)は、式27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OSO₂R^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49】

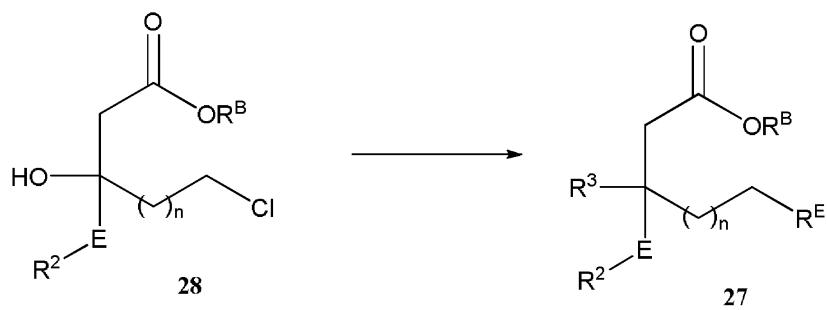


【0305】

式27の中間体(ここでEは、結合であり、R²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R³は、アリルである)は、式28のアルコールからTiCl₄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

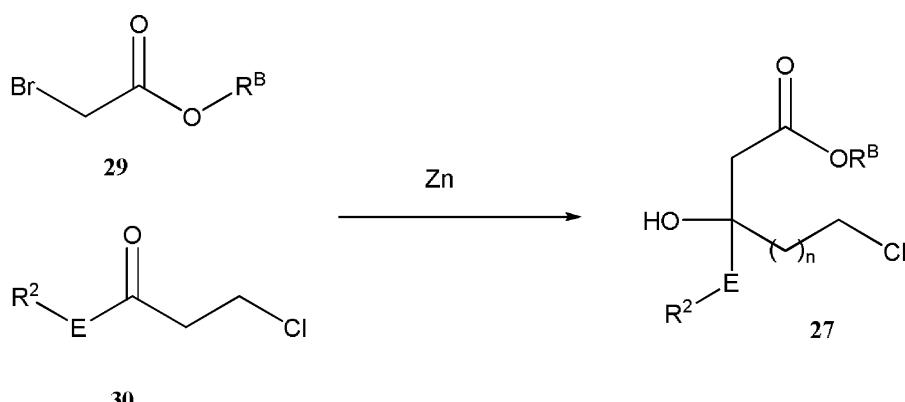
【化50】



【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-クロロケトンとのReformatsky反応により、調製することができる。

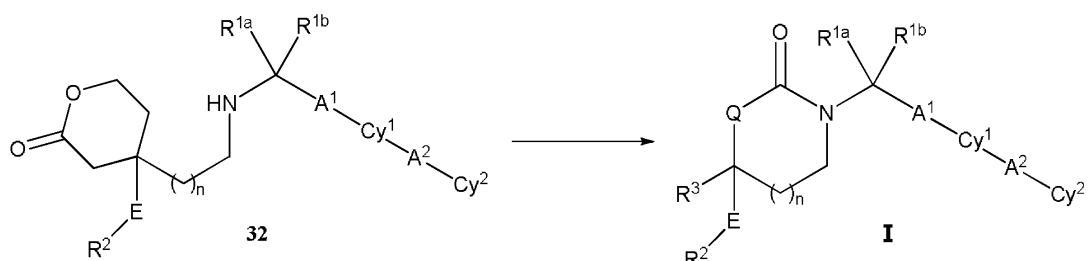
【化51】



【0307】

第六の工程において、式(I)の化合物（ここでQ = C₂H₅であり、R³はC₂H₅、C₂H₅OH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】

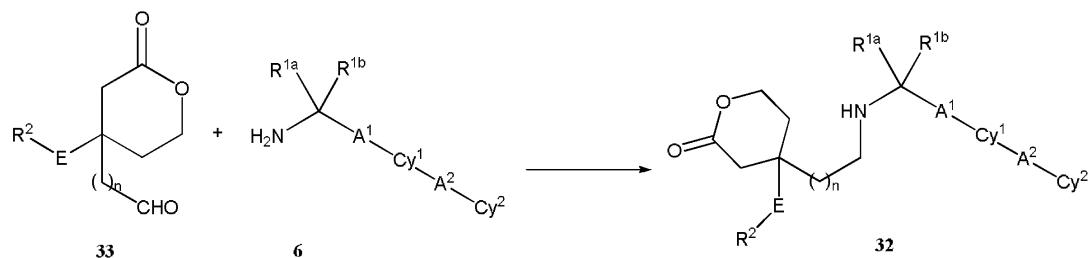


【0308】

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、NaCNBH₃又はNaBH(OAc)₃H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

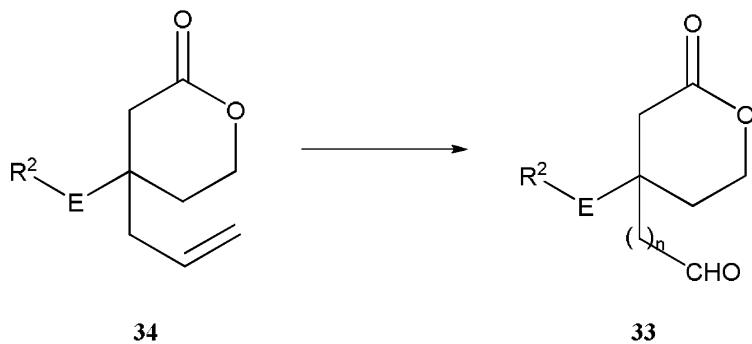
【化53】



【0309】

式33のアルデヒド（ここで $n = 1$ である）は、式34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33のアルデヒド（ここで $n = 2$ である）は、式34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。

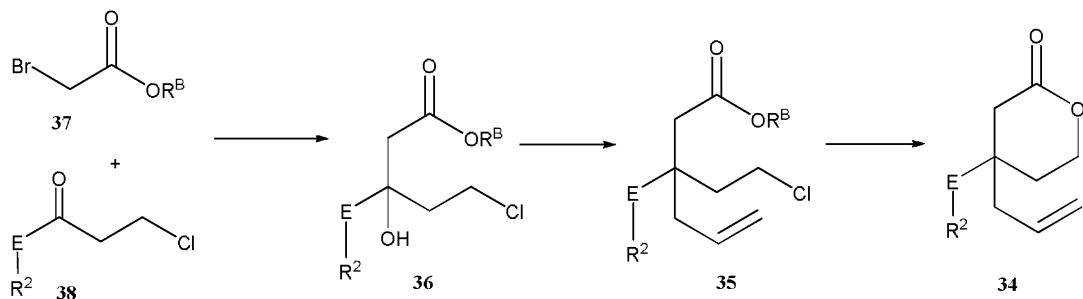
【化54】



【0310】

式34のアリルラクトンは、式35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35のクロロエステルは、式36のヒドロキシエステルから、 $TiCl_4$ 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36のヒドロキシエステルは、式37の-ブロモアセタート及び式38の-クロロケトンのReformatsky反応により、利用可能である。

