

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-509146

(P2008-509146A)

(43) 公表日 平成20年3月27日 (2008.3.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 317/44 (2006.01)	C O 7 C 317/44 C S P	4 C O 3 4
C07D 223/14 (2006.01)	C O 7 D 223/14	4 C O 8 6
C07D 209/02 (2006.01)	C O 7 D 209/02	4 C 2 0 4
A61K 31/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/16	4 C 2 0 6
A61K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 H O O 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 68 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-524932 (P2007-524932)	(71) 出願人	390023526
(86) (22) 出願日	平成17年8月3日 (2005.8.3)		メルク エンド カムパニー インコーポ レーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年3月30日 (2007.3.30)		MERCK & COMPANY INC OPORATED
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/027500		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ ュー 1 2 6
(87) 国際公開番号	W02006/017542	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開日	平成18年2月16日 (2006.2.16)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	60/599,361	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成16年8月6日 (2004.8.6)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 11-ペーパーヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1の阻害剤としてのスルホニル化合物

(57) 【要約】

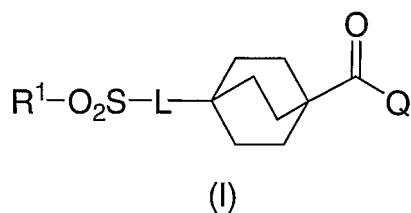
構造式 I のスルホニル誘導体は、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1の選択的阻害剤である。これらの化合物は、糖尿病、例えばインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM)、高血糖、肥満、インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高脂血症、高血圧、メタボリック症候群または X 症候群、および NIDDM に関連した他の症状の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 I によって表される化合物またはこの医薬的に許容される塩

【化 1】

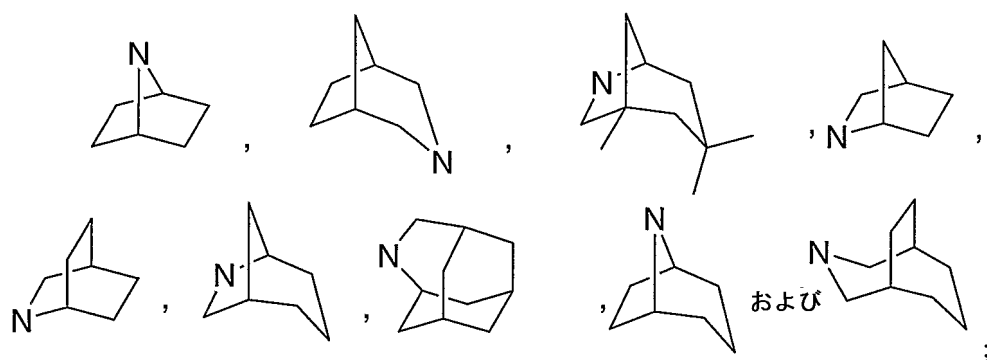


10

(式中、

Q は、 NR^2R^3 を表すか、以下：

【化 2】



20

から選択される基を表し、この場合、前記基は、ハロ、 $\text{C}_1 - 3$ アルキル、 $\text{C}_1 - 3$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - 3$ ハロアルキルおよびヒドロキシから成る群より選択される 1 から 5 個の置換基で場合によっては置換されていてよく；

L は、連結基 - $(\text{CH}_2)_a - \text{X} - (\text{CH}_2)_b -$ を表し、この場合、

X は、結合を表すか、O、S、NH、 $\text{N}(\text{C}_1 - 3 \text{ アルキル})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})$ 、ビニル、アリール、アリーロキシおよび HAR から成る群より選択され、

30

L が、結合以外であるとき、前記基 L は、ハロ、シアノ、 $\text{C}_1 - 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - 4$ アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノから選択される 1 から 5 個の基で場合によっては置換されており、

前記アリール、アリーロキシおよび HAR 基は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、 $\text{C}_1 - 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - 4$ アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノで場合によってはさらに置換されており、

X が、O、S、NH または $\text{N}(\text{C}_1 - 3 \text{ アルキル})$ であるとき、a と b の合計が 2 から 6 になるように、a は、2 から 6 の整数を表し、および b は、0 から 4 の整数を表し、ならびに

X が、結合、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})$ 、ビニル、アリール、アリーロキシまたは HAR であるとき、a と b の合計が 0 から 6 になるように、a および b は、各々、0 から 6 の整数を表し；

40

R^1 は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、 $\text{C}_1 - 4$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - 4$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、アリールおよび HAR (前記アリールおよび HAR は、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_1 - 4$ アルキルおよび $\text{C}_1 - 4$ アルコキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で場合によってはさらに置換されている) で場合によっては置換されている、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、 $\text{C}_2 - 6$ アルケニル、アリールまたは HAR から成る群より選択される構成員を表し；

R^2 は、H または $\text{C}_1 - 3$ アルキルであり；ならびに

50

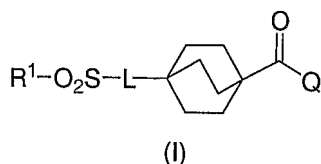
R^3 は、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、 OH 、 C_{1-6} アルキル - SO_2 - およびフェニル - SO_2 - から成る群より選択される 1 から 4 個の置換基で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分であり、前記 C_{1-6} アルキル - SO_2 - およびフェニル - SO_2 - のアルキルおよびフェニル部分は、1 から 3 個のハロ、 C_{1-3} アルキル、ハロ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびハロ C_{1-3} アルコキシ基で場合によっては置換されている)。

【請求項 2】

式 I の化合物またはこの医薬的に許容される塩

【化 3】

10

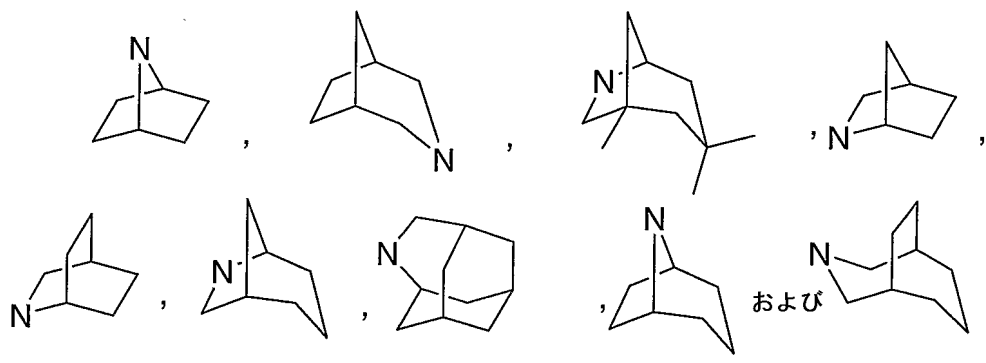


(式中、

Q は、 NR^2R^3 を表すか、以下：

【化 4】

20



から選択される基を表し、この場合、前記基は、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキルおよびヒドロキシから成る群より選択される 1 から 5 個の置換基で場合によっては置換されていく；

L は、連結基 - $(CH_2)_a - X - (CH_2)_b -$ を表し、この場合、

X は、結合を表すか、 O 、 S 、 NH 、 $N(C_{1-3} \text{ アルキル})$ 、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、ビニル、アリール、アリールオキシおよび HAR から成る群より選択され、

L が、結合以外であるとき、前記基 L は、ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノから選択される 1 から 5 個の基で場合によっては置換されており、

前記アリール、アリールオキシおよび HAR 基は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノで場合によ

40

ってはさらに置換されており、
 X が、 O 、 S 、 NH または $N(C_{1-3} \text{ アルキル})$ であるとき、 a と b の合計が 2 から 6 になるように、 a は、2 から 6 の整数を表し、および b は、0 から 4 の整数を表し、ならびに

X が、結合、 $C(O)NH$ 、 $NHC(O)$ 、ビニル、アリール、アリールオキシまたは HAR であるとき、 a と b の合計が 0 から 6 になるように、 a および b は、各々、0 から 6 の整数を表し；

R^1 は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、アリールおよび HAR (前記アリールおよび HAR は、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメト

50

キシ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で場合によってはさらに置換されている) で場合によっては置換されている、 C_{1-6} アルキルまたは C_{2-6} アルケニルから成る群より選択される構成員を表し、;

R^2 は、H または C_{1-3} アルキルであり; ならびに

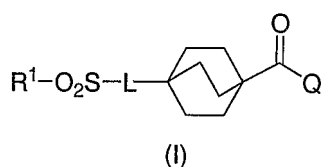
R^3 は、 C_{1-4} アルキル、ハロ、ハロ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルコキシ、OH、 C_{1-6} アルキル - SO_2 - およびフェニル - SO_2 - から成る群より選択される 1 から 4 個の置換基で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分であり、前記 C_{1-6} アルキル - SO_2 - およびフェニル - SO_2 - のアルキルおよびフェニル部分は、1 から 3 個のハロ、 C_{1-3} アルキル、ハロ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびハロ C_{1-3} アルコキシ基で場合によっては置換されている)。

10

【請求項 3】

式 I の化合物またはこの医薬的に許容される塩

【化 5】

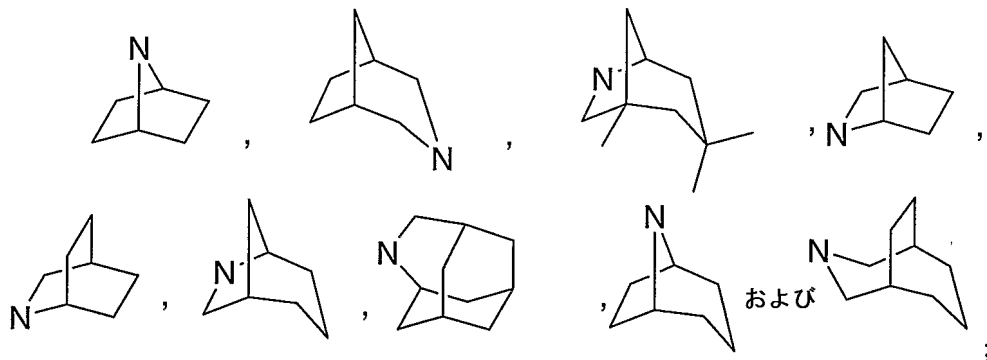


20

(式中、

Q は、 NR^2R^3 を表すか、以下:

【化 6】



30

から選択される基を表し、この場合、前記基は、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキルおよびヒドロキシから成る群より選択される 1 から 5 個の置換基で場合によっては置換されていてよく;

L は、連結基 - $(CH_2)_a - X - (CH_2)_b -$ を表し、この場合、

X は、結合を表すか、O、S、NH、N (C_{1-3} アルキル)、C(O)NH、NHC(O)、ビニル、アリール、アリールオキシおよび HAR から成る群より選択され、

40

L が、結合以外であるとき、前記基 L は、ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノから選択される 1 から 5 個の基で場合によっては置換されており、

前記アリール、アリールオキシおよび HAR 基は、1 から 5 個の以下の基: ハロ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノで場合によってはさらに置換されており、

X が、O、S、NH または N (C_{1-3} アルキル) であるとき、a と b の合計が 2 から 6 になるように、a は、2 から 6 の整数を表し、および b は、0 から 4 の整数を表し、ならびに

X が、結合、C(O)NH、NHC(O)、ビニル、アリール、アリールオキシまた

50

は H A R であるとき、a と b の合計が 0 から 6 になるように、a および b は、各々、0 から 6 の整数を表し；

R¹ は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、アリールおよび H A R（前記アリールおよび H A R は、各々、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 4 アルキルおよび C₁ - 4 アルコキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で場合によってはさらに置換されている）で場合によっては置換されている、アリールまたは H A R から成る群より選択される構成員を表し；

R² は、H または C₁ - 3 アルキルであり；ならびに

R³ は、C₁ - 4 アルキル、ハロ、ハロ C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロ C₁ - 4 アルコキシ、OH、C₁ - 6 アルキル - SO₂ - およびフェニル - SO₂ - から成る群より選択される 1 から 4 個の置換基で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分であり、前記 C₁ - 6 アルキル - SO₂ - およびフェニル - SO₂ - のアルキルおよびフェニル部分は、1 から 3 個のハロ、C₁ - 3 アルキル、ハロ C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 アルコキシおよびハロ C₁ - 3 アルコキシ基で場合によっては置換されている）。

10

【請求項 4】

R¹ が、1 から 3 個のフルオロ基で場合によっては置換されている C₁ - 4 アルキル基、あるいは 1 から 2 個のハロ、C₁ - 3 アルキル、モノ、ジもしくはトリフルオロ C₁ - 3 アルキルまたはモノ、ジもしくはトリフルオロ C₁ - 3 アルコキシ基で場合によっては置換されているフェニル基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 5】

R¹ が、メチル、エチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、t - ブチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、あるいはハロ、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシで場合によっては置換されているフェニルを表す、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

L が、- (CH₂)_a - X - (CH₂)_b - を表し、

X が、結合、O、S、アリール、アリールオキシまたは H A R を表し；

X が、O または S を表すとき、a 足す b の合計が 2 から 6 になるように、a が 2、3 または 4 であり、b が 0 から 4 であり；ならびに

30

X が、結合、アリール、アリールオキシまたは H A R であるとき、a 足す b の合計が 0 から 6 になるように、a および b が、各々、0 から 6 である、請求項 1 に記載の化合物。

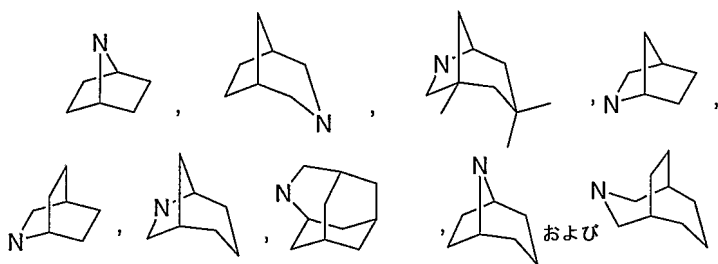
【請求項 7】

L が、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンおよび 1, 4 - フェニレンから成る群より選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

Q が、

【化 7】



40

から成る群より選択される構成員を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

Q が、NR²R³ を表す、請求項 8 に記載の化合物。

50

【請求項 10】

Q が、 NR^2R^3 を表し、
 R^2 が、H を表し、および
 R^3 が、 CH_3 、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および CH_3SO_2 から成る群より選択される 1 から 3 個の構成員で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分を表す、
 請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^3 が、 CH_3 、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および CH_3SO_2 から成る群より選択される 1 から 3 個の構成員で場合によっては置換されている 2 - アダマンチルを表す、請求項 10 に記載の化合物。

10

【請求項 12】

R^3 が、 CH_3 、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および CH_3SO_2 から成る群より選択される 1 から 3 個の構成員で場合によっては置換されているエキソ - ボルニルを表す、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^1 が、1 から 3 個のフルオロ基で場合によっては置換されている C_{1-4} アルキル基、あるいは 1 から 2 個のハロ、 C_{1-3} アルキル、モノ、ジもしくはトリフルオロ C_{1-3} アルキルまたはモノ、ジもしくはトリフルオロ C_{1-3} アルコキシ基で場合によっては置換されているフェニル基を表し；

20

L が、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{X}-(\text{CH}_2)_b-$ を表し、

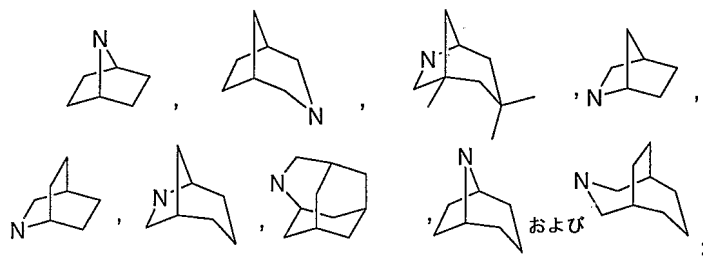
X が、結合、O、S、アリール、アリーロキシまたは HAR を表し；

X が、O または S を表すとき、a 足す b の合計が 2 から 6 になるように、a が 2、3 または 4 であり、および b が 0 から 4 であり；ならびに

X が、結合、アリール、アリーロキシまたは HAR であるとき、a 足す b の合計が 0 から 6 になるように、a および b が、各々、0 から 6 であり；

Q が、 NR^2R^3 を表すか、または

【化 8】



30

から成る群より選択され；

R^2 が、H を表し、ならびに R^3 が、 CH_3 、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 および CH_3SO_2 から成る群より選択される 1 から 3 個の構成員で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分を表す、

40

請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 が、メチルまたはエチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、t - ブチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、あるいはハロ、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシで場合によっては置換されているフェニルを表し；

L が、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンおよび 1, 4 - フェニレンから成る群より選択され；

Q が、 NR^2R^3 を表し；

R^2 が、H を表し、ならびに R^3 が、 CH_3 、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および CH_3SO_2 から成る群より選択される 1 から 3 個の構成員で場合によ

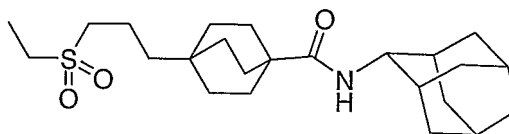
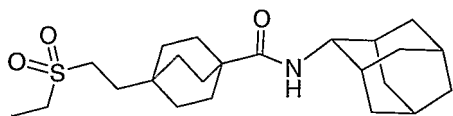
50

って置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分を表す、

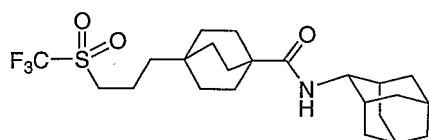
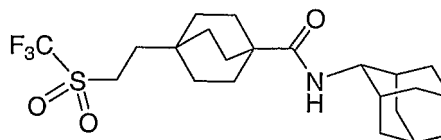
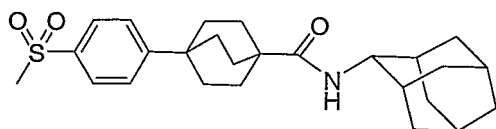
請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

【化 9】

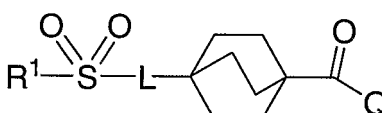
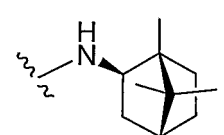
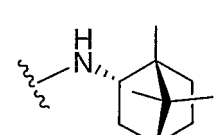
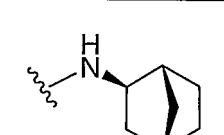


10



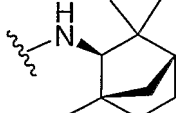
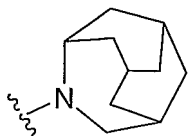
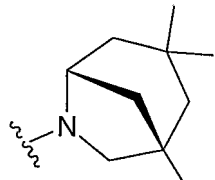
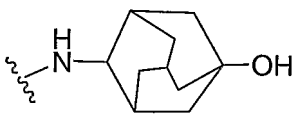
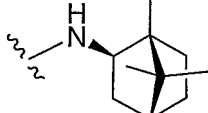
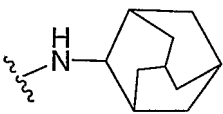
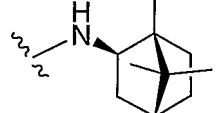
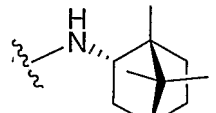
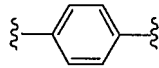
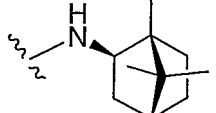
20

【表 1】

		
R ¹	L	Q
エチル	エチレン	
エチル	エチレン	
エチル	エチレン	

30

40

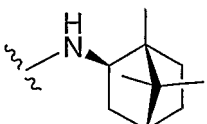
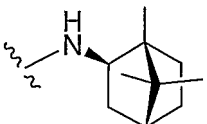
エチル	エチレン	
エチル	エチレン	
エチル	エチレン	
エチル	エチレン	
エチル	プロピレン	
エチル	メチレン	
エチル	メチレン	
エチル	メチレン	
メチル		

10

20

30

40

CF ₃	エチレン	
CF ₃	プロピレン	

10

から成る群より選択される、請求項 1 に記載の化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

医薬的に許容される担体と併せて請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 17】

高血糖、糖尿病またはインスリン抵抗性の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法であって、請求項 1 に記載の化合物の有効量を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 18】

インスリン非依存性糖尿病の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法であって、請求項 1 に記載の化合物の抗糖尿病有効量を前記患者に投与することを含む、前記方法。

20

【請求項 19】

肥満の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法であって、請求項 1 に記載の化合物を、糖尿病を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 20】

メタボリック症候群または X 症候群の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法であって、請求項 1 に記載の化合物を、前記状態を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む、前記方法。

30

【請求項 21】

脂質代謝異常、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低 HDL および高 LDL から成る群より選択される脂質異常の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法であって、請求項 1 に記載の化合物を、前記脂質異常を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 22】

アテローム硬化症の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法であって、請求項 1 に記載の化合物を、アテローム硬化症を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む、前記方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、酵素 11 - ベータ - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ I 型 (11 - HSD - 1 または HSD - 1) の阻害剤としてのスルホニル誘導体、およびこうした化合物を使用して一定の状態を治療する方法に関する。本発明の化合物は、糖尿病、例えばインスリン非依存性 2 型糖尿病 (NIDDM)、インスリン抵抗性、肥満、脂質異常、高血圧ならびに他の疾病および状態の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

50

糖尿病は、複合的な要因により引き起こされ、最も簡単に言えば、空腹状態における血漿グルコース濃度上昇（高血糖）を特徴とする。糖尿病には一般に認知されている2つの形態がある：1型糖尿病、すなわちインスリン依存性糖尿病（IDDM）[この場合、患者は、インスリン（グルコースの利用を調節するホルモン）を殆どまたは全く生産しない]、および2型糖尿病、すなわちインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）[この場合、患者は、インスリンを生産し、高インスリン血症（非糖尿病被験者と比較して同であるか、上昇さえしている血漿インスリン濃度）さえ示すが、これと同時に高血糖も示す]。1型糖尿病は、注射により投与される外因性インスリンで一般に治療される。しかし、2型糖尿病は、多くの場合、「インスリン抵抗性」を発現して、主要インスリン感受性組織（すなわち、筋肉、肝臓および脂肪組織）におけるグルコースおよび脂質の代謝を刺激するインスリンの効果を減少させる。インスリン抵抗性であるが糖尿病でない患者は、彼らのインスリン抵抗性を補う高いインスリン濃度を有し、このため、血清グルコース濃度は高くない。NIDDMを有する患者における血漿インスリン濃度は、上昇時でさえ、顕著なインスリン抵抗性を克服するには不十分であり、この結果、高血糖となる。

10

20

30

40

50

【0003】

インスリン抵抗性は、主として受容体結合の欠陥に起因するが、これはまだ完全には理解されていない。インスリンに対する抵抗性は、結果として、グルコース取込みの不十分な活性化、筋肉におけるグルコース酸化およびグリコーゲン貯蔵の減少、脂肪組織における脂肪分解に対する不適切なインスリン抑制、ならびに肝臓による不適切なグルコース生産および分泌をもたらす。

【0004】

糖尿病の際に発生する持続性または無制御高血糖は、罹病率増加および時期尚早の死亡率に関係している。グルコース恒常性異常も、肥満、高血圧、ならびに脂質、リポ蛋白およびアポリポ蛋白代謝の変化に、直接的にも、間接的にも関係している。2型糖尿病は、心臓血管性合併症、例えばアテローム硬化症、冠動脈性心疾患、卒中、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経障害および網膜症を発現するリスクが有意に上昇した状態である。従って、グルコース恒常性、脂質代謝、肥満および高血圧の治療的制御は、糖尿病の臨床管理および治療において極めて重要である。

【0005】

インスリン抵抗性を有するが、2型糖尿病を発現していない多くの患者には、「メタボリック症候群」または「症候群X」と呼ばれる症状を発現するリスクもある。メタボリック症候群または症候群Xは、インスリン抵抗性に加えて、腹部脂肪症、高インスリン血症、高血圧、低HDLおよび高VLDLを特徴とする。これらの患者は、顕性糖尿病を発現してようが、していまいが、上に挙げた心臓血管性合併症を発現するリスクが上昇した状態にある。

【0006】

2型糖尿病の治療としては、一般に、身体の運動および節食が挙げられる。より多くのインスリンを分泌するように膵臓細胞を刺激するスルホニル尿素（例えば、トルブタミドおよびグリピジド）もしくはメグリチニドの投与により、ならびに/またはスルホニル尿素もしくはメグリチニドが効かなくなってきたらインスリンの注射によりインスリンの血漿中濃度を上昇させることによって、インスリン抵抗性組織を刺激できる高さのインスリン濃度を得ることができる。しかし、危険なまでに低い血漿グルコース濃度が結果として生じることがあり、最終的にインスリン抵抗性レベルの上昇が生じることもある。

【0007】

ビグアニドは、インスリン感受性を増大させ、この結果、高血糖を多少修正する。しかし、多くのビグアニド、例えばフェンホルミンおよびメトホルミンは、乳酸アシドーシス、悪心および下痢の原因となる。

【0008】

グリタゾン（すなわち、5 - ベンジルチアゾリジン - 2 , 4 - ジオン）は、高血糖および他の2型糖尿病症状を改善する可能性がある、より新しい種類の化合物を形成する。こ

これらの薬剤は、筋肉、肝臓および脂肪組織におけるインスリン感受性を実質的に増大させ、この結果、実質的に低血糖を生じさせることなく、上昇した血漿グルコース濃度を一部または完全に修正する。現在市販されているグリタゾンは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマサブタイプの作動薬である。PPAR-ガンマ作動作用は、グリタゾンで観察される改善されたインスリン増感の要因であると一般に考えられている。2型糖尿病および/または脂質代謝異常の治療のために開発中である、より新しいPPAR作動薬は、PPARアルファ、ガンマおよびデルタサブタイプのうちの1つまたはそれ以上についての作動薬である。2型糖尿病の治療のためのインスリン増感剤および他のメカニズムに関する総説については、M. Tadayyon and S. A. Smith, 「Insulin sensitisation in the treatment of Type 2 diabetes」, Expert Opin. Investig. Drugs, 12: 307-324 (2003) を参照のこと。

10

【0009】

糖尿病および関連状態、例えばメタボリック症候群または症候群Xを治療するための新たな方法が、引き続き要求とされている。本発明は、この要求および他の要求を満たすものである。

【発明の開示】

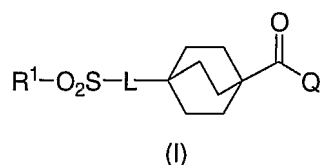
【0010】

本発明は、構造式 I :

【0011】

20

【化10】



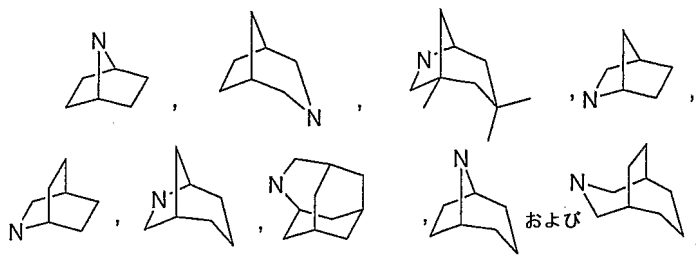
(式中、

Qは、NR²R³を表すか、以下：

【0012】

30

【化11】



から選択される基を表し、この場合、前記基は、ハロ、C₁-₃アルキル、C₁-₃アルコキシ、C₁-₃ハロアルキルおよびヒドロキシから成る群より選択される1から5個の置換基で場合によっては置換されている；

40

Lは、連結基 - (CH₂)_a - X - (CH₂)_b - を表し、この場合、

Xは、結合を表すか、O、S、NH、N(C₁-₃アルキル)、C(O)NH、NHC(O)、ビニル、アリール、アリールオキシおよびHARから成る群より選択され、

Lが、結合以外であるとき、前記基Lは、ハロ、シアノ、C₁-₄アルコキシ、C₁-₄アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノから選択される1から5個の基で場合によっては置換されており、

前記アリール、アリールオキシおよびHAR基は、1から5個の以下の基：ハロ、シアノ、C₁-₄アルコキシ、C₁-₄アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノで場合によってはさらに置換されており、

50

Xが、O、S、NHまたはN(C₁ - ₃ アルキル)であるとき、aとbの合計が2から6になるように、aは、2から6の整数を表し、bは、0から4の整数を表し、ならびに

Xが、結合、C(O)NH、NHC(O)、ビニル、アリール、アリーロキシまたはHARであるとき、aとbの合計が0から6になるように、aおよびbは、各々、0から6の整数を表し；

R¹は、1から5個の以下の基：ハロ、シアノ、C₁ - ₄ アルコキシ、C₁ - ₄ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、アリールおよびHAR（前記アリールおよびHARは、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - ₄ アルキルおよびC₁ - ₄ アルコキシから独立して選択される1から3個の置換基で場合によってはさらに置換されている）で場合によっては置換されている、C₁ - ₆ アルキル、C₂ - ₆ アルケニル、アリールまたはHARから成る群より選択される構成員を表し；

R²は、HまたはC₁ - ₃ アルキルであり；ならびに

R³は、C₁ - ₄ アルキル、ハロ、ハロC₁ - ₄ アルキル、C₁ - ₄ アルコキシ、ハロC₁ - ₄ アルコキシ、OH、C₁ - ₆ アルキル - SO₂ - およびフェニル - SO₂ - から成る群より選択される1から4個の置換基で場合によっては置換されている、炭素原子数6から12を有する二環式または三環式アルキル部分であり、前記C₁ - ₆ アルキル - SO₂ - およびフェニル - SO₂ - のアルキルおよびフェニル部分は、1から3個のハロ、C₁ - ₃ アルキル、ハロC₁ - ₃ アルキル、C₁ - ₃ アルコキシおよびハロC₁ - ₃ アルコキシ基で場合によっては置換されている）

のスルホニル化合物またはこれらの医薬的に許容される塩に関する。

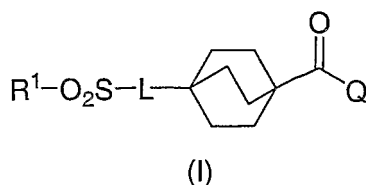
【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明は、式I：

【0014】

【化12】

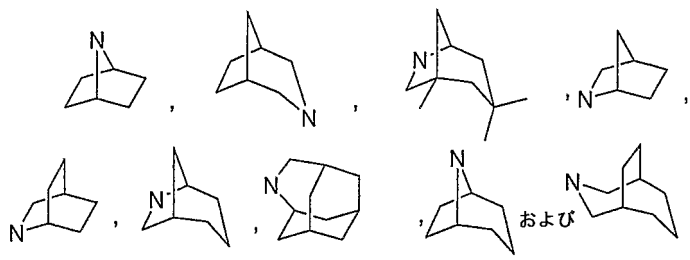


(式中、

Qは、NR²R³を表すか、以下：

【0015】

【化13】



から選択される基を表し、この場合、前記基は、ハロ、C₁ - ₃ アルキル、C₁ - ₃ アルコキシ、C₁ - ₃ ハロアルキルおよびヒドロキシから成る群より選択される1から5個の置換基で場合によっては置換されていく；

Lは、連結基 - (CH₂)_a - X - (CH₂)_b - を表し、この場合、

X は、結合を表すか、O、S、NH、N (C₁ - 3 アルキル)、C (O) NH、NH C (O)、ビニル、アリール、アリーロキシおよび HAR から成る群より選択され、

L が、結合以外であるとき、前記基 L は、ハロ、シアノ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノから選択される 1 から 5 個の基で場合によっては置換されており、

前記アリール、アリーロキシおよび HAR 基は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノで場合によってはさらに置換されており、

X が、O、S、NH または N (C₁ - 3 アルキル) であるとき、a と b の合計が 2 から 6 になるように、a は、2 から 6 の整数を表し、b は、0 から 4 の整数を表し、ならびに

10

X が、結合、C (O) NH、NH C (O)、ビニル、アリール、アリーロキシまたは HAR であるとき、a と b の合計が 0 から 6 になるように、a および b は、各々、0 から 6 の整数を表し；

R¹ は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、アリールおよび HAR (前記アリールおよび HAR は、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 4 アルキルおよび C₁ - 4 アルコキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で場合によってはさらに置換されている) で場合によっては置換されている、C₁ - 6 アルキル、C₂ - 6 アルケニル、アリールまたは HAR から成る群より選択される構成員を表し；

20

R² は、H または C₁ - 3 アルキルであり；ならびに

R³ は、C₁ - 4 アルキル、ハロ、ハロ C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロ C₁ - 4 アルコキシ、OH、C₁ - 6 アルキル - SO₂ - およびフェニル - SO₂ - から成る群より選択される 1 から 4 個の置換基で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分であり、前記 C₁ - 6 アルキル - SO₂ - およびフェニル - SO₂ - のアルキルおよびフェニル部分は、1 から 3 個のハロ、C₁ - 3 アルキル、ハロ C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 アルコキシおよびハロ C₁ - 3 アルコキシ基で場合によっては置換されている)

30

によって表されるスルホニル誘導体またはこれらの医薬的に許容される塩に関する。

【0016】

ここで用いる場合、以下の定義を適用することができる。

【0017】

「アルキル」、ならびにアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニルなどのような基のアルキル部分は、炭素鎖を意味し、この炭素鎖は、この炭素鎖が別様に定義されていなければ、線状であってもよいし、または分枝状であってもよく、これらの組み合わせであってもよい。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s - および t - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどが挙げられる。炭素原子の指定数が許す場合には (例えば、C₃ - 10 から)、用語アルキルは、シクロアルキル基、およびシクロアルキル構造と組み合わせられた線状または分枝状アルキル鎖の組み合わせも包含する。炭素原子数が指定されていないときには、C₁ - 6 と解釈する。アルキルは、適宜、例えば L が「アルキル」基を表す場合、二価の基も包含する。

40

【0018】

「アルケニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含有する炭素鎖であって、この炭素鎖が別様に定義されていなければ、線状であってもよいし、分枝状であってもよいし、またはこれらの組み合わせであってもよい炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル (またはエテニル)、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1 - プロペニル、2 - ブテニル、2 - メチル - 2 - ブテニル、ブタジエニルなどが挙げられる。炭素原子の指定数が許す場合には (例えば、C₅ - 10 から)、用語

50

アルケニルは、シクロアルケニル基、ならびに線状、分枝状および環状構造の組み合わせも包含する。炭素原子数が指定されていないときには、 C_{2-6} と解釈する。アルケニルは、適宜、例えば $\text{CH}_2=\text{CH}$ がビニル基を表す場合、二価の部分も包含する。

【0019】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有し、線状であってもよいし、分枝状であってもよいし、またはこれらの組み合わせであってもよい炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどが挙げられる。

【0020】

「シクロアルキル」は、3から10個または指定数の炭素原子を有する飽和炭素環を意味する。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。シクロアルキル基は、別様に述べられていなければ、一般には単環式である。シクロアルキル基は、別様に定義されていなければ、飽和している。

10

【0021】

ここで用いる「ビスシクロアルキル」は、シクロアルキルの部分集合であり、これは、指定数の炭素原子を有する飽和二環式炭素環を意味する。ビスシクロアルキルの例としては、ビスシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[3.2.2]ノニルなどが挙げられる。一般に、ビスシクロアルキル基は、非環式構造を作るために2つの結合切断を必要とすることで識別される。ビスシクロアルキル基は、別様に定義されていなければ、飽和している。

20

【0022】

「トリシクロアルキル」は、シクロアルキルのもう1つの部分集合であり、これは、指定数の炭素原子を有する飽和三環式炭素環を意味する。トリシクロアルキルの例としては、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デシル（一般に、アダマンチルとも呼ばれる）、ホモアダマンチルなどが挙げられる。一般に、トリシクロアルキル基は、非環式構造を作るために3つの結合切断を必要とすることで識別される。トリシクロアルキル基は、別様に定義されていなければ、飽和している。

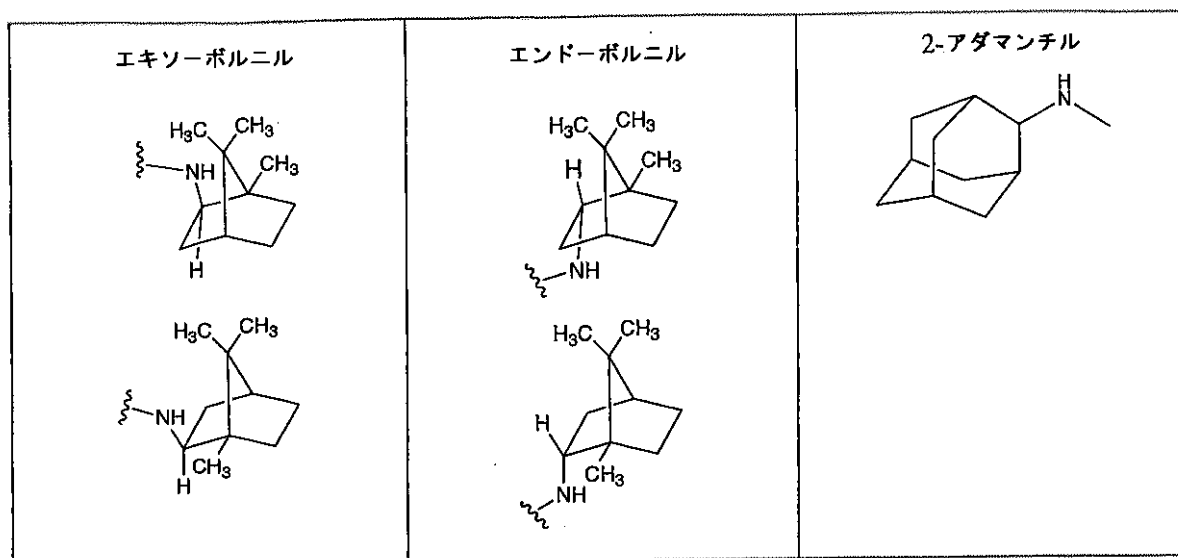
30

【0023】

エキソ-ボルニル、エンド-ボルニルおよび2-アダマンチルは、次の構造式を有する

【0024】

【化14】



40

【0025】

50

上に示したように、エキソ - およびエンド - ボルニルは、各々、異性体を有する。すべてのこうした異性体は、本発明の化合物に包含される。Q が、示されている二環式または三環式構造のうちの 1 つを表すとき、これは、複素環の N 原子によって結合する。

【0026】

「メタボリック症候群または X 症候群」の一般に認められている定義は、次の 4 つの状態のうちの少なくとも 3 つの存在である： 1) 110 mg / dL より高い空腹時血糖； 2) 130 / 85 mmHg より高い血圧； 3) 男性については 102 cm、または女性については 85 cm より大きい胴囲； 4) 男性と女性の両方について 150 mg / dL より高い循環トリグリセリド、および男性については 40 mg / dL より低い、または女性については 50 mg / dL より低い HDL - C。

10

【0027】

用語「アルコキシ」は、指定されている炭素原子数（例えば、C₁₋₆ アルコキシ）またはこの範囲内の任意の炭素原子数の直鎖または分枝鎖アルコキシド [すなわち、メトキシ (MeO -)、エトキシ、イソプロポキシなど] を指す。

【0028】

用語「アルキルチオ」は、指定されている炭素原子数（例えば、C₁₋₆ アルキルチオ）またはこの範囲内の任意の炭素原子数の直鎖または分枝鎖アルキルスルフィド [すなわち、メチルチオ (MeS -)、エチルチオ、イソプロピルチオなど] を指す。

【0029】

用語「アルキルアミノ」は、指定されている炭素原子数（例えば、C₁₋₆ アルキルアミノ）またはこの範囲内の任意の炭素原子数の直鎖または分枝鎖アルキルアミン [すなわち、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、t - ブチルアミノなど] を指す。

20

【0030】

用語「アルキルスルホニル」は、指定されている炭素原子数（例えば、C₁₋₆ アルキルスルホニル）またはこの範囲内の任意の炭素原子数の直鎖または分枝鎖アルキルスルホン [すなわち、メチルスルホニル (MeSO₂ -)、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニルなど] を指す。

【0031】

用語「アルキルスルフィニル」は、指定されている炭素原子数（例えば、C₁₋₆ アルキルスルフィニル）またはこの範囲内の任意の炭素原子数の直鎖または分枝鎖アルキルスルホキシド [すなわち、メチルスルフィニル (MeSO -)、エチルスルフィニル、イソプロピルスルフィニルなど] を指す。

30

【0032】

用語「アルキルオキシカルボニル」は、指定されている炭素原子数（例えば、C₁₋₆ アルキルオキシカルボニル）またはこの範囲内の任意の炭素原子数の本発明のカルボン酸誘導体の直鎖または分枝鎖エステル [すなわち、メチルオキシカルボニル (MeOCO -)、エチルオキシカルボニルまたはブチルオキシカルボニル] を指す。

【0033】

「アリール」、ならびにアリールオキシのアリール部分は、適宜、一価または二価である、炭素環原子を含有する単環式または多環式芳香族環構造を意味する。好ましいアリールは、単環式または二環式で炭素数 6 から 10 の芳香族環構造である。フェニルおよびナフチルが好ましいアリールである。最も好ましいアリールは、フェニルである。X がアリールオキシを表すとき、これは、L が次のものを表すことを意味する： - (CH₂)_a - アリールオキシ - (CH₂)_b -。

40

【0034】

「複素環」および「ヘテロシクリル」は、4 から 15 個の原子および少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和非芳香族環または環構造を指し、前記ヘテロ原子は、O、S および N から選択され、さらに、硫黄の酸化形態、すなわち SO および SO₂ を含む。複素環の例としては、テトラヒドロフラン (THF)、ジヒドロフラン、1, 4

50

- ジオキサン、モルホリン、1, 4 - ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1, 3 - ジオキソラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1, 3 - ジオキサン、1, 3 - ジチアン、オキサチアン、チオモルホリンなどが挙げられる。

【0035】

「ヘテロアリール」(HAR)は、5から15個の原子および少なくとも1個の環ヘテロ原子を含有する芳香族または部分芳香族複素環を意味し、前記ヘテロ原子は、O、SおよびNから選択される。適宜、一価である場合もあり、二価である場合もある。従って、ヘテロアリールは、他の種類の環(例えば、アリール、シクロアルキル、および芳香族でない複素環)に縮合しているヘテロアリールを包含する。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル、ピリダジニル、インダゾリル、イソインドリル、ジヒドロベンゾチエニル、インドリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、ベンゾジオキサリル、キノキサリニル、プリニル、フラザニル、イソベンジルフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、キノリル、インドリル、イソキノリル、ジベンゾフラニルなどが挙げられる。ヘテロシクリルおよびヘテロアリール基については、3から15個の原子を含有する環および環構造を包含し、1から3個の環を形成している。