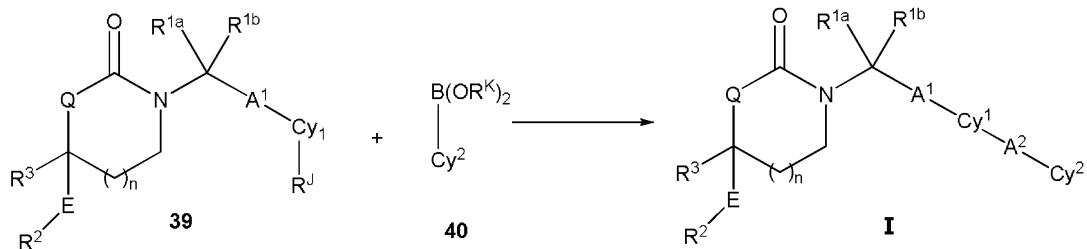
【化55】



【0311】

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 $B(OR^K)_{2,4,5,5}$ - 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。

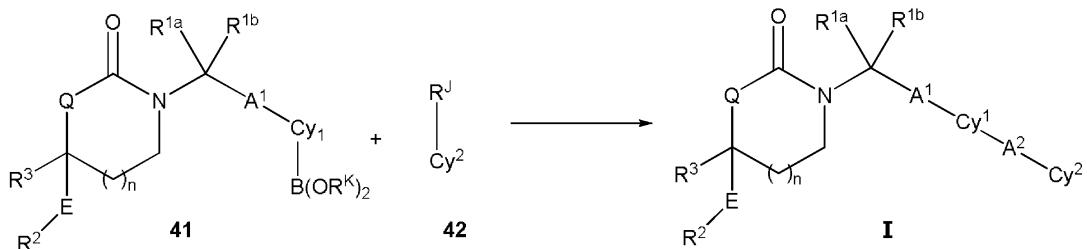
【化56】



10

あるいは、式41のホウ素化合物は、式42の化合物（ここでR^J及びR^Kは、真上にて定義されたとおりである）と反応させることができる。

【化57】



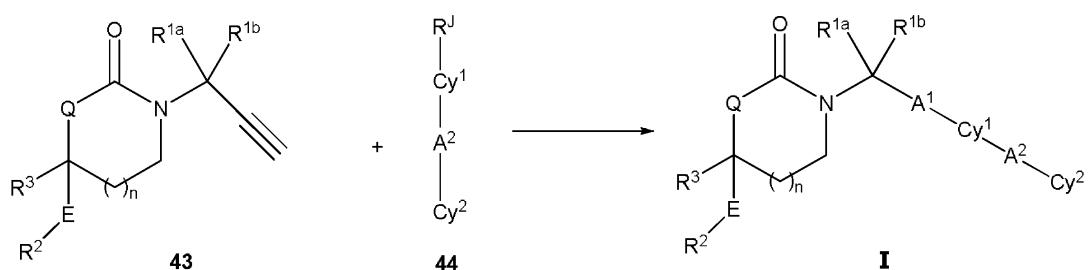
20

式41のホウ素化合物は、式39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。

【0312】

第八の工程において、式(I)の化合物（ここでA¹は、エチニルである）は、式43の化合物の、式44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58】



30

【0313】

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R³が、-ヒドロキシ(C₂-C₆)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R³が、-カルボキシ(C₁-C₅)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R³が、-カルボキシ(C₁-C₆)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(C₁-C₆)アルキルアミンとカップリングし、R^{1a}、R^{1b}又はR³が、-H₂N C(=O) (C₁-C₆)アルキル又は-{(C₁-C₆)アルキルNH C(=O)} (C₁-C₆)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R³が、-ヒドロキシ(C₁-C₆)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R³が、-アミノ(C₁-C₆)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R³が、アミノ(C₁-C₆)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R³が、{アセチルアミノ}(C₁-C₆)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R³が、アミノ(C₁-C₆)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R³が、{メタンスルホニルアミノ}(C₁-C₆)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、(C₂-C₆)アルケニルである式(I)の化合物を、ヒドロウ素化して、R^{1a}又はR^{1b}が、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルキルである式(I)の化合物を得る。 10

(7) R³が、(C₂-C₆)アルケニルである式(I)の化合物を、ヒドロウ素化して、R³が、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルキルである式(I)の化合物を得る。

(8) R^{1a}又はR^{1b}が、(C₂-C₆)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、R¹が、ビシナルのジヒドロキシ(C₂-C₆)アルキルである式(I)の化合物を得ることができる。

(9) R³が、(C₂-C₆)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、R³が、ビシナルのジヒドロキシ(C₂-C₆)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、(C₂-C₆)アルケニルである式(I)の化合物を、オゾン、続いてNaBH₄と反応させ、R^{1a}又はR^{1b}が、-ヒドロキシ(C₁-C₅)アルキルである式(I)の化合物を得ることができる。

(11) R³が、(C₂-C₆)アルケニルである式(I)の化合物を、オゾン、続いてNaBH₄と反応させ、R³が、-ヒドロキシ(C₁-C₅)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R³が、アミノ(C₁-C₆)アルキルである式(I)の化合物を、(C₁-C₆)アルキルイソシアナートと反応させ、R^{1a}、R^{1b}又はR³が、(C₁-C₆)アルキルアミノカルボニルアミノ(C₁-C₆)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R³が、アミノ(C₁-C₆)アルキルである式(I)の化合物を、(C₁-C₆)アルキルクロロホルマートと反応させ、R^{1a}、R^{1b}又はR³が、(C₁-C₆)アルコキシカルボニルアミノ(C₁-C₆)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R³が、アミノ(C₁-C₆)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R³が、アミノスルホニルアミノ(C₁-C₆)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R³が、アミノ(C₁-C₆)アルキルである式(I)の化合物を、(C₁-C₆)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R³が、(C₁-C₆)アルキルアミノスルホニルアミノ(C₁-C₆)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R³が、ヒドロキシ(C₁-C₆)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R³が、アミノスルホニルオキシ(C₁-C₆)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R³が、ヒドロキシ(C₁-C₆)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、(C₁-C₆)アルキルアミン又はジ(C₁-C₆)アルキルアミンと反応させ、R^{1a}、R^{1b}又はR³が、アミノカルボキシ 50