【0036】

「ハロゲン」および「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を指す。塩素およびフッ素が一般に好ましい。ハロゲンがアルキルまたはアルコキシ基上で置換されているときには、フッ素が最も好ましい(例えば、 CF_3O および $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$)。ハロアルキルは、過ハロアルキルまで、1から6個のハロ基がアルキル上で置換されていることを意味する。同様に、ハロアルコキシは、過ハロアルコキシ基まで、1から6個のハロ基がアルコキシのアルキル部分上で置換されていることを意味する。

【0037】

用語「医薬組成物」は、活性成分(複数を含む)と担体を構成する不活性成分(複数を含む)とを含む製品、ならびに任意の2つもしくはそれ以上の前記成分の組み合わせ、複合もしくは凝集から、または1つもしくはそれ以上の前記成分の解離から、または1つもしくはそれ以上の前記成分の他のタイプの反応もしくは相互作用から、直接または間接的に得られるあらゆる製品を包含する。従って、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物と医薬的に許容される担体を混合することにより製造されるあらゆる組成物を包含する。

【0038】

化合物「の投与」および「を投与する」という用語は、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグをこの必要がある個体に供給することを意味すると理解すべきである。

【0039】

ここに記載する化合物は、11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型(11 - HSD1)の阻害剤として有効である。従って、11 - HSD1の阻害に反応する疾患、例えば2型糖尿病、脂質異常、肥満、アテローム硬化症およびメタボリック症候群またはX症候群、の治療、制御または予防に有用である。

【0040】

関心のある化合物の1つの部分集合は、式中のQが NR^2R^3 を表す式Iの化合物またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式Iに関して当初定義したとおりである。

【0041】

関心のある化合物のもう1つの部分集合は、式中のQが、

10

20

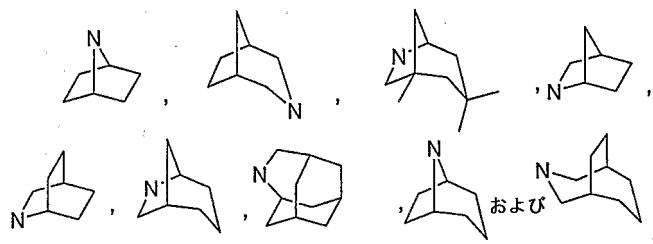
30

40

50

【 0 0 4 2 】

【 化 1 5 】



から成る群より選択される構成員であり、前記の群が、ハロ、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $C_1 - 3$ ハロアルキルおよびヒドロキシルから成る群より選択される 1 から 5 個の置換基で場合によっては置換されている、式 I の化合物またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、当初定義したとおりである。

10

【 0 0 4 3 】

関心のある化合物のもう 1 つの部分集合は、 R^1 が、1 から 3 個のフルオロ基で場合によっては置換されている $C_1 - 4$ アルキル基を表すか、1 から 2 個のハロ、 $C_1 - 3$ アルキル、モノ、ジもしくはトリフルオロ $C_1 - 3$ アルキルまたはモノ、ジもしくはトリフルオロ $C_1 - 3$ アルコキシ基を表す、式 I の化合物またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式 I に関して当初定義したとおりである。

20

【 0 0 4 4 】

より詳細には、関心のある化合物は、 R^1 が、メチル、エチル、トリフルオロメチル、イソプロピル、*t*-ブチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルを表すか、ハロ、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシで場合によっては置換されているフェニルを表す、式 I の化合物ならびにこれらの塩および溶媒和物に関する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式 I に関して当初定義したとおりである。

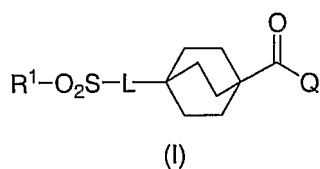
【 0 0 4 5 】

関心のある化合物の 1 つの部分集合は、式 I :

【 0 0 4 6 】

30

【 化 1 6 】



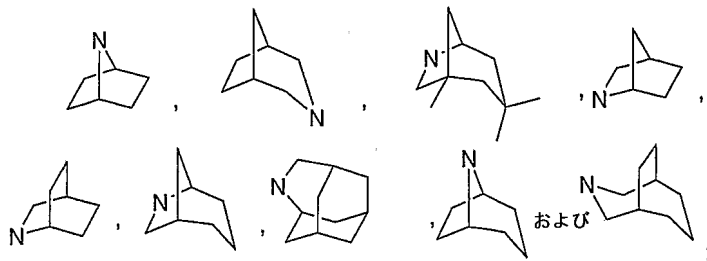
(式中、

Q は、 NR^2R^3 を表すか、以下 :

【 0 0 4 7 】

40

【 化 1 7 】



から選択される基を表し、この場合、前記基は、ハロ、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $C_1 - 3$ ハロアルキルおよびヒドロキシから成る群より選択される 1 から 5 個の

50

置換基で場合によっては置換されていてよく；

L は、連結基 - (CH₂)_a - X - (CH₂)_b - を表し、この場合、

X は、結合を表すか、O、S、NH、N (C₁ - 3 アルキル)、C (O) NH、NH C (O)、ビニル、アリール、アリールオキシおよび H A R から成る群より選択され、

L が、結合以外であるとき、前記基 L は、ハロ、シアノ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノから選択される 1 から 5 個の基で場合によっては置換されており、

前記アリール、アリールオキシおよび H A R 基は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノで場合によってはさらに置換されており、

X が、O、S、NH または N (C₁ - 3 アルキル) であるとき、a と b の合計が 2 から 6 になるように、a は、2 から 6 の整数を表し、b は、0 から 4 の整数を表し、ならびに

X が、結合、C (O) NH、NH C (O)、ビニル、アリール、アリールオキシまたは H A R であるとき、a と b の合計が 0 から 6 になるように、a および b は、各々、0 から 6 の整数を表し；

R¹ は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、アリールおよび H A R (前記アリールおよび H A R は、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - 4 アルキルおよび C₁ - 4 アルコキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で場合によってはさらに置換されている) で場合によっては置換されている、C₁ - 6 アルキルまたは C₂ - 6 アルケニルから成る群より選択される構成員を表し、；

R² は、H または C₁ - 3 アルキルであり；ならびに

R³ は、C₁ - 4 アルキル、ハロ、ハロ C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ハロ C₁ - 4 アルコキシ、OH、C₁ - 6 アルキル - SO₂ - およびフェニル - SO₂ - から成る群より選択される 1 から 4 個の置換基で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分であり、前記 C₁ - 6 アルキル - SO₂ - およびフェニル - SO₂ - のアルキルおよびフェニル部分は、1 から 3 個のハロ、C₁ - 3 アルキル、ハロ C₁ - 3 アルキル、C₁ - 3 アルコキシおよびハロ C₁ - 3 アルコキシ基で場合によっては置換されている)

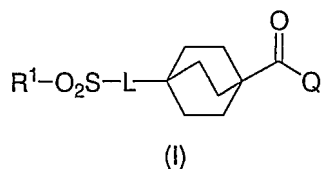
の化合物またはこの医薬的に許容される塩に関する。

【0048】

関心のある化合物のもう 1 つの部分集合は、式 I：

【0049】

【化18】



(式中、

Q は、N R² R³ を表すか、以下：

【0050】

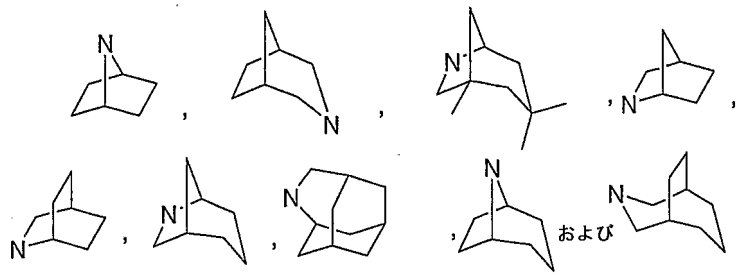
10

20

30

40

【化 19】



から選択される基を表し、この場合、前記基は、ハロ、 $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、 $C_1 - 3$ ハロアルキルおよびヒドロキシから成る群より選択される 1 から 5 個の置換基で場合によっては置換されていてよく；

L は、連結基 $-(CH_2)_a - X - (CH_2)_b -$ を表し、この場合、

X は、結合を表すか、O、S、NH、N ($C_1 - 3$ アルキル)、C(O)NH、NHC(O)、ビニル、アリール、アリーロキシおよび HAR から成る群より選択され、

L が、結合以外であるとき、前記基 L は、ハロ、シアノ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノから選択される 1 から 5 個の基で場合によっては置換されており、

前記アリール、アリーロキシおよび HAR 基は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ アルキルチオ、ヒドロキシおよびアミノで場合によってはさらに置換されており、

X が、O、S、NH または N ($C_1 - 3$ アルキル) であるとき、a と b の合計が 2 から 6 になるように、a は、2 から 6 の整数を表し、b は、0 から 4 の整数を表し、ならびに

X が、結合、C(O)NH、NHC(O)、ビニル、アリール、アリーロキシまたは HAR であるとき、a と b の合計が 0 から 6 になるように、a および b は、各々、0 から 6 の整数を表し；

R^1 は、1 から 5 個の以下の基：ハロ、シアノ、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $C_1 - 4$ アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、アリールおよび HAR (前記アリールおよび HAR は、各々、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_1 - 4$ アルキルおよび $C_1 - 4$ アルコキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で場合によってはさらに置換されている) で場合によっては置換されている、アリールまたは HAR から成る群より選択される構成員を表し；

R^2 は、H または $C_1 - 3$ アルキルであり；ならびに

R^3 は、 $C_1 - 4$ アルキル、ハロ、ハロ $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、ハロ $C_1 - 4$ アルコキシ、OH、 $C_1 - 6$ アルキル- SO_2 - およびフェニル- SO_2 - から成る群より選択される 1 から 4 個の置換基で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分であり、前記 $C_1 - 6$ アルキル- SO_2 - およびフェニル- SO_2 - のアルキルおよびフェニル部分は、1 から 3 個のハロ、 $C_1 - 3$ アルキル、ハロ $C_1 - 3$ アルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシおよびハロ $C_1 - 3$ アルコキシ基で場合によっては置換されている)

の化合物またはこれらの医薬的に許容される塩に関する。

【0051】

関心のある化合物のもう 1 つの部分集合は、

L が、 $-(CH_2)_a - X - (CH_2)_b -$ を表し、

X が、結合、O、S、アリール、アリーロキシまたは HAR を表し；

X が、O または S を表すとき、a 足す b の合計が 2 から 6 になるように、a が 2、3 または 4 であり、b が 0 から 4 であり；ならびに

X が、結合、アリール、アリーロキシまたは HAR であるとき、a 足す b の合計が 0 から 6 になるように、a および b が、各々、0 から 6 である、

10

20

30

40

50

式 I の化合物ならびにこれらの塩および溶媒和物に関する。本発明のこの部分集合の中で、他のすべての可変項は、当初定義したとおりである。

【 0 0 5 2 】

関心のある化合物のもう 1 つの部分集合は、L が、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンおよび 1, 4 - フェニレンから成る群より選択される、式 I の化合物ならびにこれらの塩および溶媒和物に関する。本発明のこの部分集合の中で、他のすべての可変項は、当初定義したとおりである。

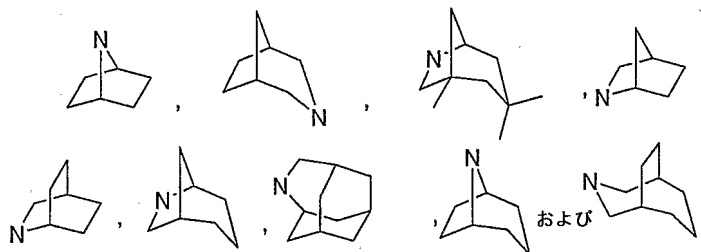
【 0 0 5 3 】

関心のある化合物のもう 1 つの部分集合は、Q が、 NR^2R^3 を表すか、

【 0 0 5 4 】

10

【 化 2 0 】



から成る群より選択される、式 I の化合物ならびにこれらの塩および溶媒和物に関する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式 I に関して当初定義したとおりである。

20

【 0 0 5 5 】

関心のある化合物のもう 1 つの部分集合は、Q が、 NR^2R^3 を表す、式 I の化合物またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式 I に関して当初定義したとおりである。

【 0 0 5 6 】

よりいっそう詳細には、関心のある化合物は、 $R^2 = H$ であり、Q が、 NR^2R^3 を表し、 R^2 が、H を表し、ならびに R^3 が、 CH_3 、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および CH_3SO_2 から成る群より選択される 1 から 3 個の構成員で場合によっては置換されている、炭素原子数 6 から 12 を有する二環式または三環式アルキル部分を表す、式 I の化合物またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式 I に関して当初定義したとおりである。

30

【 0 0 5 7 】

よりいっそう詳細には、関心のある化合物は、 R^2 が、H であり、 R^3 が、2 - アダマンチルまたはエキソ - ボルニルである、式 I の化合物またはこれらの塩もしくは溶媒和物に関する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式 I に関して当初定義したとおりである。

【 0 0 5 8 】

より詳細には、

R^1 が、1 から 3 個のフルオロ基で場合によっては置換されている C_{1-4} アルキル基を表すか、1 から 2 個のハロ、 C_{1-3} アルキル、モノ、ジもしくはトリフルオロ C_{1-3} アルキルまたはモノ、ジもしくはトリフルオロ C_{1-3} アルコキシ基で場合によっては置換されているフェニル基を表し；

40

L が、 $-(CH_2)_a-X-(CH_2)_b-$ を表し、

X が、結合、O、S、アリール、アリールオキシまたは HAR を表し；

X が、O または S を表すとき、a 足す b の合計が 2 から 6 になるように、a が 2、3 または 4 であり、b が 0 から 4 であり；ならびに

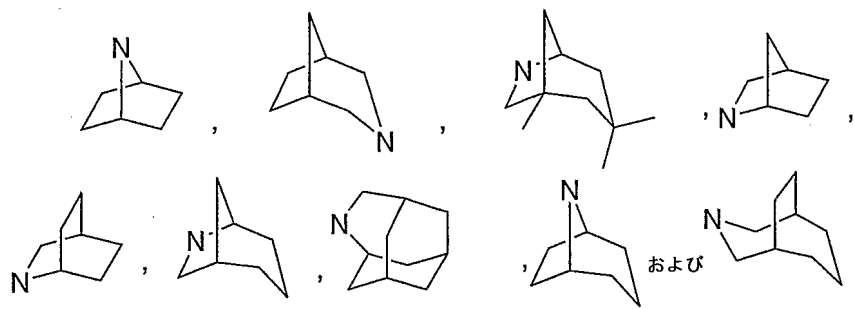
X が、結合、アリール、アリールオキシまたは HAR であるとき、a 足す b の合計が 0 から 6 になるように、a および b が、各々、0 から 6 であり；

Q が、 NR^2R^3 を表すか、

50

【 0 0 5 9 】

【 化 2 1 】



10

から成る群より選択され；

R^2 が、Hを表し、ならびに

R^3 が、 CH_3 、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および CH_3SO_2 から成る群より選択される1から3個の構成員で場合によっては置換されている、炭素原子数6から12を有する二環式または三環式アルキル部分を表す、

式Iの化合物またはこれらの塩もしくは溶媒和物を含むような、本発明の化合物の1つの部分集合を記載する。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式Iに関して当初定義したとおりである。

【 0 0 6 0 】

20

より詳細には、関心のある化合物としては、

R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルを表すか、ハロ、メチル、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシで場合によっては置換されているフェニルを表し；

L が、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンおよび1, 4-フェニレンから成る群より選択され；

Q が、 NR^2R^3 を表し；

R^2 が、Hを表し、ならびに R^3 が、 CH_3 、フルオロ、クロロ、 CF_3 、 OCH_3 、 OCF_3 、および CH_3SO_2 から成る群より選択される1から3個の構成員で場合によっては置換されている、炭素原子数6から12を有する二環式または三環式アルキル部分

30

を表す、
式Iの化合物またはこれらの塩もしくは溶媒和物が挙げられる。この部分集合の中で、他のすべての可変項は、式Iに関して当初定義したとおりである。

【 0 0 6 1 】

本発明の範囲内に入る化学種は、下に提供する実施例で説明する。

【 0 0 6 2 】

本発明は、本発明の化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物にも関する。

【 0 0 6 3 】

本発明は、本発明の化合物および医薬組成物を投与することにより、この必要がある患者において11 - HSD1の阻害に反応する疾患、疾病または状態を治療、制御または予防するための方法にも関する。

40

【 0 0 6 4 】

本発明は、本発明の化合物および医薬組成物を投与することにより、2型糖尿病、肥満、脂質異常、アテローム硬化症またはメタボリック症候群もしくはX症候群を治療または制御するための方法にも関する。

【 0 0 6 5 】

本発明は、肥満を治療するための方法であって、この状態の治療に有用であることが公知である別の薬剤の治療有効量と併せて本発明の化合物を投与することによる方法にも関する。

50

【 0 0 6 6 】

本発明は、2型糖尿病を治療するための方法であって、この状態の治療に有用であることが公知である別の薬剤の治療有効量と併せて本発明の化合物を投与することによる方法にも関する。

【 0 0 6 7 】

本発明は、アテローム硬化症を治療するための方法であって、この状態の治療に有用であることが公知である別の薬剤の治療有効量と併せて本発明の化合物を投与することによる方法にも関する。

【 0 0 6 8 】

本発明は、脂質異常を治療するための方法であって、この状態の治療に有用であることが公知である別の薬剤の治療有効量と併せて本発明の化合物を投与することによる方法にも関する。

10

【 0 0 6 9 】

本発明は、メタボリック症候群またはX症候群を治療するための方法であって、この状態の治療に有用であることが公知である別の薬剤の治療有効量と併せて本発明の化合物を投与することによる方法にも関する。

【 0 0 7 0 】

本発明は、高血糖、インスリン抵抗性、2型糖尿病、脂質異常、肥満、アテローム硬化症およびメタボリック症候群またはX症候群を治療するための構造式Iの化合物の使用にも関する。

20

【 0 0 7 1 】

本発明は、高血糖、インスリン抵抗性、2型糖尿病、脂質異常、肥満、アテローム硬化症およびメタボリック症候群またはX症候群の治療において使用するための医薬品の製造における構造式Iの化合物の使用にも備えている。

【 0 0 7 2 】

構造式Iの化合物は、1つまたはそれ以上の不斉中心を有することがあり、従ってラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして発生することがある。本発明は、構造式Iの化合物のすべてのこうした異性体形を包含する。

【 0 0 7 3 】

本明細書に記載する化合物の一部は、オレフィン性二重結合を含有する。本発明は、EとZ、両方の幾何異性体を包含する。

30

【 0 0 7 4 】

本明細書に記載する化合物の一部は、互変異性体、例えば、ケト-エノール互変異性体として存在することがある。個々の互変異性体ならびにこれらの混合物は、本発明に包含される。

【 0 0 7 5 】

構造式Iの化合物は、例えば、適する溶媒（例えば、メタノールもしくは酢酸エチルまたはこれらの混合物）からの分別結晶により、または光学活性固定相を使用するキラルクロマトグラフィーにより、これらの個々のジアステレオ異性体に分離することができる。絶対立体化学は、結晶性生成物または結晶性中間体（これらは、必要に応じて、絶対配置が公知である不斉中心を有する試薬で誘導体化される）のX線結晶学によって決定することができる。

40

【 0 0 7 6 】

または、一般構造式Iの化合物の立体異性体は、光学的に純粋な出発原料または絶対配置が公知である試薬を使用する立体特異的合成によって得ることができる。

【 0 0 7 7 】

本発明の別の態様では、医薬的に許容される担体と併せて構造式Iの化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を扱う。用語「溶媒和物」とは、水和物、アルコレート、または他の結晶溶媒を意味する。

50

【 0 0 7 8 】

本発明のもう１つの態様では、高血糖、糖尿病またはインスリン抵抗性の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を扱い、この方法は、構造式Ⅰの化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を前記患者に投与することを含む。

【 0 0 7 9 】

本発明のもう１つの態様では、インスリン非依存性（２型）糖尿病の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示し、この方法は、構造式Ⅰの化合物の抗糖尿病有効量を前記患者に投与することを含む。

【 0 0 8 0 】

本発明のもう１つの態様では、肥満の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示し、この方法は、構造式Ⅰの化合物を、肥満を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む。

【 0 0 8 1 】

本発明のもう１つの態様では、メタボリック症候群またはX症候群の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示し、この方法は、構造式Ⅰの化合物を、メタボリック症候群またはX症候群を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む。

【 0 0 8 2 】

本発明のもう１つの態様では、脂質代謝異常、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLおよび高LDLから成る群より選択される脂質障害の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示し、この方法は、構造式Ⅰの化合物を、前記脂質障害を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む。

【 0 0 8 3 】

本発明のもう１つの態様では、アテローム硬化症の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示し、この方法は、構造式Ⅰの化合物を、アテローム硬化症を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む。

【 0 0 8 4 】

本発明のもう１つの態様では、（１）高血糖、（２）低耐糖能、（３）インスリン抵抗性、（４）肥満、（５）脂質障害、（６）脂質代謝異常、（７）高脂血症、（８）高トリグリセリド血症、（９）高コレステロール血症、（１０）低HDL濃度、（１１）高LDL濃度、（１２）アテローム硬化症およびこの続発症、（１３）血管再狭窄、（１４）膵臓炎、（１５）腹部脂肪症、（１６）神経変性疾患、（１７）網膜症、（１８）腎症、（１９）神経障害、（２０）メタボリック症候群またはX症候群、（２１）高血圧、（２２）認知機能障害、（２３）緑内障、（２４）うつ病、（２５）不安、ならびにインスリン抵抗性が構成要素であるか、HSD-1阻害が適切である他の状態および疾患から成る群より選択される状態の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示し、この方法は、構造式Ⅰの化合物を、前記状態を治療するために有効な量で、前記患者に投与することを含む。

【 0 0 8 5 】

本発明のもう１つの態様では、（１）高血糖、（２）低耐糖能、（３）インスリン抵抗性、（４）肥満、（５）脂質障害、（６）脂質代謝異常、（７）高脂血症、（８）高トリグリセリド血症、（９）高コレステロール血症、（１０）低HDL濃度、（１１）高LDL濃度、（１２）アテローム硬化症およびこの続発症、（１３）血管再狭窄、（１４）膵臓炎、（１５）腹部脂肪症、（１６）神経変性疾患、（１７）網膜症、（１８）腎症、（１９）神経障害、（２０）メタボリック症候群またはX症候群、（２１）高血圧、（２２）認知機能障害、（２３）緑内障、（２４）うつ病、（２５）不安、ならびにインスリン抵抗性が構成要素であるか、HSD-1阻害が適切である他の状態および疾患から成る群より選択される状態の発症の遅延をこうした治療が必要な哺乳動物患者にもたらす方法を開示し、この方法は、構造式Ⅰの化合物を、前記状態の発症を遅延するために有効な量で

10

20

30

40

50

、前記患者に投与することを含む。

【 0 0 8 6 】

本発明のもう1つの態様では、(1)高血糖、(2)低耐糖能、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質障害、(6)脂質代謝異常、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL濃度、(11)高LDL濃度、(12)アテローム硬化症およびこの続発症、(13)血管再狭窄、(14)膵臓炎、(15)腹部脂肪症、(16)神経変性疾患、(17)網膜症、(18)腎症、(19)神経障害、(20)メタボリック症候群またはX症候群、(21)高血圧、(22)認知機能障害、(23)緑内障、(24)うつ病、(25)不安、ならびにインスリン抵抗性が構成要素であるか、HSD-1阻害が適切である他の状態および疾患から成る群より選択される状態を発現するリスクの低減をこうした治療が必要な哺乳動物患者にもたらす方法を開示し、この方法は、構造式Iの化合物を、前記状態を発現するリスクを低減するために有効な量で、前記患者に投与することを含む。

10

【 0 0 8 7 】

本発明のもう1つの態様では、(1)高血糖、(2)低耐糖能、(3)インスリン抵抗性、(4)肥満、(5)脂質障害、(6)脂質代謝異常、(7)高脂血症、(8)高トリグリセリド血症、(9)高コレステロール血症、(10)低HDL濃度、(11)高LDL濃度、(12)アテローム硬化症およびこの続発症、(13)血管再狭窄、(14)膵臓炎、(15)腹部脂肪症、(16)神経変性疾患、(17)網膜症、(18)腎症、(19)神経障害、(20)メタボリック症候群またはX症候群、(21)高血圧、(22)認知機能障害、(23)緑内障、(24)うつ病、(25)不安、ならびにインスリン抵抗性が構成要素であるか、HSD-1阻害が適切である他の状態および疾患から成る群より選択される状態の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法。この方法は、構造式Iで定義されるような化合物の有効量、ならびに

20

(a)ジペプチジルペプチダーゼ-IV(DP-IV)阻害剤；

(b)(i)PPAR作動薬、(ii)PPAR作動薬、(iii)PPAR / 二重作動薬、および(iv)ピグアニドから成る群より選択される、インスリン増感剤；

(c)インスリンおよびインスリン模倣薬；

(d)スルホニル尿素および他のインスリン分泌促進物質；

30

(e) - グルコシダーゼ阻害剤；

(f)グルカゴン受容体拮抗薬；

(g)GLP-1、GLP-1類似体およびGLP-1受容体作動薬；

(h)GIP、GIP模倣薬およびGIP受容体作動薬；

(i)PACAP、PACAP模倣薬およびPACAP受容体3作動薬；

(j)(i)HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、(ii)封鎖剤、(iii)ニコチンアルコール、ニコチン酸およびこの塩、(iv)コレステロール吸収抑制剤、(v)アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、および(vi)抗酸化物質から成る群より選択されるコレステロール低下剤；

(k)PPAR作動薬；

40

(l)抗肥満化合物、例えばNPY5およびCB1モジュレータ；

(m)回腸胆汁酸輸送体阻害剤；

(n)抗炎症薬(グルココルチコイド以外)；

(o)プロテインチロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤；ならびに

(p)アンギオテンシンまたはレニン系に対して作用するものをはじめとする抗圧剤、例えば、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシンII受容体拮抗薬またはレニン阻害剤、例えばカプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、キナプリル、ラマプリル、ゾフェノプリル、カンデサルタン、シレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、タソサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン

50

から成る群より選択される化合物を前記患者に投与することを含み、前記化合物は、前記状態を治療するために有効な量で前記患者に投与する。

【0088】

構造式 I の化合物と併用することができるジペプチジルペプチダーゼ - I V 阻害剤としては、WO 03 / 004498 (2003 年 1 月 16 日)、WO 03 / 004496 (2003 年 1 月 16 日); EP 1258476 (2002 年 11 月 20 日); WO 02 / 083128 (2002 年 10 月 24 日); WO 02 / 062764 (2002 年 8 月 15 日); WO 03 / 000250 (2003 年 1 月 3 日); WO 03 / 002530 (2003 年 1 月 9 日); WO 03 / 002531 (2003 年 1 月 9 日); WO 03 / 002553 (2003 年 1 月 9 日); WO 03 / 002593 (2003 年 1 月 9 日); WO 03 / 000180 (2003 年 1 月 3 日); および WO 03 / 000181 (2003 年 1 月 3 日) に開示されているものが挙げられる。具体的な DP - I V 阻害剤化合物としては、イソロイシンチアゾリジド; NVP - DPP 728; P32 / 98; および LAF 237 が挙げられる。

10

【0089】

構造式 I 化合物と併用することができる抗肥満化合物としては、フェンフルラミン、デキスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、神経ペプチド Y₁ または Y₅ 拮抗薬、カンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬または逆作動薬、メラノコルチン受容体作動薬、特にメラノコルチン - 4 受容体作動薬、グレリン拮抗薬、およびメラニン凝集ホルモン (MCH) 受容体拮抗薬が挙げられる。構造式 I の化合物と併用することができる抗肥満化合物の総説については、S. Chakira, 「Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity」, Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677 - 1692 (2001) を参照のこと。

20

【0090】

構造式 I の化合物と併用することができる神経ペプチド Y₅ 拮抗薬としては、米国特許第 6,335,345 号 (2002 年 1 月 1 日) および国際公開 01 / 14376 号 (2001 年 3 月 1 日) に開示されているもの; ならびに GW59884A; GW569180A; LY366377; および CGP - 71683A として同定されている特定の化合物が挙げられる。

30

【0091】

式 I の化合物と併用することができるカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬としては、PCT 公開 WO 03 / 007887 号、米国特許第 5,624,941 号 (例えば、リモナバント)、SLV - 319 としては、PCT 公開 02 / 076949 号、; 米国特許第 6,028,084 号; PCT 公開 98 / 41519 号; PCT 公開 00 / 10968 号; PCT 公開 99 / 02499 号; 米国特許第 5,532,237 号; および米国特許第 5,292,736 号に開示されているものが挙げられる。

【0092】

構造式 I の化合物と併用することができるメラノコルチン受容体作動薬としては、WO 03 / 009847 (2003 年 2 月 6 日); WO 02 / 068388 (2002 年 9 月 6 日); WO 99 / 64002 (1999 年 12 月 16 日); WO 00 / 74679 (2000 年 12 月 14 日); WO 01 / 70708 (2001 年 9 月 27 日); および WO 01 / 70337 (2001 年 9 月 27 日) に開示されているもの、ならびに J. D. Speake ら, 「Recent advances in the development of melanocortin - 4 receptor agonists」, Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631 - 1638 (2002) に開示されているものが挙げられる。

40

【0093】

本発明のもう 1 つの態様において、高コレステロール血症、アテローム硬化症、低 HD

50

L 濃度、高 L D L 濃度、高脂血症、高トリグリセリド血症および脂質代謝異常から成る群より選択される状態の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示し、この方法は、構造式 I で定義されるような化合物および H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療有効量を前記患者に投与することを含む。

【 0 0 9 4 】

より詳細には、本発明のもう 1 つの態様において、前記 H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンである、高コレステロール血症、アテローム硬化症、低 H D L 濃度、高 L D L 濃度、高脂血症、高トリグリセリド血症および脂質代謝異常から成る群より選択される状態の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示する。

【 0 0 9 5 】

よりいっそう詳細には、本発明のもう 1 つの態様において、前記 H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチンおよびロスバスタチンから成る群より選択されるスタチンである、高コレステロール血症、アテローム硬化症、低 H D L 濃度、高 L D L 濃度、高脂血症、高トリグリセリド血症および脂質代謝異常から成る群より選択される状態の治療をこうした治療が必要な哺乳動物患者において行う方法を開示する。

【 0 0 9 6 】

本発明のもう 1 つの態様において、高コレステロール血症、アテローム硬化症、低 H D L 濃度、高 L D L 濃度、高脂血症、高トリグリセリド血症および脂質代謝異常から成る群より選択される状態ならびにこうした状態の続発症を発現するリスクの低減する方法を開示し、この方法は、こうした治療が必要な哺乳動物患者に、構造式 I で定義されるような化合物および H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の治療有効量を投与することを含む。

【 0 0 9 7 】

本発明のもう 1 つの態様において、アテローム硬化症の発症の遅延またはアテローム硬化症を発現するリスクの低減をこうした治療が必要なヒトの患者にもたらす方法を開示し、この方法は、構造式 I で定義されるような化合物および H M G - C o A レダクターゼ阻害剤の有効量を前記患者に投与することを含む。

【 0 0 9 8 】

より詳細には、前記 H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンである、アテローム硬化症の発症の遅延またはアテローム硬化症を発現するリスクの低減をこうした治療が必要なヒトの患者にもたらす方法を開示する。

【 0 0 9 9 】

よりいっそう詳細には、前記 H M G - C o A レダクターゼ阻害剤が、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチンおよびロスバスタチンから成る群より選択されるスタチンである、アテローム硬化症の発症の遅延またはアテローム硬化症を発現するリスクの低減をこうした治療が必要なヒトの患者にもたらす方法を開示する。

【 0 1 0 0 】

よりいっそう詳細には、前記スタチンがシンバスタチンである、アテローム硬化症の発症の遅延またはアテローム硬化症を発現するリスクの低減をこうした治療が必要なヒトの患者にもたらす方法を開示する。

【 0 1 0 1 】

本発明のもう 1 つの態様において、前記 H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンであり、およびコレステロール吸収抑制剤の投与をさらに含む、アテローム硬化症の発症の遅延またはアテローム硬化症を発現するリスクの低減をこうした治療が必要なヒトの患者にもたらす方法を開示する。

【 0 1 0 2 】

より詳細には、本発明のもう 1 つの態様において、前記 H M G - C o A レダクターゼ阻害剤がスタチンであり、前記コレステロール吸収抑制剤がエゼチミブである、アテローム硬化症の発症の遅延またはアテローム硬化症を発現するリスクの低減をこうした治療が必

10

20

30

40

50

要なヒトの患者にもたらし方法を開示する。

【0103】

本発明のもう1つの態様において、

(1) 構造式 I の化合物；

(2) 以下から成る群より選択される化合物：

(a) DP - IV 阻害剤；

(b) (i) PPAR 作動薬、(ii) PPAR 作動薬、(iii) PPAR
/ 二重作動薬および(iv) ビグアニドから成る群より選択される、インスリン増感剤；

(c) インスリンおよびインスリン模倣薬；

(d) スルホニル尿素および他のインスリン分泌促進物質；

(e) - グルコシダーゼ阻害剤；

(f) グルカゴン受容体拮抗薬；

(g) GLP - 1、GLP - 1 類似体および GLP - 1 受容体作動薬；

(h) GIP、GIP 模倣薬および GIP 受容体作動薬；

(i) PACAP、PACAP 模倣薬および PACAP 受容体 3 作動薬；

(j) (i) HMG - CoA レダクターゼ阻害剤、(ii) 封鎖剤、(iii) ニコ
チンアルコール、ニコチン酸およびこの塩、(iv) コレステロール吸収抑制剤、(v)
(v) アシル CoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤および(vi) 抗酸化
物質から成る群より選択されるコレステロール低下剤；

(k) PPAR 作動薬；

(l) 抗肥満化合物；

(m) 回腸胆汁酸輸送体阻害剤；

(n) 抗炎症薬（グルココルチコイド以外）；

(o) プロテインチロシンホスファターゼ - 1 B (PTP - 1 B) 阻害剤；ならびに

(p) アンギオテンシンまたはレニン系に対して作用するものをはじめとする抗圧剤
、例えば、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬または
レニン阻害剤、例えばカプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシ
ノプリル、キナプリル、ラマプリル、ゾフェノプリル、カンデサルタン、シレキセチル、
エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、タソサルタン、テルミサルタンおよびバル
サルタン；ならびに

(3) 医薬的に許容される担体

を含む医薬組成物を開示する。

【0104】

本発明の化合物は、医薬的に許容される塩の形態で投与することができる。用語「医薬
的に許容される塩」は、無機または有機塩基および無機または有機酸を含む、医薬適合性
で非毒性の塩基または酸から調製される塩を指す。用語「医薬的に許容される塩」に包含
される塩基性化合物の塩は、本発明の化合物の非毒性塩を指し、これらは、一般に、遊離
塩基を適する有機または無機酸と反応させることにより調製される。本発明の塩基性化合
物の代表的な塩としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない：酢酸塩、ベン
ゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物
、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩
、エディシレート、エストレート、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン
酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバ
ミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳
酸塩、ラクチオン酸塩、ラウリル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メ
シル酸塩、メチルプロマイド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナブシル酸塩、
硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（
エンボネート）、パルミチン酸塩、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、硫酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、タン

ニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート、トシル酸塩、トリエチオダイドおよび吉草酸塩。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、これらの適する医薬的に許容される塩としては、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などをはじめとする無機塩基から誘導される塩が挙げられるが、これらに限定されない。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩が、特に好ましい。医薬適合性非毒性有機塩基から誘導される塩としては、第一、第二および第三アミンの塩、環状アミンの塩および塩基性イオン交換樹脂、例えば、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0105】

また、カルボン酸（-COOH）またはアルコール基が本発明の化合物中に存在する場合、カルボン酸誘導体の医薬的に許容されるエステル（例えば、メチル、エチルもしくはピバロイルオキシメチル）またはアルコールのアシル誘導体の医薬的に許容されるエステル（例えば、酢酸エステルもしくはマレイン酸エステル）を利用することができる。持続放出性またはプロドラッグ調合物として使用するために、溶解特性または加水分解特性を変性することが当該技術分野において公知であるエステルおよびアシル基を含む。

【0106】

本明細書において用いる場合、構造式 I の化合物への言及が、これらの医薬的に許容される塩およびまた（遊離化合物の前駆体もしくはこれらの医薬的に許容される塩としてまたは他の合成操作において使用するときには）医薬的に許容されない塩も包含する意味をもつことは、理解されるであろう。

【0107】

構造式 I の化合物の溶媒物および特に水和物も本発明に包含される。

【0108】

本明細書に記載する化合物は、11 - HSD 1 酵素の選択的阻害剤である。故に、本発明は、コルチゾールへのコルチゾンの転化の要因である 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼのレダクターゼ活性を阻害するための 11 - HSD 1 阻害剤の使用に関する。過剰なコルチゾールは、NIDDM、肥満、脂質代謝異常、インスリン抵抗性および高血圧をはじめとする非常に多数の疾患に関連している。本発明の化合物の投与は、ターゲット組織におけるコルチゾールおよび他の 11 - ヒドロキシステロイドの濃度を低下させ、この結果、過剰量のコルチゾールおよび他の 11 - ヒドロキシステロイドの作用を減少させる。11 - HSD 1 の阻害は、異常に高濃度のコルチゾールおよび他の 11 - ヒドロキシステロイドにより媒介される疾病、例えば、NIDDM、肥満、高血圧および脂質代謝異常を治療および制御するために使用することができる。脳における 11 - HSD 1 活性の阻害、例えばコルチゾール濃度の低下は、不安、うつ病および認知障害の治療または軽減にも有用であり得る。

【0109】

本発明は、哺乳動物患者、特にヒトにおける過剰量または無制御量のコルチゾールおよび/または他のコルチコステロイドによって媒介されるような本明細書に記載の疾病および状態を、構造式 I の化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物の有効量を投与することにより、治療する、制御する、改善する、予防する、またはこうした疾病および状態の発症を遅延させる、またはこうした疾病および状態を発現するリスクを低減するための、11 - HSD 1 阻害剤の使用を包含する。11 - HSD 1 酵素の阻害は、（過剰量で存在するとこれらの疾病および状態の症状の原因または一因となり得る）コルチゾールへの（通常は不活性である）コルチゾンの転化を制限する。

【0110】

NNIDMおよび高血圧：

本発明の化合物は、11 - HSD2に優先して11 - HSD1の選択的阻害剤である。11 - HSD1の阻害剤は、コルチゾール濃度の低下およびこれに関連した状態の治療に有用であるが、11 - HSD2の阻害は、深刻な副作用、例えば高血圧を随伴する。

【0111】

コルチゾールは、重要な、よく認知されている抗炎症性ホルモンであり、これは、肝臓においてインスリンの作用の拮抗薬としてインスリン感受性を低下させるようにも作用し、この結果、肝臓における糖新生を減少させ、グルコース濃度を低下させる。耐糖能障害を既に有している患者は、異常に高濃度のコルチゾールの存在下では2型糖尿病を発現する確立がより高い。

【0112】

鉱質コルチコイド受容体が存在する組織における高濃度のコルチゾールは、高血圧を導くことが多い。11 - HSD1の阻害は、特定の組織におけるコルチゾールとコルチゾンの比率をコルチゾンに有利なようにシフトさせる。

【0113】

11 - HSD1阻害剤の治療有効量の投与は、NIDDMの症状の治療、制御および改善に有効であり、定期的な11 - HSD1阻害剤の治療有効量の投与は、特にヒトにおいて、NIDDMの発症を遅延または予防する。

【0114】

クッシング症候群：

血流中の高いコルチゾール濃度を特徴とする代謝性疾患であるクッシング症候群を有する患者においても、高レベルのコルチゾールの作用が観察される。クッシング症候群を有する患者は、NIDDMを発現することが多い。

【0115】

肥満、メタボリック症候群またはX症候群、脂質代謝異常：

コルチゾール濃度過多は、おそらく肝臓糖新生増加のため、肥満に関連付けられている。腹部脂肪症は、グルコース不耐性、高インスリン血症、高トリグリセリド血症、およびメタボリック症候群またはX症候群の他の因子、例えば高血圧、VLDL上昇およびHDL低下と密接に関連している。Montagueら, Diabetes, 2000, 49: 883 - 888。従って、11 - HSD1阻害剤の有効量の投与は、肥満の治療または制御に有用である。11 - HSD1阻害剤での長期治療は、特に、患者が11 - HSD1阻害剤を栄養制限食および運動と併用した場合、肥満の発症の遅延または予防にも有用である。

【0116】

インスリン抵抗性を低下させ、血清グルコースを正常濃度で維持することにより、本発明の化合物は、メタボリック症候群またはX症候群またはX症候群、肥満、反応性低血糖および糖尿病性脂質代謝異常をはじめとする、II型糖尿病およびインスリン抵抗性に随伴する状態の治療および予防にも利用することができる。

【0117】

認知および痴呆：

脳内のコルチゾール濃度過多は、神経毒の相乗作用によるニューロンの喪失または機能不全も生じさせることがある。認知障害は、加齢および脳内コルチゾール濃度過多に関連付けられている。J. R. Seckl and B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371 - 1376、およびそこに引用されている参考文献を参照のこと。11 - HSD1阻害剤の有効量の投与により、加齢およびニューロン機能不全に関連した認知障害が低減、改善、制御または予防される。11 - HSD1の阻害剤は、不安およびうつ病の治療にも有用であり得る。

【0118】

アテローム硬化症および高血圧：

上で説明したように、11 - HSD 1 活性の阻害およびコルチゾールの量の低減は、高血圧の治療または制御に有益である。高血圧および脂質代謝異常は、アテローム硬化症発現の一因となるので、本発明の11 - HSD 1 阻害剤の治療有効量の投与は、アテローム硬化症の治療、制御、アテローム硬化症の発症の遅延、またはアテローム硬化症の予防に特に有益であり得る。

【0119】

膵臓に対する効果：

単離されたマウス膵臓細胞における11 - HSD 1 活性の阻害は、グルコースにより誘発されるインスリン分泌を改善する (B. Davani ら, J. Biol. Chem., 2000, 275: 34841 - 34844)。グルココルチコイドがインビボでインスリン分泌を減少させることは証明されている。(B. Billaudet ら, Horm. Metab. Res., 1979, 11: 555 - 560)。