(C₁ - C₆)アルキル、(C₁ - C₆)アルキルアミノカルボキシ(C₁ - C₆)アルキル又はジ(C₁ - C₆)アルキルアミノカルボキシ(C₁ - C₆)アルキルである式(I)の化合物を得ることができる。

(18) R¹^a、R¹^b又はR³が、ヒドロキシ(C₁ - C₆)アルキルである式(I)の化合物を、POCl₃と反応させ、R¹^a、R¹^b又はR³が、(HO)₂P(=O)O(C₁ - C₆)アルキルである式(I)の化合物を得ることができる。

(19) R³が、アリル又はホモアリルである式(I)の化合物を、PdCl₂及びCuCl存在下で酸素と反応させ、R³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) R³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、R³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。 10

(21) R³が、-CH₂CO₂Me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、R³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) R³が、アリル又は-CH₂C(Me)=CH₂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、R³が、それぞれ-CH₂CH(CN)Me又は-CH₂CMe₂CNである式(I)の化合物を得ることができる。 20

(23) R³が、CH₂C(Me)₂CNである式(I)の化合物を、PdCl₂存在下、アセトアミドで処理し、R³が、CH₂CMe₂C(=O)NH₂である式(I)の化合物を得ることができる。

(24) R³が、-CH₂C(Me)=CH₂である式(I)の化合物を、m-CPBA、続いて水素化トリエチルホウ素リチウムで処理し、R³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。 30

【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 / CH₃CN; 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)

10

20

30

40

【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)		
	0	A%	B%
	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

【0317】

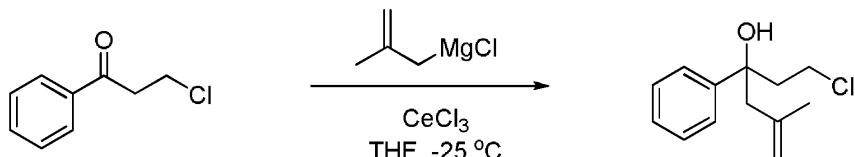
調製1

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59】



THF 1500mL (Karl Fischer滴定に基づき $\text{H}_2\text{O} < 100\text{ ppm}$) 中のマグネシウムの削りくず (46.7g, 1.94mol) の攪拌した懸濁液に、ヘキサン中の 1M DIBAL - H 53.0mL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 (160g, 1.77mol) 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 0.8M を示した。無水 CeCl_3 307.0g (1.25mol) を含有する乾燥したフラスコに、室温、窒素下で、該Grignard試薬 1556.8mL (0.8M, 1.25mol) 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 200mL中の 3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン 200g (1.19mol) 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 1200mL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 (500mL) 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 でチエースして、Karl Fischer滴定に基づき $\text{H}_2\text{O} < 500\text{ ppm}$ を達成した。粗生成物 (306g, 8.3wt%、収率 95%) は、工程3で直接用いた。 $^1\text{H-NMR}$ 分光法 (500 MHz, CDCl_3) 7.38-7.37 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J = 7.9\text{ Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.57 (dd, $J = 5.6, 10.7$ and $10.7, 1\text{H}$), 3.13 (ddd, $J = 4.7, 10.7$ and 10.7 Hz , 1H), 2.66 (d, $J = 13.3\text{ Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J = 11.3\text{ Hz}$, 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)。 $^{13}\text{C-NMR}$ 分光法 (125 MHz, CDCl_3) 144.3, 141.4, 128.0, 126.6, 124.8, 116.1, 74.2, 50

30

40

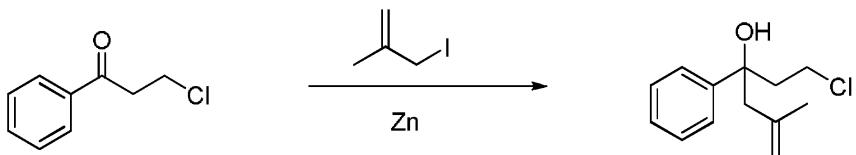
50

1.2, 46.0, 39.9, 23.9。

【0318】

方法2

【化60】



10

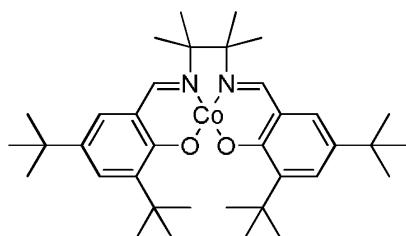
T H F (5 0 mL) 中の 3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (1 6 . 8 g 、 0 . 1 mol) の溶液を、 N H ₄ C l 飽和水溶液 (2 6 0 mL) 及び T H F (6 5 mL) の混合物中の、亜鉛粉末 (1 3 g 、 0 . 2 mol) のよく攪拌した懸濁液に加えた。 T H F (5 0 mL) 中の 3 - ヨード - 2 - メチルプロパ - 1 - エン (3 6 . 4 g 、 0 . 2 mol) の溶液を滴下した。反応は穏やかな発熱であり、混合物は自発的に還流を始めた。還流がおさまった後、混合物を 1 時間攪拌した。 T L C 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。 T H F (3 0 mL) 中の 3 - ヨード - 2 - メチルプロパ - 1 - エン (1 8 . 2 g 、 0 . 1 mol) の溶液を加え、そして混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を E t O A c (2 × 5 0 0 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 / E t O A c 5 0 : 1 3 0 : 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 (1 7 g 、 収率 7 6 %) を油状物として得た。

【0319】

調製2

コバルト触媒A

【化61】



30

5 0 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 . 4 3 0 2 g 、 0 . 7 8 mmol 、 1 . 0 当量) 、 E t O H (1 7 mL) 、及び C o (O A c) ₂ (0 . 1 3 8 5 g 、 0 . 7 8 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 E t O H (1 0 mL) で洗浄し、そして高真空中で乾燥させて、コバルト (II) 錫体 0 . 3 5 3 3 g (7 5 %) を得た。