10

【0120】

眼内圧の低下：

最近のデータは、グルココルチコイドターゲット受容体および11 - HSD 酵素の濃度と緑内障への罹病性との関係を示唆している (J. Stokes ら, Invest. Ophthalmol., 2000, 41: 1629 - 1638)。従って、11 - HSD 1 活性の阻害は、緑内障を治療する際の眼内圧の低減に有用である。

20

【0121】

免疫修飾：

結核、乾癬などの一定の疾病状態では、およびストレス過剰状態のもとでさえ、実際に細胞ベースの応答がこの患者にとってより有益であり得るときには、高グルココルチコイド活性が免疫応答をホルモン応答に移行させる。11 - HSD 1 活性の阻害および付随的なグルココルチコイド濃度低下は、免疫応答を細胞ベースの応答に移行させる。D. Mason, Immunology Today, 1991, 12: 57 - 60、および G. A. W. Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 13: 576 - 581 参照。

【0122】

骨粗しょう症：

グルココルチコイドは、骨形成を抑制することがあり、この結果、正味の骨量減少を生じさせることがある。11 - HSD 1 は、骨吸収において一定の役割を有する。11 - HSD 1 の阻害は、骨粗しょう症に起因する骨量減少の予防に有用である。C. H. Kim ら, J. Endocrinol., 1999, 162: 371 - 379; C. G. Bellows ら, Bone, 1998, 23: 119 - 125; および M. S. Cooper ら, Bone, 2000, 27: 375 - 381。

30

【0123】

他の使用効果：

本発明の化合物での治療により、次の疾病、疾患および状態を治療、制御、予防または遅延することができる： (1) 高血糖、(2) 低耐糖能、(3) インスリン抵抗性、(4) 肥満、(5) 脂質障害、(6) 脂質代謝異常、(7) 高脂血症、(8) 高トリグリセリド血症、(9) 高コレステロール血症、(10) 低 HDL 濃度、(11) 高 LDL 濃度、(12) アテローム硬化症およびこの続発症、(13) 血管再狭窄、(14) 膵臓炎、(15) 腹部脂肪症、(16) 神経変性疾患、(17) 網膜症、(18) 腎症、(19) 神経障害、(20) メタボリック症候群または X 症候群、(21) 高血圧、(22) 認知機能障害、(23) 緑内障、(24) うつ病、(25) 不安、ならびにインスリン抵抗性が構成要素であるか、HSD - 1 阻害が適切である他の疾患。

40

【0124】

上記疾病および状態は、構造式 I の化合物を使用して治療することができ、または前記化合物を投与して、本明細書に記載の疾病および状態を発現するリスクを予防もしくは低

50

減することができる。11 - HSD2の同時阻害は、有害な副作用を有することがあり、またはコルチゾールの減少が望まれるターゲット組織におけるコルチゾールの量を実際に増加させることがあるので、11 - HSD2を殆どまたは全く阻害しない11 - HSD1の選択的阻害剤が望ましい。

【0125】

構造式Iの11 - HSD1阻害剤は、一般に、約500 nM未満、好ましくは約100 nM未満の阻害定数 IC_{50} を有する。一般に、化合物の11 - HSD2対11 - HSD1についての IC_{50} 比は、少なくとも約2またはそれ以上、好ましくは約10またはそれ以上である。約100またはそれ以上の11 - HSD2対11 - HSD1についての IC_{50} 比を有する化合物は、さらにいっそう好ましい。例えば、本発明の化合物は、理想的には、約1000 nMより大きい、好ましくは5000 nMより大きい11 - HSD2に対する阻害定数 IC_{50} を示す。

10

【0126】

構造式Iの化合物と1つまたはそれ以上の他の薬物とを、構造式Iの化合物または前記他の薬物が有用である疾病または状態の治療、予防、抑制または改善において、併用することができる。一般に、薬物の併用は、いずれかの薬物単独より安全もしくは有効であり、または併用は、個々の薬物の相加的特性に基づいて予想されるより安全もしくは有効である。こうした他の薬物（複数を含む）は、一般に使用される経路および量で、構造式Iの化合物と同時にまたは逐次的に投与することができる。構造式Iの化合物を1つまたはそれ以上の他の薬物と同時に使用するときには、こうした他の薬物（複数を含む）と構造式Iの化合物を含有する併用製品が好ましい。しかし、併用療法は、構造式Iの化合物と1つまたはそれ以上の他の薬物を重なりのある別スケジュールで投与する療法も包含する。他の活性成分と併用すると、本発明の化合物もしくは他の活性成分または両方を、それぞれを単独で使用するより低い用量で有効に使用することができると考えられる。従って、本発明の医薬組成物は、構造式Iの化合物に加えて、1つまたはそれ以上の他の活性成分を含有するものを包含する。

20

【0127】

構造式Iの化合物と併用で投与することができ、および別々に、または同じ医薬組成物で投与することができる他の活性成分の例としては、次のものが挙げられるが、これらに限定されない：

30

(a) ジベプチジルベプチダーゼ - IV (DP-IV) 阻害剤；

(b) (i) PPAR 作動薬、例えばグリタゾン（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾンなど）ならびに他のPPARリガンド、例えば、PPAR / 二重作動薬（例えば、KRP-297）およびPPAR 作動薬（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベンザフィブレート）ならびに(ii) ビグアニド、例えばメトホルミンおよびフェンホルミンをはじめとする、インスリン増感剤；

(c) インスリンおよびインスリン模倣薬；

(d) スルホニル尿素および他のインスリン分泌促進物質、例えばトルブタミド、グリピジド、メグリチニドおよび関連物質；

40

(e) - グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；

(f) グルカゴン受容体拮抗薬、例えば、国際公開98/04528号、同99/01423号、同00/39088号および同00/69810号に開示されているもの；

(g) GLP-1、GLP-1類似体およびGLP-1受容体作動薬、例えば、WO00/42026号およびWO00/59887号に開示されているもの；

(h) GIP、GIP模倣薬（例えば、国際公開00/58360号に開示されているもの）およびGIP受容体作動薬；

(i) PACAP、PACAP模倣薬およびPACAP受容体3作動薬、例えば、WO01/23420号に開示されているもの；

(j) コレステロール低下剤、例えば、(i) HMG-CoAレダクターゼ阻害剤（ロ

50

バスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチンおよび他のスタチン)、(ii)胆汁酸封鎖剤(コレスチラミン、コレスチボール、および架橋デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体)、(iii)ニコチンアルコール、ニコチン酸またはこの塩、(iv)コレステロール吸収抑制剤、例えば、エゼチミブおよびベータ-シトステロール、(v)アシルCoA:コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばアバシミブなど、ならびに(vi)抗酸化物質、例えばプロブコール;

(k)PPAR 作動薬、例えば、WO97/28149号に開示されているもの;

(l)抗肥満化合物、例えば、フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、神経ペプチド、 γ_1 または γ_5 拮抗薬、CB1受容体逆作動薬および拮抗薬、 γ_3 アドレナリン受容体作動薬、メラノコルチン受容体作動薬、特にメラノコルチン-4受容体作動薬、グレリン拮抗薬およびメラニン凝集ホルモン(MCH)受容体拮抗薬;

(m)回腸胆汁酸輸送体阻害剤;

(n)グルココルチコイド以外の炎症状態において使用するための薬剤、例えば、アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、アズルフィジンおよび選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤;

(o)プロテインチロシンホスファターゼ1B(PTP-1B)阻害剤;ならびに

(p)アンギオテンシンまたはレニン系に対して作用するものをはじめとする抗圧剤、例えば、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、アンギオテンシンII受容体拮抗薬またはレニン阻害剤、例えば、カプトプリル、シラザプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、キナプリル、ラマプリル、ゾフェノプリル、カンデサルタン、シレキセチル、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、タソサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン。

【0128】

上記併用は、構造式Iの化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物と1つまたはそれ以上の他の活性化合物を含む。非限定的な例としては、ビグアニド、スルホニル尿素、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、PPAR作動薬、PTP-1B阻害剤、DP-IV阻害剤および抗肥満化合物から選択される2つまたはそれ以上の活性化合物と構造式Iの化合物の併用が挙げられる。

【0129】

本発明の化合物の有効用量を哺乳動物、特にヒトに供給するために、任意の適する投与経路を利用することができる。例えば、経口経路、直腸内経路、局所経路、非経口経路、経眼経路、経肺経路、経鼻経路などを利用することができる。剤形としては、錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、カプセル、クリーム、軟膏、エロゾルなどが挙げられる。好ましくは、構造式Iの化合物は、経口投与する。

【0130】

活性成分の有効投薬量は、利用される特定の化合物、投与形式、治療する状態およびこの状態の重症度によって変わる。こうした投薬量は、当業者には容易に突きとめることができる。

【0131】

構造式Iの化合物が指示される本明細書に記載の疾病および状態を治療または予防する場合、本発明の化合物を、体重のキログラムあたり約0.001から約100ミリグラム(mpk)の日用量で投与し、好ましくは1日1回量としてまたは1日に約2から4回の分割量で与えると、満足な結果が得られる。従って、全日用量は、約0.1mgから約1000mg、好ましくは約0.5mgから約100mgの範囲にわたる。典型的な70kg成人の場合、全日用量は、約0.01mgほどの低用量から約4000mgほどの高用量の範囲にわたるであろう。この投薬量は、最適な治療応答をもたらすように調整することができる。

【0132】

本発明のもう１つの態様は、構造式Ⅰの化合物またはこの医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を医薬的に許容される担体と併せて含む医薬組成物に関する。

【０１３３】

本組成物は、経口投与、直腸内投与、局所投与、非経口投与（皮下投与、筋肉内投与および静脈内投与を含む）、経眼投与（眼科投与）、経皮投与、経肺投与（鼻もしくは口内吸入）または経鼻投与に適する組成物を包含するが、任意の所与症例における最も適する経路は、治療する状態の性質および重症度ならびに活性成分に依存するであろう。本組成物は、単位剤形で適便に提供することができ、薬学技術分野では周知の任意の方法によって調製することができる。

【０１３４】

構造式Ⅰの化合物は、従来どおりの医薬配合技術に従って医薬担体と併せることができる。担体は、多種多様な形態をとる。例えば、経口液体組成物用の担体は、例えば、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、保存薬、着色剤および（経口用懸濁液、エリキシルおよび溶液の製造時に使用される）他の成分を含む。担体（例えば、デンプン、糖および微結晶性セルロース）、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などを使用して、経口固体剤形、例えば粉末、ハードおよびソフトカプセルならびに錠剤を作製する。固体経口製剤のほうが経口液より好ましい。

【０１３５】

経口固体剤形は、結合剤、例えばトラガカントゴム、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン；賦形剤、例えばリン酸二カルシウム；崩壊剤、例えばコーンスターチ、馬鈴薯デンプン、アルギン酸；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム；および甘味剤、例えばスクロース、ラクトースまたはサッカリンも含有することがある。カプセルは、脂肪酸などの液体担体も含有することがある。

【０１３６】

様々な他の材料が、コーティングとしての機能を果たすためにまたは投薬単位の物理形状を修飾するために、存在することもある。例えば、錠剤は、セラック、糖または両方でコーティングされることがある。

【０１３７】

錠剤は、標準的な水性または非水性技法によりコーティングすることができる。これらの組成物中の活性化合物の典型的なパーセンテージは、勿論、重量／重量ベースで約２パーセントから約６０パーセントまで、様々である。従って、錠剤は、構造式Ⅰの化合物またはこの塩もしくは水和物を、約０．１ｍｇほどの低量から約１．５ｇほどの高量、好ましくは約０．５ｍｇほどの低量から約５００ｍｇほどの高量、さらに好ましくは約１０ｍｇほどの低量から約１００ｍｇほどの高量にわたる量で含有する。

【０１３８】

シロップまたはエリキシルなどの経口液は、活性成分に加えて、甘味剤としてとしてスクロース、保存薬としてメチルおよびプロピルパラベン、色素および着香剤、例えばチェリーまたはオレンジフレーバーを含有することがある。

【０１３９】

非経口薬は、一般に溶液または懸濁液の形態であり、これらは、一般に、水を用いて調製され、場合によってはヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤を含む。分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびこれらの油中混合物中で調製することができる。一般に、希釈された形態の製剤は、保存薬も含有する。

【０１４０】

水溶液および水性分散液ならびに注射用溶液または分散液即時調製用の粉末をはじめとする医薬注射用剤形も無菌であり、ならびに容易に注射できる程度に流動性でなければならない。製造および保管条件下で安定でなければならない、普通に保存される。従って、担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、これらの適する混合物ならびに植物油を含有する溶媒または分散媒を含む。

10

20

30

40

50

【 0 1 4 1 】

本発明の化合物の調製：

本発明の構造式 I の化合物は、適切な材料を使用し、後続の図式および実施例の手順に従って調製することができ、後続の特定の実施例によってさらに例示される。しかし、これらの実施例において説明されている化合物が、本発明とみなされる唯一の種類となると解釈すべきではない。本実施例は、本発明の化合物の調製についての詳細をさらに説明するものである。後続の調製手順の条件およびプロセスの公知変型を用いてこれらの化合物を調製できることは、当業者には容易に理解されるであろう。本化合物は、一般に、中性形態で単離される。すべての温度は、別様に注記されていなければ、摂氏度である。質量スペクトル (MS) は、エレクトロスプレーイオン質量分光法 (ESMS) により測定した。

10

【 0 1 4 2 】

「標準的なペプチドカップリング反応条件」というフレーズは、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、HOBtなどの触媒の存在下、EDC、DCCおよびBOPなどの酸活性化剤を使用して、カルボン酸とアミンをカップリングさせることを意味する。望ましい反応を助長し、望ましくない反応を最小にするためにアミンおよびカルボン酸官能基に保護基を使用することは、文献に十分に記載されている。保護基を除去するために必要な条件は、Greene, T, and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991などの標準的な教科書において見つけることができる。CbzおよびBOCは、有機合成において通常使用される保護基であり、これらの除去条件は、当業者には公知である。

20

【 0 1 4 3 】

【表 2】

本発明の化合物の調製の説明で使用している略語

AIBN	2,2'-アゾビスイソブチロニトリル
BOC	t-ブチルオキシカルボニル
BBr ₃	三臭化ホウ素
9-BBN	9-ホウラビシクロ [3.3.1]ノナン
Bn	ベンジル
nBuLi	n-ブチルリチウム
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール
MeOTf	トリフルオロメタンスルホン酸メチル
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CH ₂ I ₂	ジヨードメタン
(COCl) ₂	塩化オキサリル
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
DAST	三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄
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
Et	エチル
Et ₃ N	トリエチルアミン
EtOAc	酢酸エチル
Et ₂ Zn	ジエチル亜鉛
H ₂ O ₂	過酸化水素
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
mCPBA	meta-クロロ過安息香酸

10

20

30

MS	質量スペクトル
NaBH ₄	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム
NaOAc	酢酸ナトリウム
NBS	N-ブロモスクシンイミド
Ph	フェニル
PyBROP	ヘキサフルオロリン酸ブトトリブチルホスホニウム
PPh ₃	トリフェニルホスフィン
pyr	ピリジン
SOCl ₂	塩化チオニル
TFA	トリフルオロ酢酸
TFFH	ヘキサフルオロリン酸 N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウム
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TsOH	p-トルエンスルホン酸

10

20

【0144】

反応図式 1 から 3 は、構造式 I の本発明の化合物の合成において用いる方法を図示するものである。

【0145】

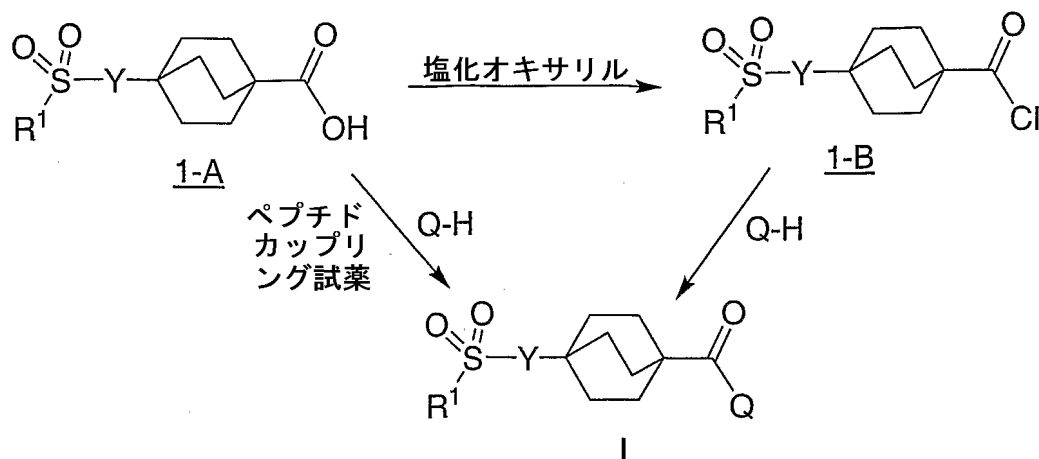
反応図式 1 は、本発明の構造式 I の新規化合物の合成における重要な段階を図示するものである。反応図式 1 に示すように、スルホノビスクロ[2.2.2]カルボン酸(1-A、式中の Y は、一般的なリンカーである)を二環式または三環式アミンである Q とカップリングさせて、構造式 I のアミドを形成することができる。このカップリングは、先ず、前記カルボン酸を酸塩化物(1-B)に転化させ、次いで、この酸塩化物を前記アミンで処理することによって達成することができる。酸から酸塩化物へのこの転化は、塩化オキサリル、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニルまたは当業者には公知の他の試薬を使用して、通常、達成することができる。または、ペプチド結合を作るために、「標準的なペプチドカップリング反応条件」、例えば、PyBrop、PyBop、EDC、DCC、DIC ならびに当業者には公知の他のものを利用してよい。

30

【0146】

【化 2 2】

図式1



10

【 0 1 4 7】

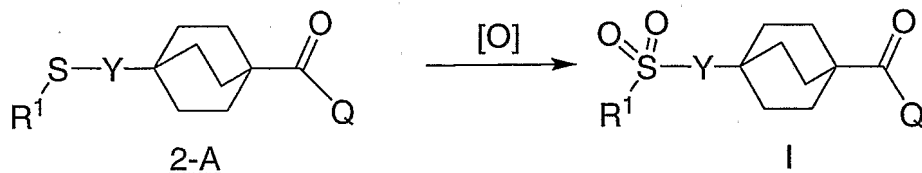
または、反応図式 2 に示すように、スルフィドビスクロ[2.2.2]カルボキサミド (2-A) をスルホンに酸化することができる。この酸化は、当業者には公知の様々な酸化試薬、例えば、mCPBA もしくは他の過酸、オキシソルまたは次亜塩素酸ナトリウムを使用して、達成することができる。

20

【 0 1 4 8】

【化 2 3】

図式2



30

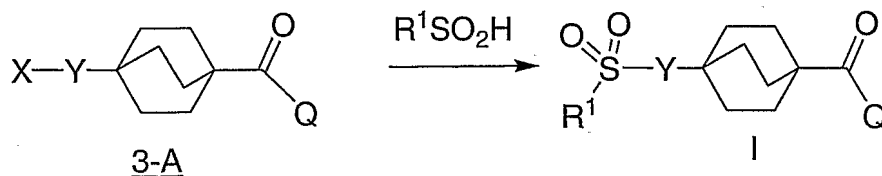
【 0 1 4 9】

または、図式 3 に示すように、この [2.2.2] ビシクロに結合している脱離基 (例えば、図式中で X により表されている、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレート、トシレートまたはトリフレート) を有するビスクロ[2.2.2]オクタンカルボキサミド (3-A) をスルフィン酸と反応させて、脱離基の硫黄置換によりスルホンを生じさせることができる。

【 0 1 5 0】

【化 2 4】

図式3



40

【 0 1 5 1】

または、図式 4 に示すように、「Y」がアリールである場合、硫酸、「発煙」硫酸、クロロスルホン酸または当業者には公知の他のスルホン化試薬を使用して、このアリール基

50

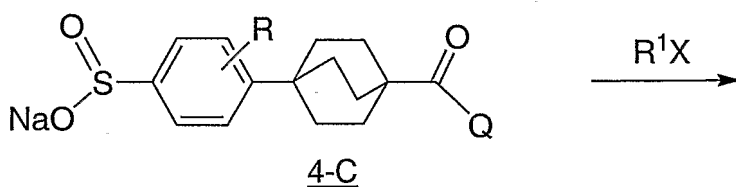
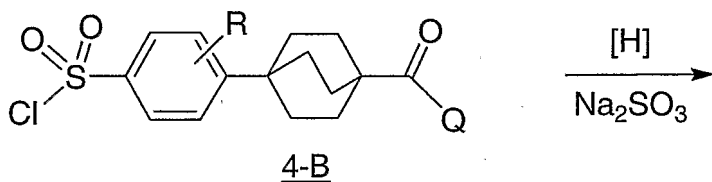
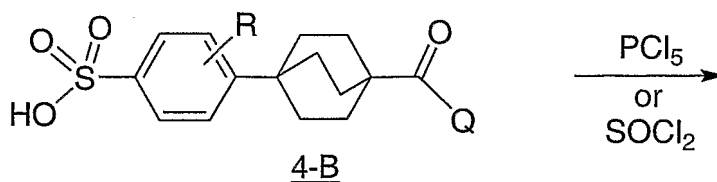
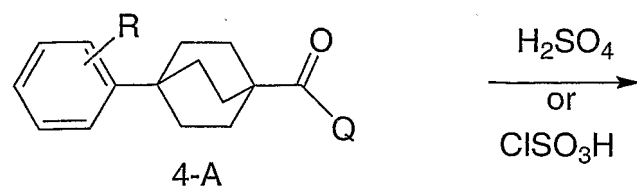
をスルホン化することができる。次に、このアリールスルホン酸を、通常は中間体塩化アリールスルホニル経由で、アリールスルフィン酸に還元することができる。アリールスルホン酸をこれらの塩化物に転化させるために通常使用される試薬としては、五塩化リンまたは塩化チオニルが挙げられ、塩化アリールスルホニルをアリールスルフィン酸に還元するために通常使用される試薬としては、亜硫酸ナトリウムまたはZnおよび緩酸が挙げられる。次に、この得られたアリールスルフィン酸は、第一級、第二級、アリル型およびベンジル型塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルフェート、メシレート、トシレートおよびトリフレートをはじめとする様々な炭素求電子試薬を使用して、アルキル化することができる。

【 0 1 5 2 】

10

【 化 2 5 】

図式4



20

30

40

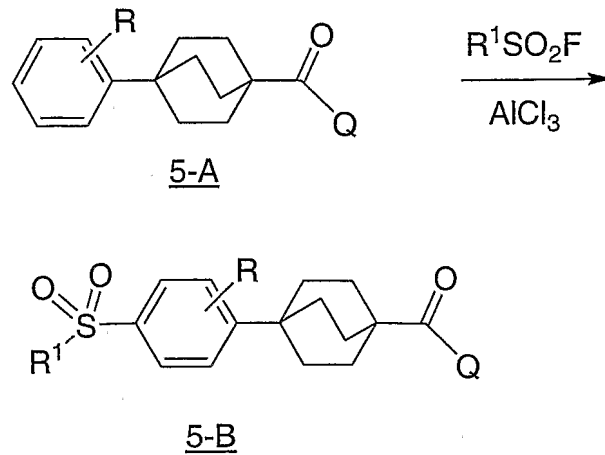
【 0 1 5 3 】

または、図式5に示すように、「Y」がアリールである場合、このアリール基を、三塩化アルミニウムまたは三臭化ホウ素などのルイス酸の存在下でのフッ化アルキルまたはアリールスルホニルとの求電子性スルホニル化反応に付すことができる。

【 0 1 5 4 】

【化 2 6】

図式5



10

【 0 1 5 5】

中間図式 1 から 10 は、構造クラス I の化合物の調製に有用な様々な [2 . 2 . 2] ビシクロオクチルカルボン酸の調製を説明するものである。

【 0 1 5 6】

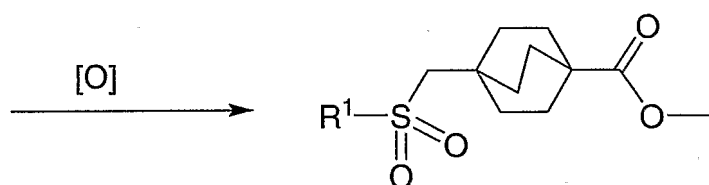
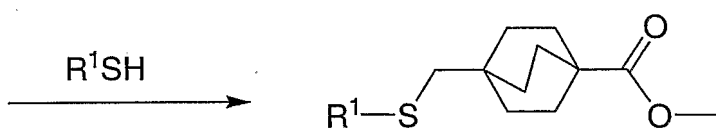
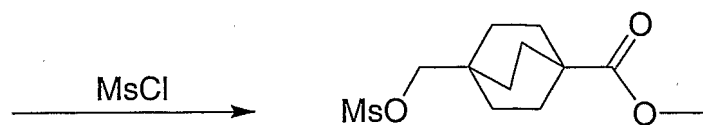
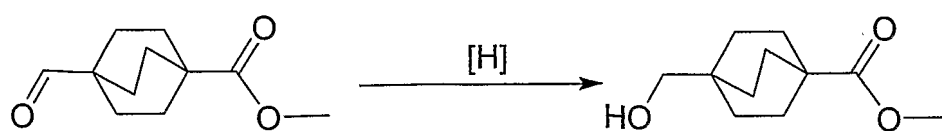
中間図式 1 から 4 は、様々なメシレートの合成方法を示すものであり、これらのメシレートをチオールで置換し、次いで、酸化して、またはスルフィン酸で直接置換して（両方とも、上で説明した技法）、スルホンアミドへのスルホンエステル前駆体を生じさせることができる。これらの手順の簡単な変型を用いて、[2 . 2 . 2] ビシクロオクチル核とスルホン官能基の間のテザーの長さおよび特性を変化させることができることは、当業者には理解されるであろう。一般手順の一例を中間図式 4（図式中の「Y」は、一般的なリンカーである）に示す。

20

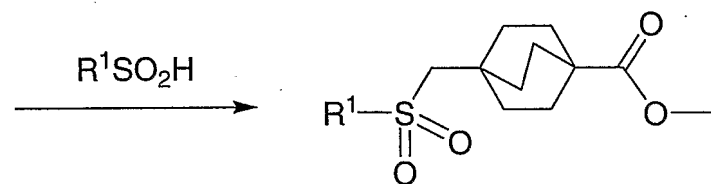
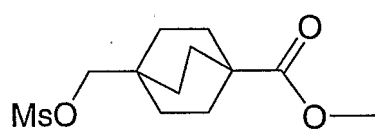
【 0 1 5 7】

【化 2 7】

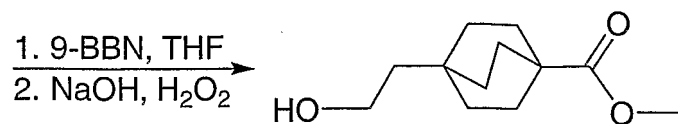
中間図式 1



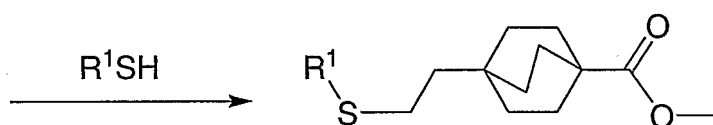
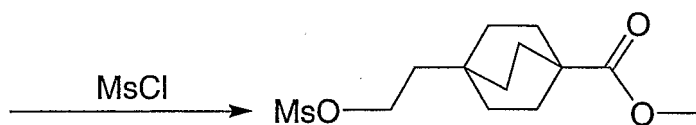
または、メシレートから



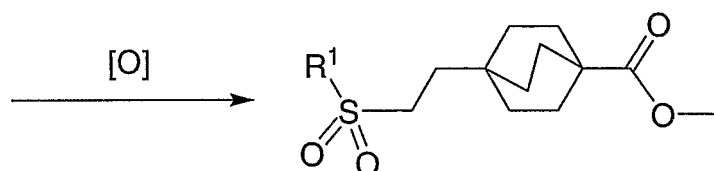
中間図式 2



10

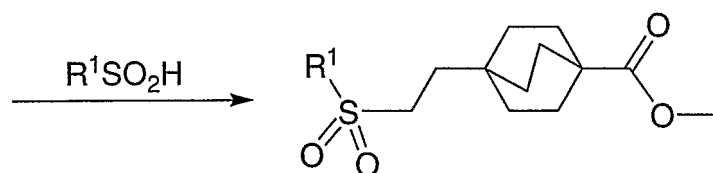
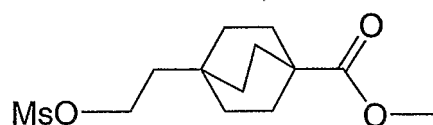


20



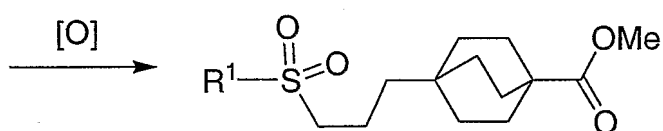
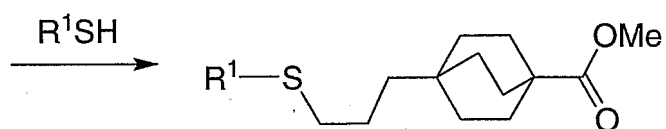
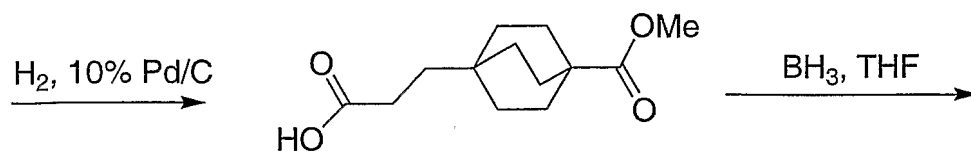
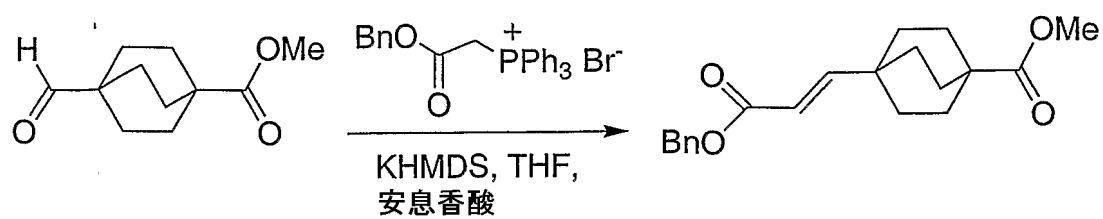
または、メシレートから

30

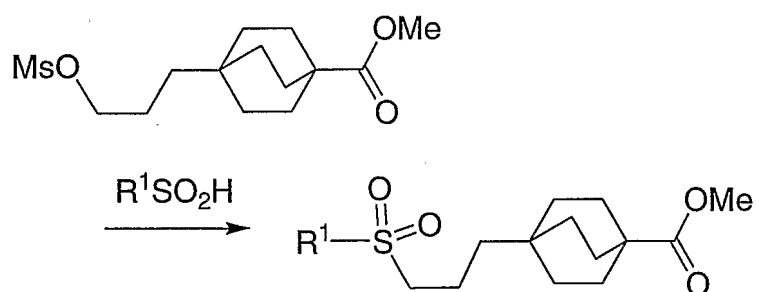


40

中間図式 3



または、メシレートから

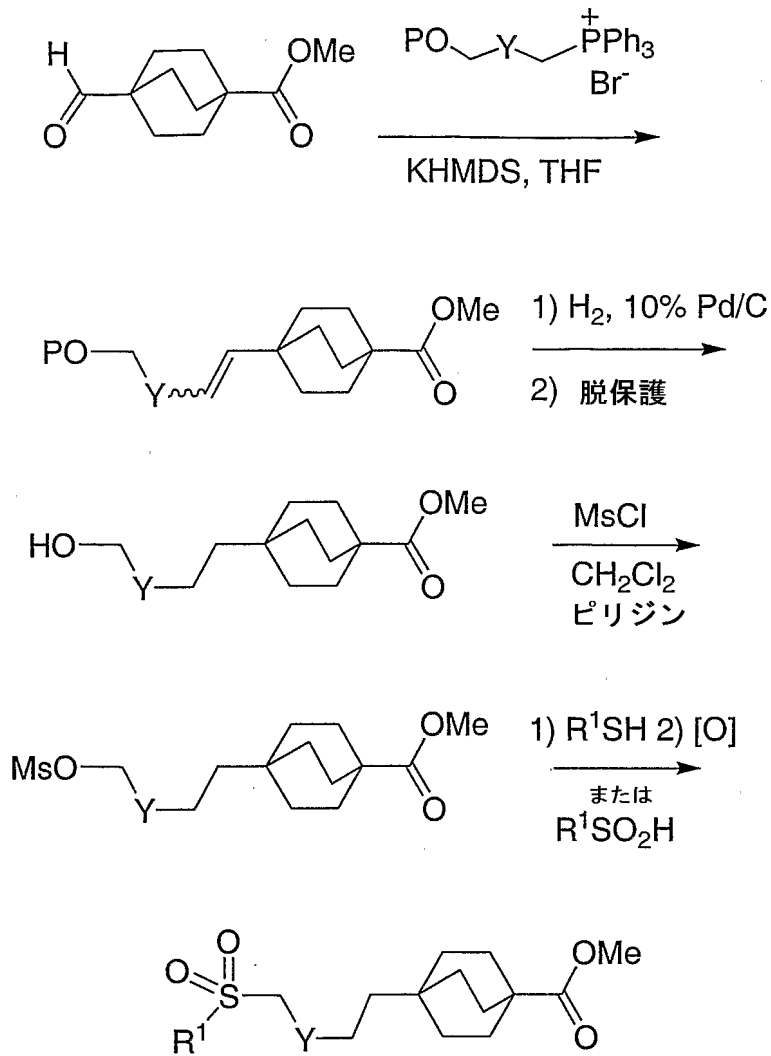


10

20

30

中間図式 4



10

20

30

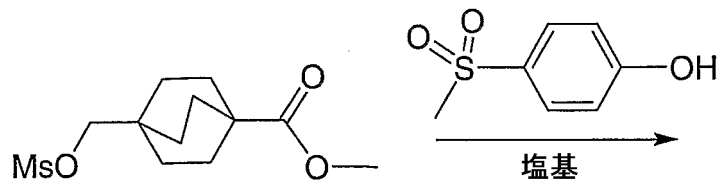
【 0 1 5 8 】

または、中間図式 5 および 6 に図示するように、スルホン官能基につながれている求電子試薬（例えば、アルコキシドまたはチオレート）で、メシレートを置換することができる。中間図式 6 に示す一般的な事例において、 Y^1 および Y^2 は、一般的なリンカーを表す。

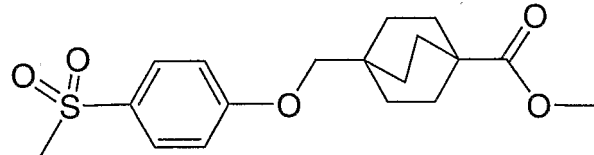
【 0 1 5 9 】

【化 2 8】

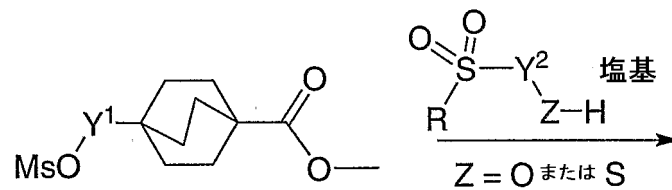
中間図式 5



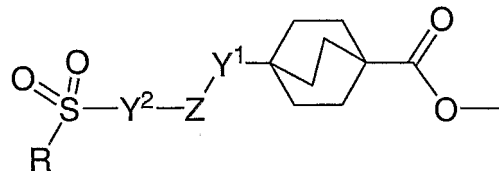
10



中間図式 6



20



30

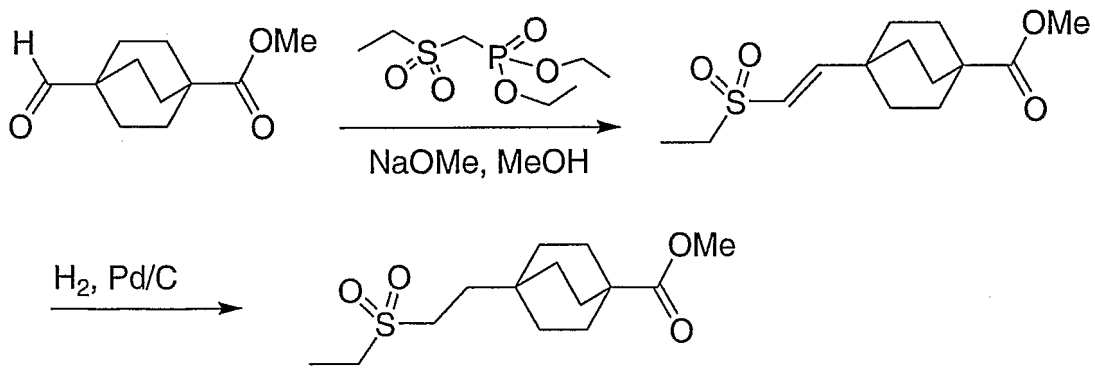
【0160】

中間図式 7 および 8 は、Wittig 反応または Wadsworth-Horner-Emmons 反応によるスルホン官能基の直接導入法を示すものである。これらの手順の簡単な変型を用いて、[2.2.2] ビシクロオクチル核とスルホン官能基の間のテザーの長さおよび特性を変化させることができることは、当業者には理解されるであろう。一般手順の一例を中間図式 6 (図式中の「Y」は、一般的なリンカーである) に示す。

【0161】

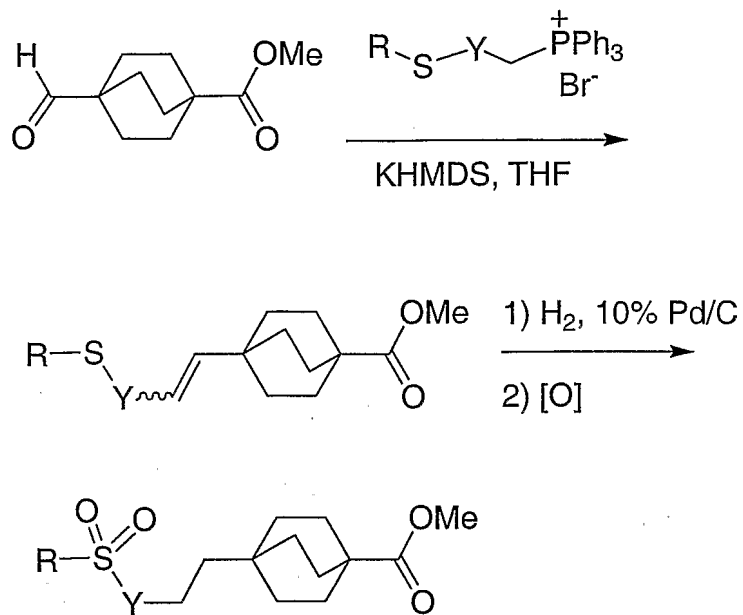
【化 2 9】

中間図式 7



10

中間図式 8



20

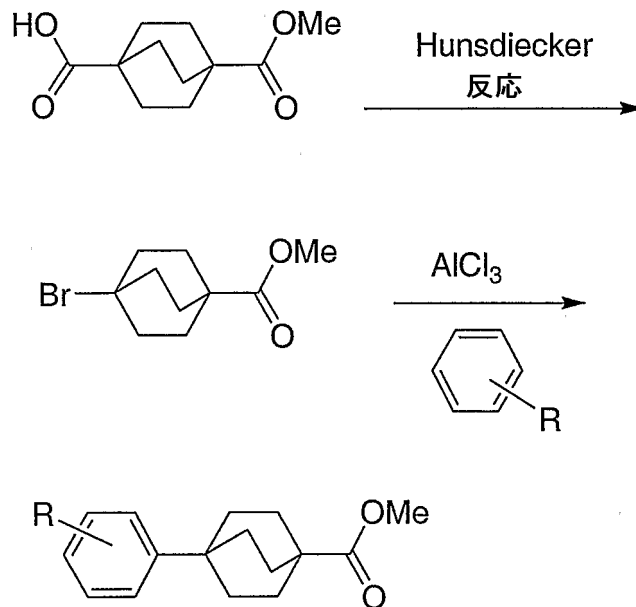
30

【 0 1 6 2 】

中間図式 9 は、アリール置換 [2 . 2 . 2] ビシクロオクタンカルボン酸の合成方法を示すものであり、このカルボン酸は、上で説明したように求電子的スルホン化またはスルホニル化することができる。

【 0 1 6 3 】

【化 3 0】

中間図式 9

10

20

【 0 1 6 4】

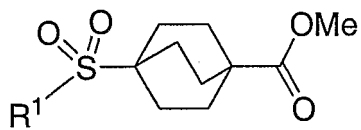
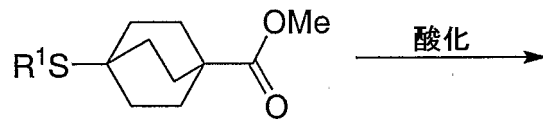
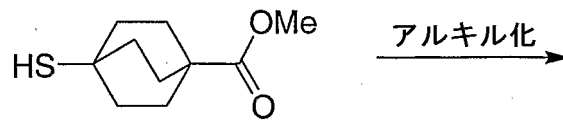
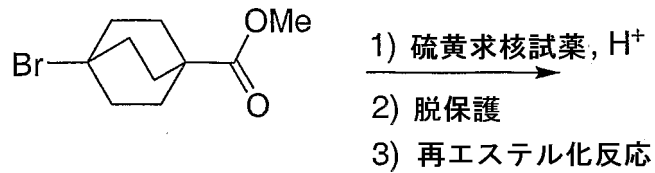
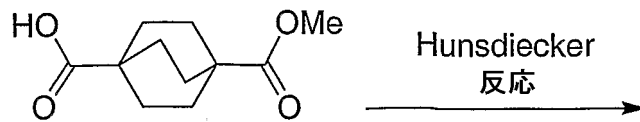
中間図式 10 は、硫黄置換 [2 . 2 . 2] ビシクロオクタンカルボン酸の合成方法を示すものであり、このカルボン酸を酸化して、スルホンが二環式の核に直接結合している構造を生じさせることができる。ここで使用できる硫黄求核試薬の例としては、チオシアン酸ナトリウムもしくはカリウムまたはチオ尿素が挙げられる。最初に形成した付加体の脱保護を加水分化により達成してチオールを生じさせ、次いで、これを第一級、第二級、アリル型またはベンジル型ハロゲン化物およびスルホネートでアルキル化することができる。または、チオフェノールを使用することにより臭化物を捕捉して、硫化アリール [2 . 2 . 2] ビシクロオクチルを生じさせることができる。最終段階において、これらの硫化物を、前に説明したようにスルホンに酸化することができる。