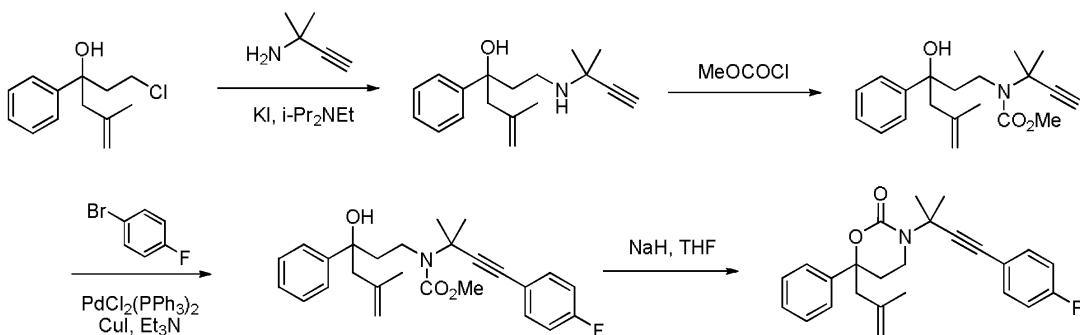
40

【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62】



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 (550 mg、2.45 mmol)、1,1 - ジメチルプロパルギルアミン (204 mg、2.45 mmol)、K I (447 mg、2.7 mmol)、i - Pr₂NEt (0.5 mL、2.7 mmol) 及び乾燥 D M F (3 mL) の攪拌した混合物を、油浴中、80 で 24 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 C H₂Cl₂ 中 0 ~ 10 % MeOH の勾配で溶離する、12 - 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 (283 mg、42 %) 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。L C - M S 方法 1 t_R = 1.08 分、m/z = 272。 20

【0321】

工程2

C H₂Cl₂ (10 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 (283 mg、1.04 mmol) の攪拌した溶液を、氷浴中で冷却し、そして i - Pr₂NEt (0.2 mL、1.1 mmol)、続いてクロロギ酸メチル (0.08 mL、1.05 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、そして追加の MeOCCl (0.08 mL、1.05 mmol) を加えた。混合物を室温に温まるにまかせて、そして MeOCCl (0.25 mL、3.2 mmol)、続いて D M A P (1 結晶片) を加えた。混合物を一晩室温で攪拌し、EtOAc (90 mL) で希釈し、5 % HCl 水溶液 (15 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ 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 (96 mg、28 %) を、褐色の油状物として得た。L C - M S t_R = 1.96 分、m/z = 352 (M+23)、312 (M-18)。 30

【0322】

工程3

攪拌子 (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 (37 mg、0.11 mmol)、1 - プロモ - 4 - フルオロベンゼン (39 mg、0.22 mmol)、CuI (2 mg、0.011 mmol)、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (4.7 mg、0.007 mmol) 及び Et₃N (1.5 mL) を入れた。混合物に N₂ を 5 分間注入し、そしてマイクロ波中、100 で 2 時間加熱した。混合物を濃縮し、そして残留物を EtOAc (90 mL) に再溶解させ、5 % HCl 水溶液 (15 mL)、NaHCO₃ 飽和水溶液 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去して、橙色の油状物 (46 mg) を得て、これを 2 - g シリカ S P E カートリッジに適用し、ヘキサン中 0、10、25、50 及び 100 % EtOAc (各々 15 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 (35 mg、73 %) を油状物として 40

50

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

【0323】

工程 4

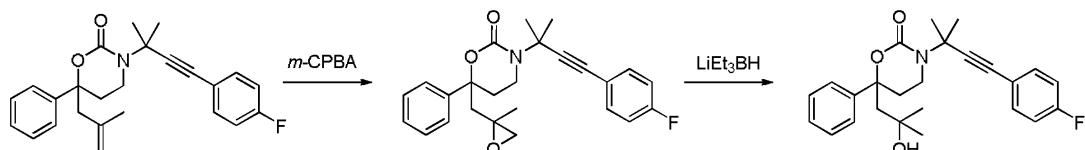
乾燥 THF (2 mL) 中の 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル (3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル) カルバミン酸メチル (3.5 mg、0.03 mmol) の攪拌した溶液に、油中 60% NaH (5 mg、0.12 mmol) を加えた。混合物を 60 度で 3 時間加熱し、冷却し、EtOAc (90 mL) で希釈し、水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去して油状物 (1.8 mg) を得て、これを 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 (1.77 mg、55%) を油状物として得た。LC-MS 方法 1 $t_R = 2.22$ 分、 $m/z = 392$; ^1H NMR (CDCl_3) 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 6 3】



工程 1

CH_2Cl_2 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 (1.5 mg、0.038 mmol) の攪拌した溶液に、室温で固体の m-CPBA (70%、1.3 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、 NaHCO_3 飽和水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、そして Na_2SO_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 (1.8 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 (1.8 mg、0.038 mmol) の攪拌した溶液を、冰浴で冷却し、そして THF 中の 1M LiEt₃BH (0.2 mL、0.2 mmol) を加えた。混合物を冰浴中で 3 時間攪拌し、そして 30% H_2O_2 (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 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を除去し、油状物 (1.7 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 50

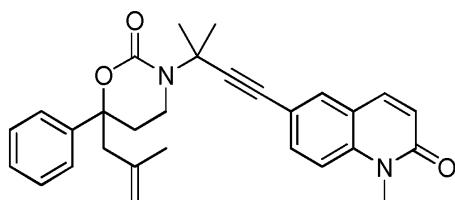
H NMR (CDCl₃) 1.06 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.65 (br s, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.25-7.45 (7H)。

【0326】

実施例3

3 - (2 - メチル - 4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 6 - イル) 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64】