30

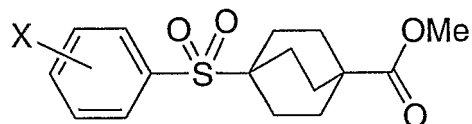
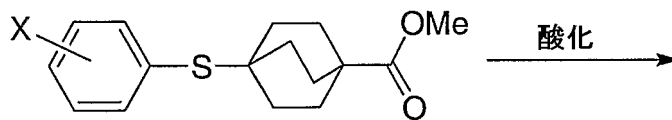
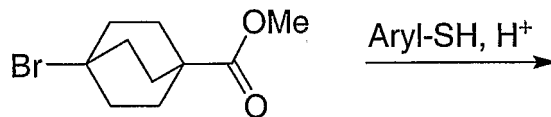
【 0 1 6 5】

【化 3 1】

中間図式 10



または、臭化物から



【0166】

後続の実施例は、本発明を説明するために提供するものであり、いかなる点においても本発明の範囲を限定すると解釈すべきではない。

【実施例】

【0167】

(実施例 1)

【0168】

10

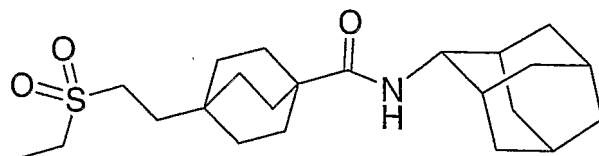
20

30

40

50

【化 3 2】



【0169】

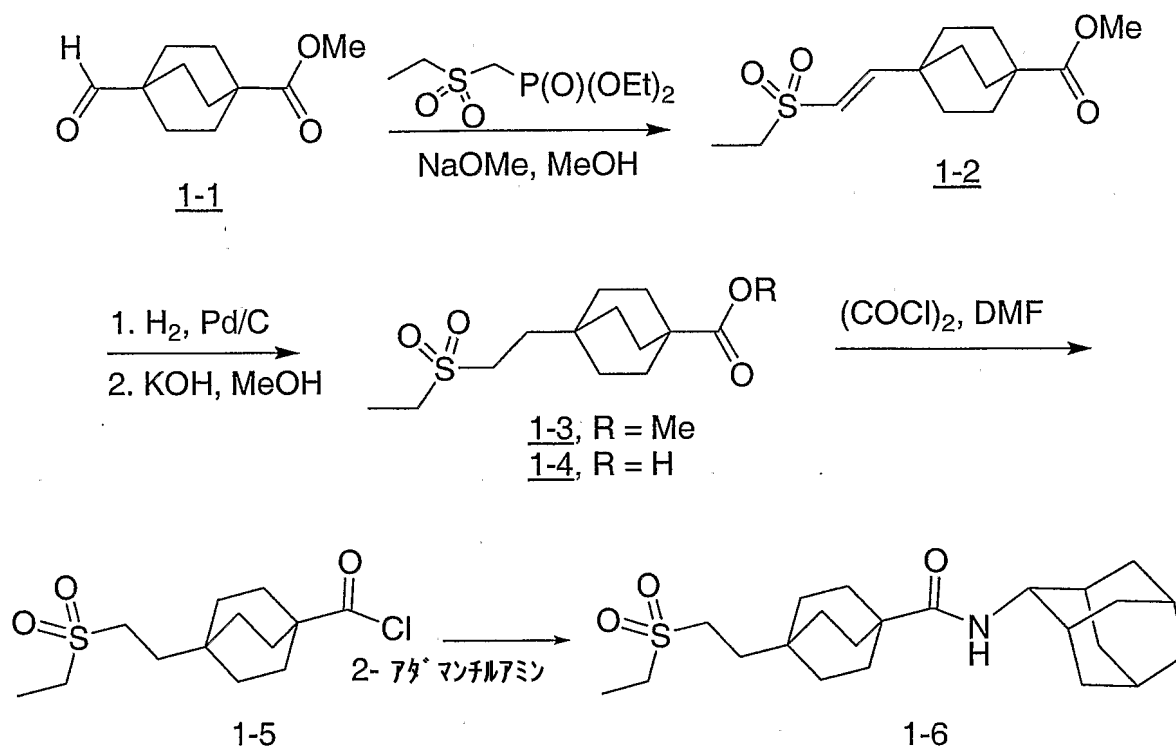
N - 2 - アダマンチル - 4 - [2 - (エチルスルホニル) エチル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド (1 - 5)

【0170】

10

【化 3 3】

図式 1



20

30

【0171】

段階 A :

(エチルスルホンメタン) ホスホン酸ジエチル (1 . 12 g、4 . 6 mmol) (P o p o f f , I . C . ら , J . O r g . C h e m . 34 : 1128 - 30 (1969)) および 4 - カルボメトキシビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキシアルデヒド (1 - 1) (0 . 82 g、4 . 2 mmol) (A d c o c k , W . , K o k , G . B . J . O r g . C h e m . 50 : 1079 - 1087 (1985)) を 8 mL の無水メタノールに溶解した。この混合物を窒素雰囲気下に置き、氷浴内で冷却し、メタノール中のナトリウムメトキシドの 0 . 5 M 溶液 (8 . 8 mL、4 . 4 mmol) で処理した。この反応混合物を 4 時間、還流下で保持し、次いで、室温に冷却し、減圧下で濃縮し、次いで、2 mL の水で処理し、冷蔵庫内に一晚放置した。この混合物を濾過し、固体を少量の冷 1 : 1 MeOH / 水で洗浄した。得られた白色の固体を回収し、真空下で乾燥させて、不飽和スルホン 1 - 2 を得た。MS (ESI⁺) = 287 (M + 1)。

40

【0172】

段階 B :

スルホン 1 - 2 (880 mg、3 . 08 mmol) を酢酸エチル / メタノールの 1 : 2 混合物 (30 mL) に溶解し、窒素雰囲気下に置き、次いで、10% Pd / C (800 m

50

g) で処理した。この反応物を水素雰囲気下に置き、90 分間、激しく攪拌した。得られた溶液をセライトに通して濾過し、メタノールおよび酢酸エチルで洗浄し、蒸発させて、4 - [2 - (エチルスルホニル) エチル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸メチル (1 - 3) を白色の固体として得た。

【 0 1 7 3 】

段階 C :

エステル 1 - 3 (880 mg、3 mmol) を 10 % 水 / メタノール溶液 (100 mL) に溶解し、1 g の水酸化カリウムで処理した。この反応物を 60 で 1 時間、次いで、45 で一晩加熱した。この混合物を真空下で濃縮し、次いで、1 M の HCl で pH 2 に酸性化し、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、4 - [2 - (エチルスルホニル) エチル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸 (1 - 4) (810 mg) を得た。

10

【 0 1 7 4 】

段階 D :

カルボン酸 1 - 4 (810 mg、3 mmol) を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、塩化オキサリル (4 当量) および 0 . 050 mL の DMF で処理した。この反応物を室温で 45 分間攪拌し、次いで、減圧下で溶媒を除去して、塩化 4 - [2 - (エチルスルホニル) エチル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボニル (1 - 5) の定量的粗製収量を得た。

20

【 0 1 7 5 】

段階 E :

Myriad Core System / Miniblock を使用する並行合成技法を用いて、96 化合物ライブラリーの一員としての酸塩化物 1 - 5 (810 mg、2 . 96 mmol) からアミド 1 - 6 を作製した。一般手順に従って、0 . 10 mmol の各アミン (この生成物の 2 - アダマンチルアミン) を前記ミニブロック反応管に計り入れ、0 . 350 mL の乾燥 DMF および 0 . 55 mL の乾燥ジイソプロピルエチルアミンを各管に添加した。乾燥アセトニトリル中のこの酸塩化物の 0 . 25 M 溶液を調製し、この溶液の 0 . 400 mL を各管に分取し、これらの反応物をインキュベートし、不活性窒素雰囲気下で一晩攪拌した。これらの生成物を、Waters Xterra MS C18 5um 19 x 50 mm 逆相カラムを装備した (質量スペクトルによる検出を伴う) Fractiion Lynx HPLC を用い、水 / アセトニトリル (0 . 1 % TFA) の勾配を流すことにより精製した。生成物を含有する画分を濃縮してアセトニトリルの一部を除去し、凍結乾燥させて、純粋な生成物 4 - [2 - (エチルスルホニル) エチル] - N - メチルビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド 1 - 6 を白色の綿毛状非晶質固体として生じさせた。

30

【 0 1 7 6 】

MS (ESI⁺) = 408 (M + 1)。

【 0 1 7 7 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 5 . 90 (1H, d), 4 . 05 (1H, d), 3 . 04 (2H, q), 2 . 91 (2H, m), 1 . 94 - 1 . 66 (16H, 多重項), 1 . 83 (6H, 変形 t), 1 . 49 (6H, 変形 t), 1 . 44 (3H, 三重項)。

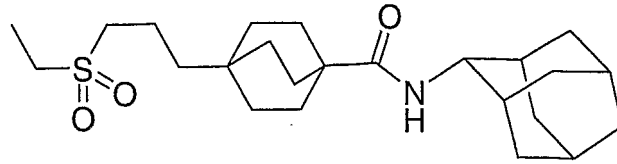
40

【 0 1 7 8 】

(実施例 2)

【 0 1 7 9 】

【化 3 4】



【0180】

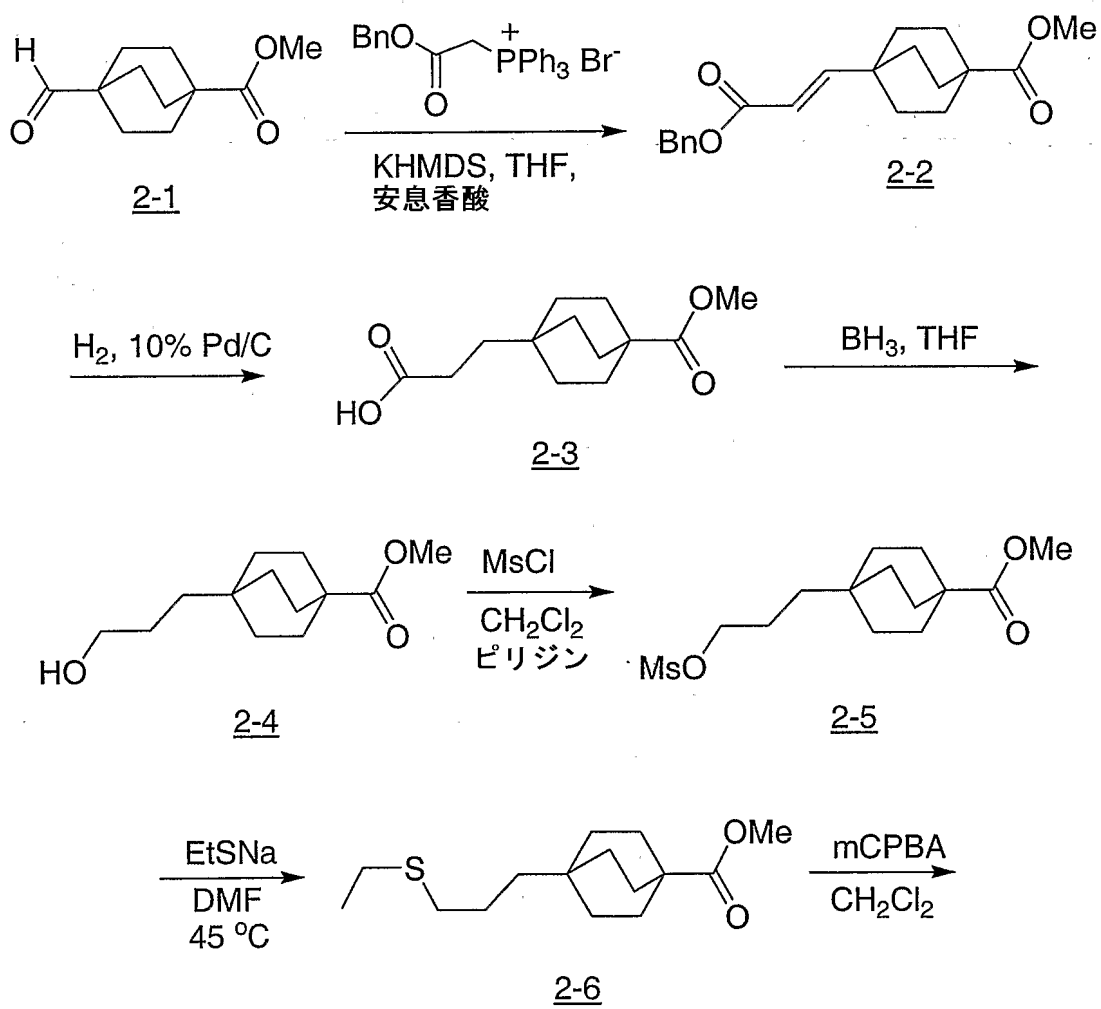
N - 2 - アダマンチル - 4 - [3 - (エチルスルホニル) プロピル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド (2 - 9)

10

【0181】

【化 3 5】

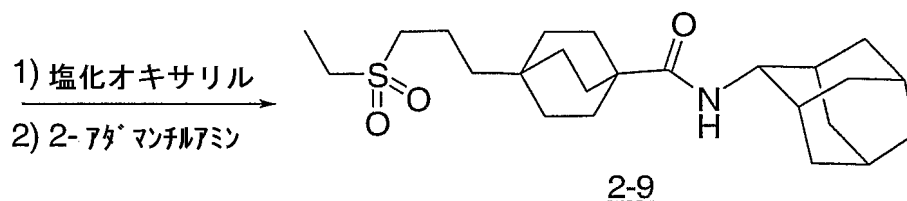
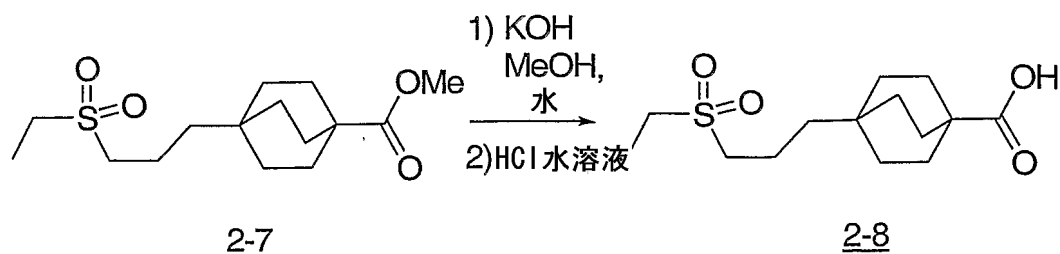
図式 2



20

30

40



10

【0182】

段階 A :

臭化 (ベンジルオキシカルボニルメチル) トリフェニルホスホニウム (4.6 g、9.4 mmol) をトルエンから 2 回共沸させ、次いで、30 mL の乾燥 THF に懸濁させた。カリウムヘキサメチルジシラジド (トルエン中 0.5 M、16.8 mL、8.4 mmol) を室温で 1 滴ずつ添加し、この黄色溶液を 1 時間攪拌しながら放置した。すると乳白色になった。2 mL の乾燥 THF 中の 4-カルボメトキシビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボキシアルデヒド (2-1) (0.50 g、2.55 mmol) (Adcock, W., Kok, G. B. J. Org. Chem. 50: 1079-1087 (1985)) および安息香酸 (0.015 g、0.13 mmol) の溶液を調製し、室温で注射器により 1 滴ずつ添加した。この混合物を 90 に加熱し、還流温度で攪拌しながら放置し、次いで、この混合物を 200 mL の酢酸エチルで希釈し、50 mL 分の 1 N HCl (2 回)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで順次洗浄した。硫酸マグネシウムを使用して有機層を乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。残留物を、ヘキサン中 5% から 10% の酢酸エチルの勾配で溶離するシリカでのクロマトグラフィーに付して、4-[(1E)-3-(ベンジルオキシ)-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル (2-2) を無色の油として生じさせた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.4 (5H, m), 6.94 (1H, d, J = 17 Hz), 5.77 (1H, d, J = 17 Hz), 5.21 (2H, s), 3.69 (3H, s), 1.86 (6H, m), 1.63 (6H, m) ppm.

20

30

【0183】

段階 B :

ジエステル 2-2 (0.625 g、1.90 mmol) を酢酸エチル/メタノールの 1:1 混合物 (30 mL) に溶解し、窒素雰囲気下に置き、次いで、10% Pd/C (500 mg) および 0.1 mL の酢酸で処理した。この反応物を水素雰囲気下に置き、2 時間、激しく攪拌した。得られた溶液をセライトに通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を 200 mL の酢酸エチルと 200 mL の 1 N NaOH 溶液とで分配した。水性層を分離し、中和し、次いで、50 mL の塩化メチレンで 3 回抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除去して、3-[4-(メトキシカルボニル)ビシクロ[2.2.2]オクト-1-イル]プロパン酸を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.62 (3H, s), 2.20 (2H, ブロード t, J = 9 Hz), 1.75 (6H, m), 1.47 (2H, ブロード t, J = 9 Hz), 1.38 (6H, m) ppm.

40

【0184】

段階 C :

50

カルボン酸 2 - 3 (4 0 0 m g 、 1 . 6 7 m m o l) をテトラヒドロフラン (5 m L) に溶解し、ボラン (T H F 中の 1 M 溶液、 2 . 1 7 m L 、 1 . 3 当量) を室温で 1 滴ずつ添加した。2 時間後、この反応物を 5 0 m L の 1 N H C l に添加し、次いで、5 0 m L の塩化メチレンで 3 回抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を除去して、粗製 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸メチル (2 - 4) を得、これをさらに精製せずに次の段階で使用した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D ₃ O D) : 3 . 6 6 (3 H , s) , 3 . 6 2 (2 H , t , J = 6 . 5 H z) , 1 . 7 8 (6 H , m) , 1 . 5 0 (2 H , m) , 1 . 4 1 (2 H , m) , 1 . 1 7 (2 H , m) p p m。

【 0 1 8 5 】

10

段階 D :

ヒドロキシエステル 2 - 4 (4 3 0 m g 、 1 . 9 m m o l) を窒素雰囲気下で 2 . 5 m L の無水塩化メチレンに溶解し、ピリジン (0 . 5 m L) および塩化メタンスルホニル (0 . 3 6 8 m L 、 4 . 8 m m o l) で処理し、4 時間、室温で攪拌した。この混合物を 1 0 0 m L の酢酸エチルで希釈し、H C l の 1 N 水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。このようにして得た粗製 4 - { 3 - [(メチルスルホニル) オキシ] プロピル } ビシクロ - [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸メチル (2 - 5) を、さらに精製せずに次の反応で使用した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 4 . 2 2 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 3 . 6 8 (3 H , s) , 3 . 0 4 (3 H , s) , 1 . 8 2 (6 H , m) , 1 . 7 0 (2 H , m) , 1 . 4 4 (6 H , m) , 1 . 2 4 (2 H , m) p p m。

20

【 0 1 8 6 】

段階 E :

メシレート 2 - 5 (3 . 3 0 g 、 1 0 . 9 m m o l) を D M F (2 0 m L) に溶解し、ナトリウムエタンチオラート (1 . 8 2 g 、 2 1 . 7 m m o l) で処理した。この溶液を 4 5 で 3 時間攪拌し、次いで、この混合物を 1 0 0 m L の酢酸エチルで希釈し、H C l の 1 N 水溶液で 2 回洗浄し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、4 - [3 - (エチルチオ) プロピル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸メチル (2 - 6) を粗製油として得、これをさらに精製せずに次の段階で使用した。

30

【 0 1 8 7 】

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 3 . 6 8 p p m (3 H , s) , 2 . 5 6 (2 H , q , J = 7 H z) , 2 . 5 1 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 1 . 8 0 (6 H , m) , 1 . 5 2 (2 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , m) , 1 . 2 8 (2 H , t , J = 7 H z) , 1 . 0 2 (2 H , m) 。

【 0 1 8 8 】

段階 F :

スルフィド 2 - 6 (3 . 0 g 、 1 1 m m o l) を塩化メチレン (5 0 m L) に溶解し、m - クロロ過安息香酸 (7 5 % 、 6 . 2 g) で処理した。この溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで、この混合物を 1 0 0 m L の塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、次に、重硫酸ナトリウム飽和水溶液で 2 回、次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 2 回、およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、4 - [3 - (エチルスルホニル) プロピル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸メチル (2 - 7) を粗製油として得、これをさらに精製せずに次の段階で使用した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 3 . 6 8 p p m (3 H , s) , 2 . 5 6 (2 H , q , J = 7 H z) , 2 . 5 1 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 1 . 8 0 (6 H , m) , 1 . 5 2 (2 H , m) , 1 . 4 2 (6 H , m) , 1 . 2 8 (2 H , t , J = 7 H z) , 1 . 0 2 (2 H , m) p p m。

40

【 0 1 8 9 】

段階 G :

50

スルホン 2 - 7 (3 . 1 g 、 1 0 m m o l) を 9 : 1 M e O H / 水 (5 0 m L) に溶解し、水酸化カリウム (3 g) で処理した。この溶液を室温で一晩攪拌し、次いで、この混合物を 1 N の H C l で酸性化し、5 0 m L の塩化メチレンで 4 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、4 - [3 - (エチルスルホニル) プロピル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸 (2 - 8) を得、これをさらに精製せずに次の段階で使用した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 3 . 0 3 (2 H , q , J = 7 H z) , 2 . 9 4 (2 H , d d , J = 7 . 5 H z) , 1 . 8 4 (8 H , m) , 1 . 4 5 (8 H , m) , 1 . 3 0 (2 H , m) p p m 。