10

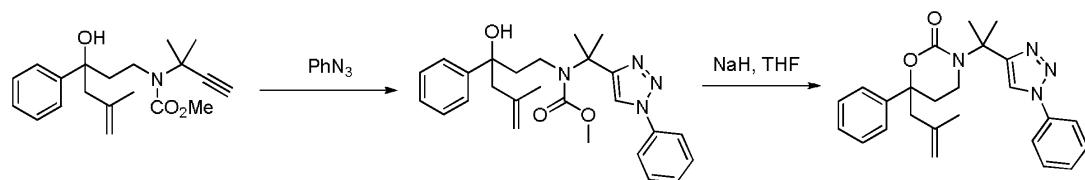
標記化合物を、3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニル (2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル) カルバミン酸メチル及び6 - プロモ - 1 - メチルキノリン - 2 (1H) - オンから、実施例1、工程3及び4に記載されたものと同様の方法に従って調製した。LC - MS 方法1 $t_R = 1.92$ 分、 $m/z = 455$; ¹H NMR (CDCl₃) 1.64 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 2.26 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.61 (AB quartet, 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65】



30

工程1

H₂O (1mL) 及び t - BuOH (1mL) 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 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (2.6mg, 0.081mmol) 及びアジドベンゼン (2.9mg, 0.24mmol) の攪拌した溶液に、アスコルビン酸 (3.2mg, 0.016mmol)、続いてCuSO₄ · H₂O (0.5mg, 0.002mmol) 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 (2.9mg, 0.24mmol)、アスコルビン酸 (3.2mg, 0.016mmol) 及びCuSO₄ · 5H₂O (0.5mg, 0.002mmol) 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 (1.6mg, 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 (1mL) 中の3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エニ

50

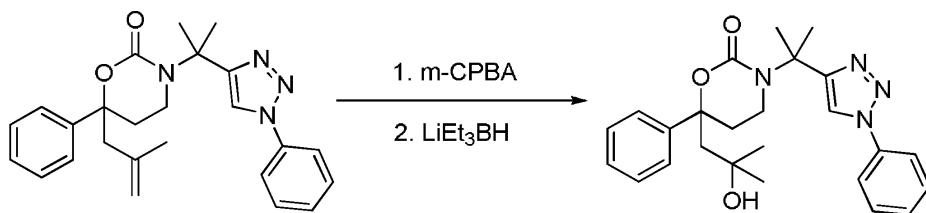
ル(2-(1-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパン-2-イル)カルバミン酸メチル(14mg、0.031mmol)の搅拌した溶液に、油中60%NaH(10mg、0.25mmol)を加えた。混合物を、油浴中50で1.5時間加热し、冷却し、5%HCl水溶液(0.5mL)及びMeOH(0.5mL)で希釈し、そしてprep HPLCにより精製して、標記化合物(8.7mg、67%)を油状物として得た。LC-MS方法1 $t_R = 1.90$ 分、 $m/z = 417$;¹H NMR($CDCl_3$) 1.58(s, 3H), 1.76(s, 6H), 2.25(m, 1H), 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】



10

20

工程1

CH_2Cl_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)の搅拌した溶液に、固体のm-CPBA(10mg、70%、0.043mmol)を加えた。混合物を一晩室温で搅拌し、EtOAc(80mL)で希釈し、30% $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10mL)、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(10mL)、30% $Na_2S_2O_3$ 水溶液(10mL)、 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、そして Na_2SO_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)の搅拌した溶液を、冰浴で冷却し、そしてTHF中の1M LiEt₃BH(0.1mL、0.1mmol)を加えた。混合物を冰浴中で45分間搅拌した。水(1mL)及び30% H_2O_2 (0.2mL)を加えた。混合物を、0.5時間搅拌し、そして固体の $Na_2S_2O_3$ (~200mg)を加えた。混合物を0.5時間搅拌し、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

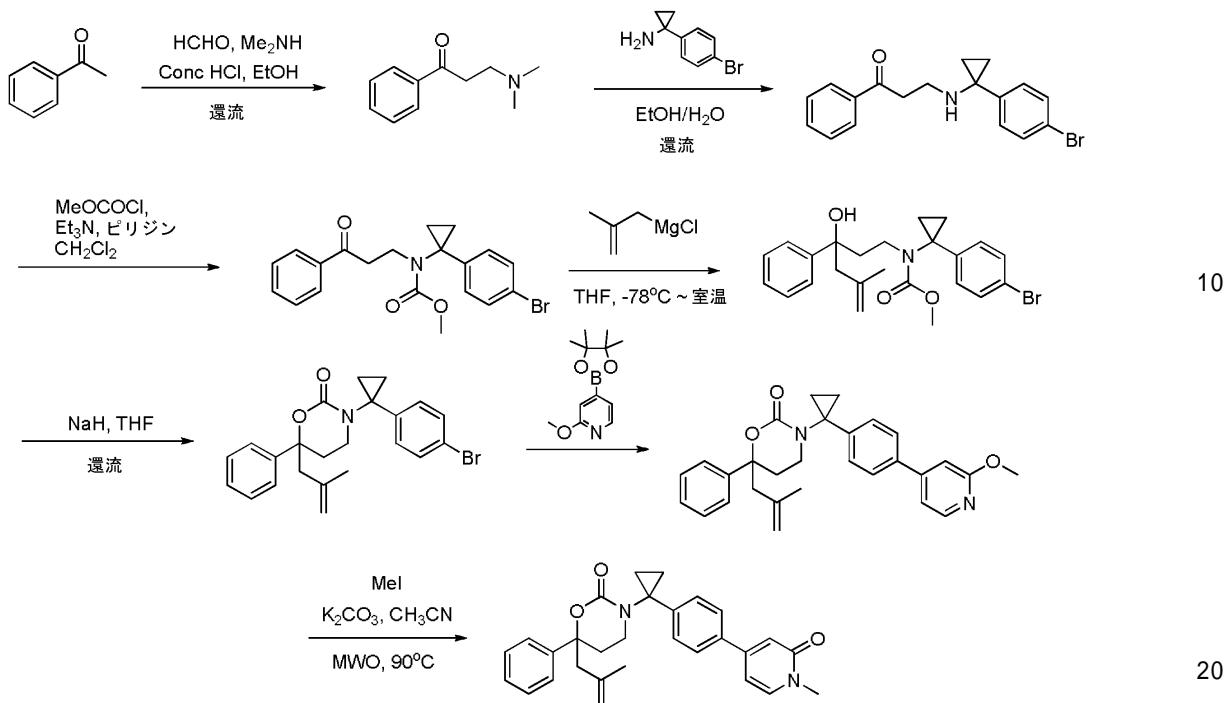
30

40

50

ジナン - 2 - オン

【化 6 7】



工程 1

E t O H (4 0 0 mL) 中のアセトフェノン (3 0 g、 0 . 2 5 mol) 及び M e 2 N H . H C l (0 . 2 8 mol) の溶液を、 7 0 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 E t O A c 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 (1 7 . 7 g、 4 0 %) を得た。 ¹H N M R (4 0 0 M H z, C D C l 3) : δ = 2.36 (m, 6 H), 2.74 (m, 2 H), 3.14 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.94 (m, 2 H)。

【0332】

工程 2

1 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロパンアミン (1 5 0 mg、 0 . 7 0 8 mmol) 及び 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (1 8 8 mg、 1 . 5 当量) を、 1 : 1 エタノール / 水 (1 6 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 E t O A c (3 × 7 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 mL) で洗浄し、 そして N a 2 S O 4 で乾燥させた。濾過及び濃縮の後、 残留物を C H 2 C l 2 中 0 ~ 1 0 % M e O H の勾配で溶離する、 1 2 - 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 (1 6 3 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 (1 6 3 mg) を C H 2 C l 2 (1 0 mL) に溶解し、 そして 0 に冷却した。トリエチルアミン (9 9 μ L、 1 . 5 当量) 、 ピリジン (3 8 μ L、 1 当量) 、 及びクロロギ酸メチル (3 0 0 μ 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攪拌した。混合物をエーテル (5 0 mL) で希釈し、 5 % H C l 水溶液 (2 × 8 mL) 、 N a H C O 3 飽和水溶液 (7 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、 そして N a 2 S O 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 ~ 3 0 % E t O A c で溶離する、 1 2 - 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 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) カルバミン酸メチル (1 2 7 . 3 mg、 2 工程で收率 4 5 %) を澄明な油状物として得た。

【0334】

10

20

30

40

50

工程 4

乾燥 THF (10mL) 中の 1 - (4 - ブロモフェニル) シクロプロピル (3 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) カルバミン酸メチル (127mg, 0.316mmol) 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 0.5M 溶液 (1.9mL, 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 時間搅拌した。LC - MS は、反応の完了を示した。混合物を、NH₄C1 飽和水溶液 (3mL) でクエンチし、エーテル (40mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (8mL)、NaHCO₃ 饽和水溶液 (7mL) 及びブライン (5mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ 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 (58.8mg, 41%) を得た。

【0335】

工程 5

乾燥 THF (10mL) 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 (58.8mg, 0.129mmol) の溶液に、NaH (鉛油中 60%、10mg、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、NH₄C1 饽和水溶液 (3mL) でクエンチし、EtOAc (30mL) で希釈し、1% HCl 水溶液 (5mL)、NaHCO₃ 饽和水溶液 (5mL) 及びブライン (4mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ 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 (33.4mg, 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 (33mg, 0.078mmol)、2 - メトキシピリジン - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (27mg, 1.5 当量)、Pd (dppf) C1₂ (6mg, 10%mol)、2M Na₂CO₃ 水溶液 (1mL)、1 , 4 - ジオキサン (2.5mL) 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 (3x)、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 (10mL) で希釈し、水 (4mL) 及びブライン (3mL) で洗浄し、そして Na₂SO₄ 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 (26.5mg, 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 (26.5mg, 0.058mmol)、K₂CO₃ (16mg, 2 当量)、ヨードメタン (250 μL、過剰量) 及びアセトニトリル (3mL) 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 (22mg, 83%) を得た。LC - MS 方法 1 t_R = 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

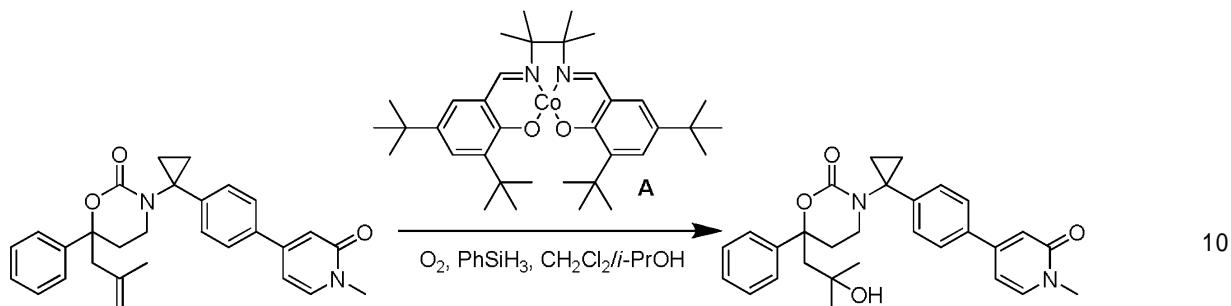
20

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】



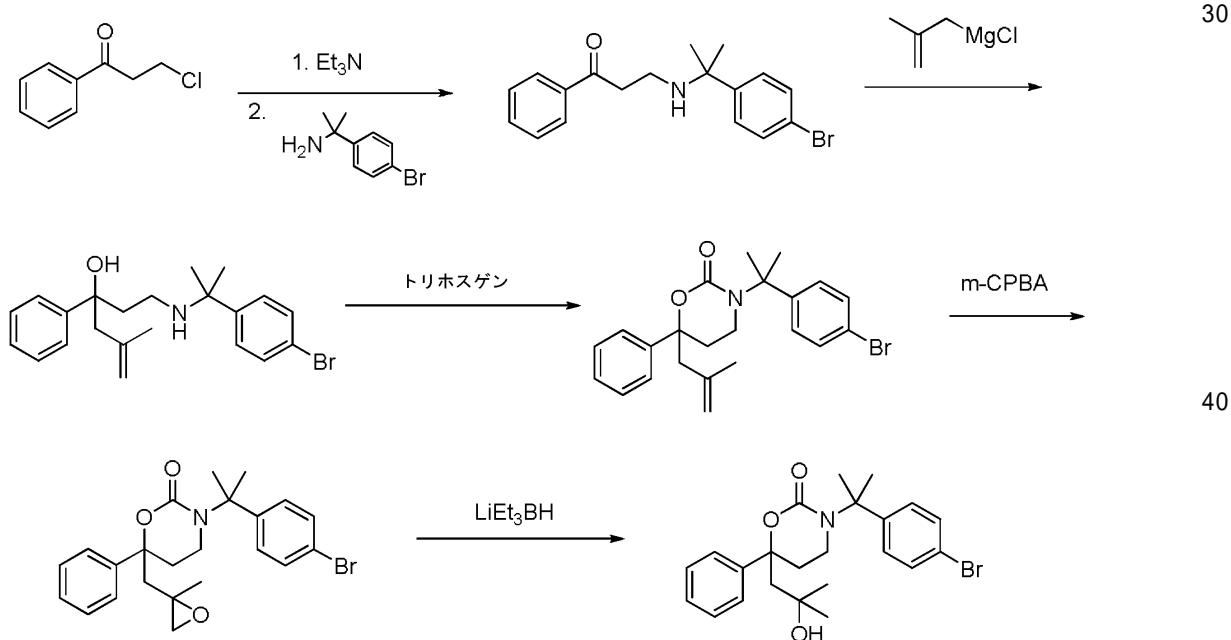
2 : 1 の 2 - プロパノール / CH_2Cl_2 (1 . 5 mL) 中の 3 - (1 - (4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) シクロプロピル) - 6 - (2 - メチルアリル) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オン (22 mg 、 0 . 048 mmol) の溶液に、コバルト触媒 A (触媒量、約 1 mg) を加え、続いてフェニルシラン (100 μL 、過剰量) を加えた。混合物を、開放空気下で 1 時間激しく攪拌した。LC - MS は、反応の完了を示した。混合物を 3 % 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 $t_{\text{R}} = 1 . 37$ 分、 m/z 473 ($M+1$) ; ^1H NMR (CD_3OD) 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)。

【 0339 】

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】



工程 1

CH_2Cl_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、 Et_3N (381 . 7 mg 、 3 . 77 mmol) を室温で加えた。

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

【0340】

工程2

CH_2Cl_2 (5mL) 中の 2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - アミン塩酸塩 (261mg、1.04mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (290mg、2.10mol) 及び工程1で得られた溶液を加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。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 (300mg、83%)を得た。

【0341】

工程3

THF (5mL) 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 (300mg、867 μmol) の溶液に、THF 中の塩化 (2 - メチルアリル) マグネシウム (1mL、8mmol) 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時間攪拌した。反応物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、そして CH_2Cl_2 (10mL \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 Na_2SO_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 (273mg、78%)を得た。

【0342】

工程4

CH_2Cl_2 (15mL) 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 (60mg、149.3 μmol) の溶液に、Et₃N (75.5mg、746.3 μmol) 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 (44.3mg、149.3 μmol) を加えた。溶液を0で1時間攪拌した。反応物を水 (15mL) でクエンチし、そして CH_2Cl_2 (15mL \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 Na_2SO_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。¹H 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

CH_2Cl_2 (10mL) 中の m - CPBA (49.2mg、285 μmol) 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 (61mg、142.5 μmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を、30wt%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50mL \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 Na_2SO_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 (57mg、90%)を得た。

【0344】

工程6

THF (10mL) 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 (57mg、128.4 μmol) の溶液に、LiBEt₃H (642mL、642 μmol) を0、窒素下で滴下した。得られた混合物を10で2時間攪拌した。反応溶液を0に冷却した。過酸化水素 (10mL) を、温度を25以下に保ちながら滴下した

10

20

30

40

50

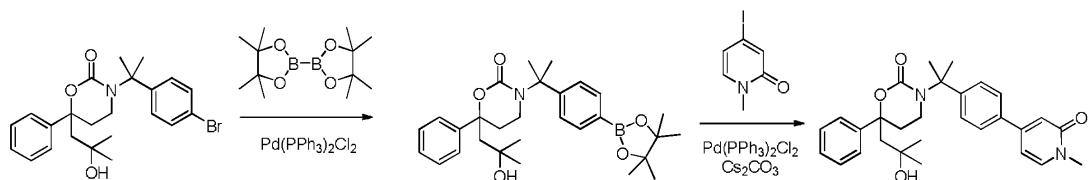
。得られた混合物をM T B E (5 0 mL) で希釈し、水 (5 0 mL) 及び 3 0 w t % チオ硫酸ナトリウム水溶液 (5 0 mL × 3) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を分取H P L C により精製して、3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) プロパン - 2 - イル) - 6 - (2 - ヒドロキシ - 2 - エチルプロピル) - 6 - フェニル - 1 , 3 - オキサジナン - 2 - オンを得た。 ^1H NMR: (CDCl_3) 7.45-7.26 (m, 7H), 6.94-6.92 (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); L C - M S 方法 2 $t_R = 1.35$ 分、 $m/z = 448, 446$ 。

【 0 3 4 5 】

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 7 0 】



10

20

工程 1

D M S O (1 0 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 (1 5 4 mg、 3 4 6 μmol) の溶液に、窒素下でビス(ピナコラト)ジボロン (4 3 9 mg、 1 . 7 3 mmol) 、 K O A c (3 4 0 mg、 3 . 5 mmol) 及び P d (d p p f) C l ₂ (5 mg、 7 μmol) を加えた。混合物を 1 0 0 で 3 時間攪拌した。反応物を水 (2 0 mL) でクエンチし、そして E t O A c (1 0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (1 0 mL × 3) 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 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T L C (1 : 2 石油エーテル / E t O A c) 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 (1 2 8 mg、 7 5 %) を得た。

【 0 3 4 6 】

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 (3 0 mg、 6 0 . 9 μmol) の溶液に、 E t O H (2 mL) / 水 (1 mL) 中の炭酸ナトリウム (6 4 . 5 mg、 6 0 9 μmol) の溶液、 4 - ヨード - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (1 4 . 5 mg、 6 0 9 μmol) 及び P d (P P h ₃) ₄ (7 . 5 mg、 6 μmol) を連続して、窒素下で加えた。混合物を 1 0 0 で 2 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、 E t O A c (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。粗生成物を H P L C 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 (1 0 . 6 mg、 3 7 %) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 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); L C - M S 方法 2 $t_R = 1.05$ 分、 $m/z = 475$ 。

30

40

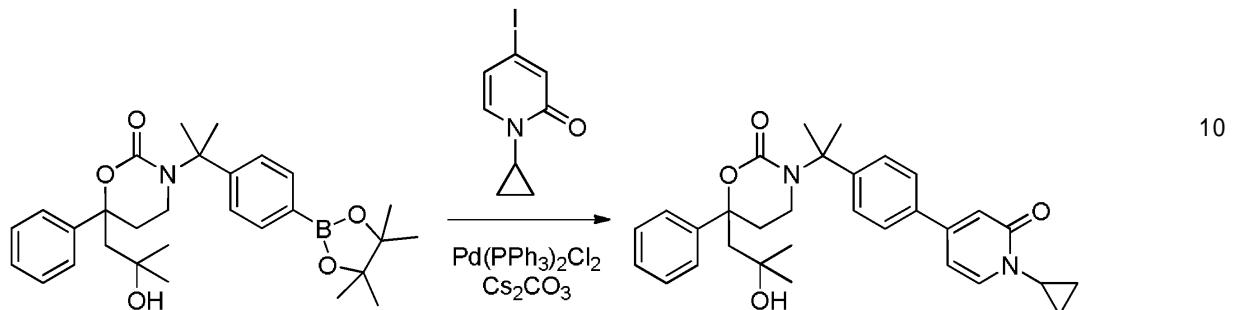
50

【0347】

実施例10

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71】



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 μ 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 μ 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 μ mol) 及び P d (P P h 3) 4 (7 . 5 mg、 6 μ 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 2 S O 4 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。 ¹H NMR (C D C l 3) 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 _R = 1 . 1 0 分、 m/z = 501 。

【0348】

生物学的試験例1

本発明の化合物による 11 - 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 2 、 2 mM N A D P H 及び 1 6 0 nM [³ H] コルチゾン (1 Ci / mmol)) 4 9 μ L を分配して、 0 . 1 mM から出発して半対数 (half-log) 倍の増分 (8 点) で前もって希釈した D M S O 中の試験化合物 1 μ L 中で混合することにより開始する。 1 0 分のプレインキュベーション後、ヒト 11 - H S D 1 を過剰発現する C H O 細胞から単離したミクロソームを含有する酵素溶液 (総タンパク質 1 0 ~ 2 0 μ g / ml) 5 0 μ L を加え、このプレートを室温で 9 0 分間インキュベートした。 Superblock 緩衝液 (Bio-Rad) 中に 1 0 μ M 1 8 - 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 (G E H ealthcare) 及び 3 . 3 μ 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 μ 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

10

20

30

40

50

120分間振盪させて、[³H]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-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-アゴニスト）を培地に補足することにより前脂肪細胞の分化を誘導した。細胞は、完全脂肪細胞培地（D MEM / 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、5%CO₂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、5%CO₂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200μL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[³H]コルチゾン（50Ci/mmol、ARC, Inc.）を加えることにより、コルチゾンの最終濃度が100nMに達した。細胞は、37、5%CO₂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[³H]コルチゾンを加えた。[³H]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25μL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 ₅₀ 範囲 ^a	100 nM での 平均阻害%	IC ₅₀ (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

^a ++ は IC₅₀ = <100 nM を意味し、+ は IC₅₀ = 100 – 1000 nM を意味し、# は IC₅₀ > 100

nM を意味し、- は IC₅₀ > 1000 nM を意味する。

【0352】

本発明の化合物は、コルチゾールのレベルを下げる事が病状の処置に有効である障害又は疾患を改善又は処置するのに有用である。よって本発明の化合物は、糖尿病（例えば、II型糖尿病）、肥満症、メタボリック症候群の症候、耐糖能異常、高血糖症、高血圧、高脂血症、インスリン抵抗性、心血管疾患、脂質異常症、アテローム動脈硬化症、リポジストロフィ、骨粗鬆症、縁内障、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）、多囊胞性卵巣症候群、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、癲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。

【0353】

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。

【0354】

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

10

20

30

40

50

疾患、高血圧、肥満症、癌又は線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。

【0355】

本発明の組成物は、11-HSD1阻害剤である。該組成物は、約1,000nM未満；好ましくは約100nM未満；より好ましくは約50nM未満；さらにより好ましくは約5nM未満；そして最も好ましくは約1nM未満の11-HSD1に対する平均阻害定数(IC₅₀)を有する化合物を含有する。

【0356】

本発明は、11-HSD1介在性障害の処置又は改善のためのそれを必要とする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-HSD1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。

【0357】

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、癌又は線内障の処置のために、本発明の11-HSD1阻害化合物又はその組成物を1種以上の追加薬との併用療法において投与することを包含する。糖尿病の処置のための試薬は、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(rosiglitizone)、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PPAR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XL(登録商標)(グリビジド、Pfizer)のようなスルホニル尿素；プランディン(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、Take da)のようなメグリチニド；グルコファーゼ(登録商標)/グルコファーゼXR(登録商標)(メトホルミンHC1、Bristol Myers Squibb)及びグルメトザ(メトホルミンHC1、Depomed)のようなビグアニド；チアゾリジンジオン；アミリン類似体、GLP-1類似体；DPP-IV阻害剤；PTB-1B阻害剤；プロテインキナーゼ阻害剤(AMP-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、グルカゴンシンターゼキナーゼ-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)/プランダーゼ(Prandase)(登録商標)/グルコール(Glucor)(登録商標)(アカルボーズ、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、フィブロ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、-プロッカー、-プロッカー、カルシウムチャネルプロッカー、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、デュアルACE及び中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤、アンギオテンシン受容体プロッカー(ARB)、アルドステロンシナーゼ阻害剤、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包む。肥満の処置用の薬剤は、オルリストット、フェンテルミン、シブトラミン及びリモナバンを含む。

【0358】

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、又はアバンダメット（登録商標）（メトホルミン HC1 とマレイン酸ロシグリタゾン、GSK）；アバンダリール（登録商標）（グリメピリドとマレイン酸ロシグリタゾン、GSK）；メタグリップ（登録商標）（グリピジドとメトホルミン HC1、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 HC1、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、ベクチン、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が、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つてもよい。

【 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產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、参考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.CI.	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 18914、チャルフォント、フォックス・ドライブ 313
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 08558、スキルマン、リッチモンド・ドライブ 92
- (72)発明者 ツアン, リンハン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 18914、チャルフォント、フォックス・ドライブ 313
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 19002、アンブラー、パインブルック・コート 1325
- (72)発明者 シン, スレシュ・ピー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 08824、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 19002、アンブラー、ミーティングハウス・ロード 83
5

審査官 東 裕子

- (56)参考文献 国際公開第2008/046758 (WO, A1)
国際公開第2009/017664 (WO, A1)
特表2011-528697 (JP, A)

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