【 0 1 9 0 】

段階 H :

カルボン酸 2 - 8 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 4 8 m m o l) を窒素雰囲気下で 2 m L の塩化メチレンに溶解し、塩化オキサリル (塩化メチレン中 2 M 、 2 当量、 0 . 3 4 8 m L 、 0 . 6 9 6 m m o l) で処理し、次いで、0 . 0 5 0 m L の DMF で処理した。この反応物を室温、窒素下で 9 0 分間攪拌し、次いで、蒸発させ、2 0 分間、真空下に置いた。この酸塩化物を無水塩化メチレン (2 m L) に溶解し、次いで、トリエチルアミン (0 . 1 0 0 m L) および 2 - アダマンチルアミン (2 当量、1 0 5 m g) で処理した。この反応物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を 2 0 m L の塩化メチレンで希釈し、H C l の 1 N 水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。この生成物を、C 1 8 逆相カラムを装備した、U V 検出を伴う G i l s o n H P L C を使用し、水 / アセトニトリル (0 . 1 % T F A) の勾配を流して精製した。生成物を含有する画分を濃縮してアセトニトリルの一部を除去し、凍結乾燥させて、純粋な N - 2 - アダマンチル - 4 - [3 - (エチルスルホニル) プロピル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド (2 - 9) を白色の飛散性非晶質固体として生じさせた。

【 0 1 9 1 】

M S (E S T ⁺) = 4 2 2 (M + 1) 。

【 0 1 9 2 】

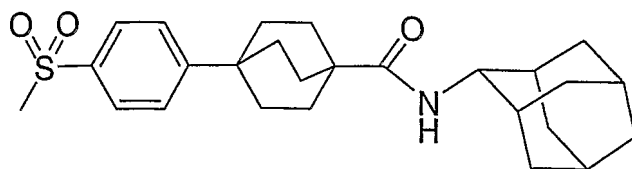
^1H NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 5 . 9 0 (1 H , d) , 4 . 0 5 (1 H , d) , 3 . 0 3 (2 H , q) , 2 . 9 4 (2 H , m) , 1 . 9 4 - 1 . 6 6 (1 6 H , 多重項) , 1 . 8 2 (6 H , 変形 t) , 1 . 4 8 (6 H , 変形 t) , 1 . 4 5 (3 H , 三重項) 1 . 2 8 (2 H , m) 。

【 0 1 9 3 】

(実施例 3)

【 0 1 9 4 】

【 化 3 6 】



【 0 1 9 5 】

N - 2 - アダマンチル - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド (3 - 4)

【 0 1 9 6 】

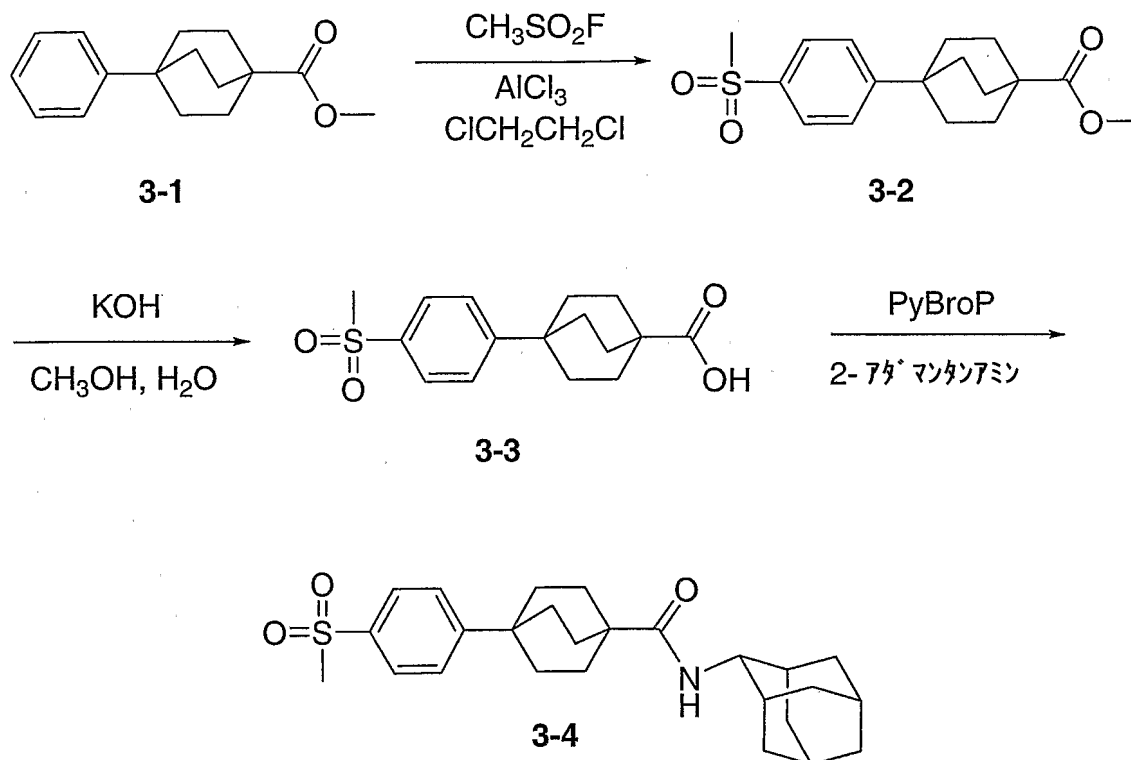
10

20

30

40

【化 3 7】



10

20

【0197】

段階 A :

1, 2 - ジクロロエタン (2 mL、1 M) 中の 4 - フェニルビスクロ[2.2.2]オクタン - 1 - カルボン酸メチル (3 - 1) (Chapman, N. B. ら, J. Org. Chem., 1970, 55, 917) (4.80 g、19.6 mmol) の攪拌溶液に、フッ化メタンスルホニル (4.05 mL、58.9 mmol)、続いて三塩化アルミニウム (9.17 g、68.8 mmol) を添加した。この反応混合物を一晩、窒素雰囲気下、周囲温度で攪拌し、次いで、別分のフッ化メタンスルホニル (4.05 mL、58.9 mmol) および三塩化アルミニウム (9.17 g、68.8 mmol) を添加した。得られた混合物を 80 で 3 時間加熱し、次いで、室温に冷却し、300 mL のジクロロメタンおよび 200 mL の水で希釈した。層を分離し、水性層を 100 mL 分 (×2) のジクロロメタンで洗浄した。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮した。この粗生成物を、10 から 50 % EtOAc / ヘキサンの勾配で分離する順相フラッシュシリカゲルカラムでのクロマトグラフィーに付して、1.4 g の 12 - B (純度 > 95 %) を生じさせた。この材料を EtOAc から再結晶させて、スルホン 3 - 2 を生じさせた。

30

【0198】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.93 (6 H, m), 1.99 (6 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 7.55 (2 H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (2 H, d, J = 8.1 Hz) ppm.

40

【0199】

段階 B :

実施例 1、段階 C において説明した手順を用いて、エステル 3 - 2 (1.1 g、3.4 mmol) を加水分解することによりカルボン酸 3 - 3 を定量収率で調製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : 1.98 (6 H, m), 2.04 (6 H, m), 3.11 (3 H, s), 7.58 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 7.92 (2 H, d, J = 7.9 Hz) ppm.

【0200】

50

段階 C :

カルボン酸 3 - 3 (0 . 0 6 0 g、0 . 1 9 5 m m o l) を窒素雰囲気下で 0 . 5 0 0 m L の無水塩化メチレンに溶解し、PyBrOP (1 当量、0 . 1 9 5 m m o l、0 . 0 7 6 g) で処理し、次いで、DIEA (3 当量、0 . 1 0 2 m L) で処理した。この反応物を室温で 1 0 分間攪拌し、次いで、2 - アダマンチルアミン (1 当量、0 . 0 2 9 g) で処理した。反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。この反応物を、さらに処理することなく、シリカゲルクロマトグラフィー (B i o t a g e Q u a d 3) を使用し、ヘキサン中 2 0 % から 3 0 % の酢酸エチルで溶離することにより、直接精製した。生成物を含む画分を濃縮乾固させ、残留物をベンゼンから凍結乾燥させて、純粋な生成物 N - 2 - アダマンチル - 4 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド (3 - 4) を白色の飛散性非晶質固体として生じさせた。

10

【 0 2 0 1 】

^1H NMR (5 0 0 M H z , CDCl_3) : 7 . 8 9 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ H z}$) , 7 . 5 4 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ H z}$) , 5 . 9 4 (1 H , d , $J = 8 \text{ H z}$) , 4 . 0 7 (1 H , d , $J = 8 \text{ H z}$) , 1 . 9 6 (1 2 H , ブロード s) , 1 . 9 - 1 . 6 (1 4 H , m) 。

【 0 2 0 2 】

MS (ESI⁺) = 4 4 2 (M + 1) 。

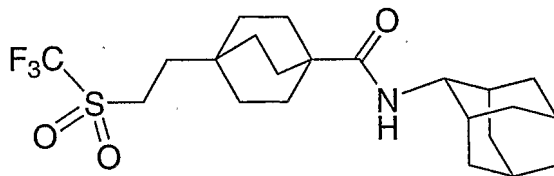
【 0 2 0 3 】

(実施例 4)

20

【 0 2 0 4 】

【 化 3 8 】



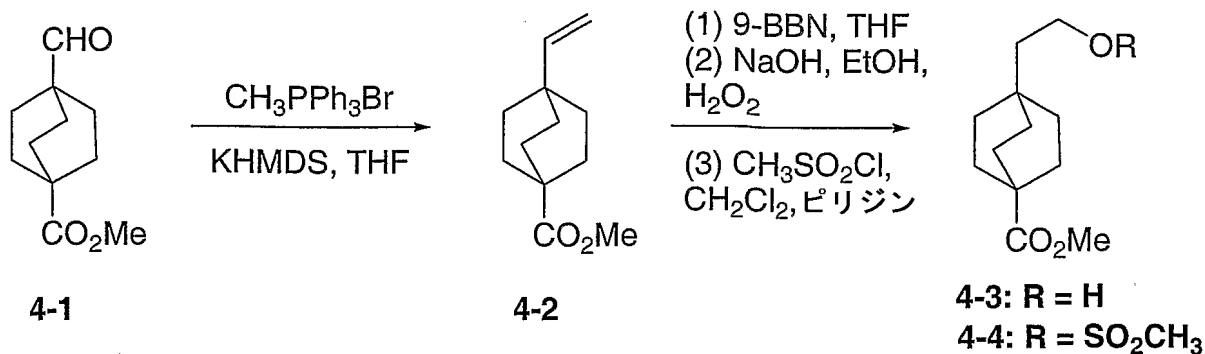
【 0 2 0 5 】

N - 2 - アダマンチル - 4 - { 2 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] エチル } ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド (4 - 6)

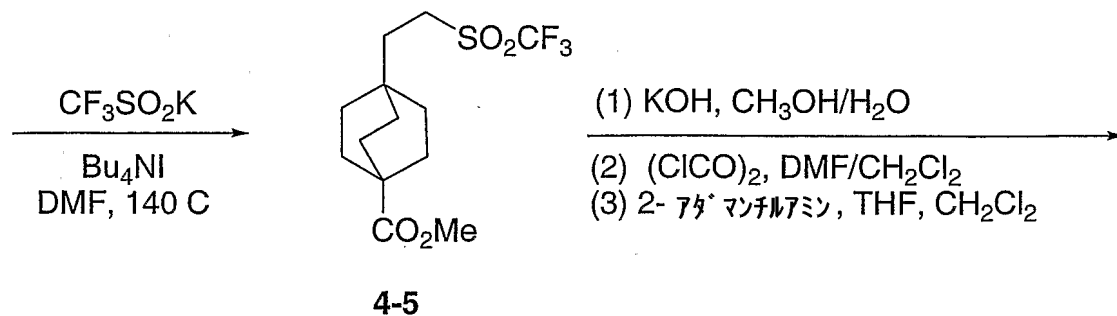
30

【 0 2 0 6 】

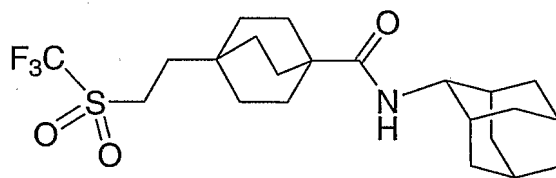
【化 3 9】



10



20



4-6

【0207】

段階 A :

0 で THF (50 mL) 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (9.1 g、12.8 mmol) の攪拌溶液に 5 分かけてカリウムヘキサメチルジシラジド (トルエン中 0.5 M、48.6 mL) を 1 滴ずつ添加した。得られた混合物を 1 時間にわたって放置して室温に温め、次いで、再び 0 に冷却し、4-ホルミルビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル (4-1) (Chapman, N. B. ら, J. Org. Chem., 1970, 35, 917) (2.5 g、12.8 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、EtOAc (350 mL) で希釈した。有機相を HCl 水溶液 (1 N)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた固体を、0 から 4 % EtOAc / ヘキサンの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。得られた 4-ビニルビシクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル (4-2) を透明無色の油として単離した。

30

40

【0208】

段階 B :

THF (20 mL) 中のオレフィン 4-2 (1.6 g、8.3 mmol) の攪拌溶液に、9-BBN (THF 中の 0.5 M、49 mL) を 1 滴ずつ添加した。この溶液を 18 時間室温で攪拌しながら放置し、次いで、エタノール (14.5 mL)、NaOH 水溶液 (5 N、5 mL) および過酸化水素 (30 % 水溶液、9.7 mL) で順次洗浄した。この反応混合物を HCl 水溶液 (1 N) で pH = 2 に酸性化し、CH₂Cl₂ で 3 回抽出した。有機層を併せ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ストリッピングした。得られたアルコール 4-3 を、30 から 50 % EtOAc / ヘキサンの傾斜で溶離するシリ

50

カゲルクロマトグラフィーによって精製し、透明無色の油として単離した。

【0209】

段階C:

CH₂Cl₂ (7.5 mL)、ピリジン (1.5 mL) 中のアルコール 4-3 (1.5 g、7.1 mmol) の溶液を 0 に冷却し、塩化メタンスルホニル (1.65 mL、21.3 mmol) を 5 分にわたって 1 滴ずつ滴下して処理した。この反応混合物を放置して室温に温め、次いで、3 時間攪拌した。EtOAc (300 mL) を添加し、有機相を HCl 水溶液 (1 N) で 3 回、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 2 回、およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、ストリッピングして、4- { 2 - [(メチルスルホニル) オキシ] エチル } ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸メチル (4-4) を白色の固体として生じさせた。

10

【0210】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.52 (6 H, m), 1.66 (2 H, t, J = 7.1 Hz), 1.84 (6 H, m), 3.04 (3 H, s), 3.69 (3 H, s), 4.29 (2 H, t, J = 7.2 Hz) ppm。

【0211】

段階D:

DMF (5 mL) 中のメシレート 4-4 (0.25 g、0.86 mmol)、トリフルオロメタンスルフィン酸カリウム (0.3 g、1.72 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.15 g、0.4 mmol) の溶液を窒素雰囲気下、140 で 5 時間加熱した。次に、この溶液を室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (1 N) で 2 回、およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、ストリッピングし、5 から 20 % EtOAc / ヘキサンの勾配で溶離するフラッシュシリカゲルでのクロマトグラフィーに付した。得られたトリフルオロメチルスルホン (4-5) を白色の固体として単離した。

20

【0212】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.50 (6 H, m), 1.78 (2 H, m), 1.82 (6 H, m), 3.17 (2 H, m), 3.67 (3 H, s) ppm。

【0213】

段階E:

スルホンエステル 4-5 (45 mg、0.14 mmol) を 9 : 1 MeOH / 水 (1 mL) に溶解し、水酸化カリウム (0.1 g) で処理した。この溶液を室温で一晩攪拌し、次いで、この混合物を 1 N の HCl で酸性化し、50 mL の塩化メチレンで 4 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、4- { 2 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] エチル } ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボン酸を得、これをさらに精製せずに使用した。この粗製カルボン酸を窒素雰囲気下で 2 mL の無水塩化メチレンに溶解し、塩化オキサリル (塩化メチレン中 2 M、2 当量、0.14 mL、0.28 mmol) で処理し、次いで、0.010 mL の DMF で処理した。この反応物を室温、窒素雰囲気下で 90 分攪拌し、次いで、蒸発させ、真空下に 20 分間置いた。この酸塩化物を無水塩化メチレン (1 mL) に溶解し、次いで、トリエチルアミン (0.050 mL) および 2 - アダマンチルアミン (2 当量、0.28 mmol) で処理した。この反応物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を 20 mL の塩化メチレンで希釈し、HCl の 1 N 水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで洗浄し、蒸発させた。この生成物を、C18 逆相カラムを装備した、UV 検出を伴う Gilson HPLC を使用し、水 / アセトニトリル (0.1 % TFA) の勾配を流して精製した。生成物を含有する画分を濃縮してアセトニトリルの一部を除去し、凍結乾燥させて、純粋な生成物 N - 2 - アダマンチル - 4 - { 2 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] エチル } ビシクロ [2.2.2] オクタン - 1 - カルボキサミド (4-6) を白色の飛散性非晶質固体として生じさせた。

30

40

50

【 0 2 1 4 】

MS (ESI⁺) = 448 (M + 1)。

【 0 2 1 5 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.88 (1H, d), 4.03 (1H, d), 3.16 (2H, m), 1.95 - 1.65 (16H, 多重項), 1.85 (6H, 変形三重項), 1.50 (6H, 変形三重項)。

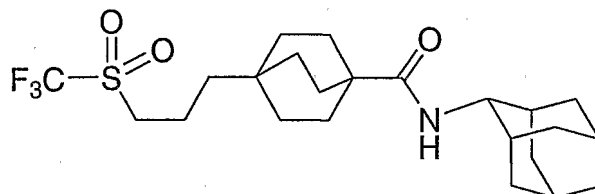
【 0 2 1 6 】

(実施例 5)

【 0 2 1 7 】

【化 4 0】

10



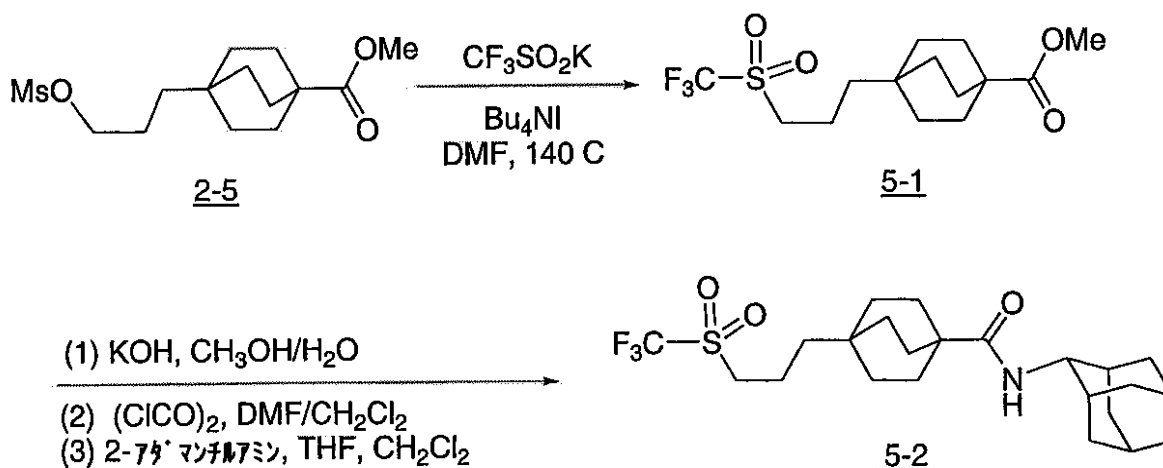
【 0 2 1 8 】

N - 2 - アダマンチル - 4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] プロピル }
 ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド (5 - 2)

【 0 2 1 9 】

20

【化 4 1】



30

【 0 2 2 0 】

段階 A :

DMF (5 mL) 中のメシレート 2 - 5 (0.305 g、1.00 mmol、実施例 2
 において説明したとおり調製したもの)、トリフルオロメタンスルフィン酸カリウム (2
 当量、0.343 g、2.0 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.5
 当量、0.184 g、0.50 mmol) の溶液を窒素雰囲気下で 5 時間、135 °C で加
 熱した。次に、この溶液を室温に冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、HCl 水溶
 液 (1 N) で 2 回、およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、ス
 トリッピングし、5 から 20 % EtOAc / ヘキサンの勾配で溶離するフラッシュシリカ
 ゲルでのクロマトグラフィーに付した。得られたトリフルオロメチルスルホン (5 - 1)
 を白色の固体として単離した。

40

【 0 2 2 1 】

段階 B :

スルホンエステル 5 - 1 (164 mg、0.48 mmol) を 9 : 1 MeOH / 水 (3 mL) に溶解し、水酸化カリウム (0.5 g) で処理した。この溶液を室温で一晩攪拌

50

し、次いで、この混合物を 1 N H C l で酸性化し、50 mL の塩化メチレンで 4 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、4 - { 2 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] エチル } ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボン酸を粗定量収率で得た。

【 0 2 2 2 】

この粗製カルボン酸 (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 0 0 m m o l) を窒素雰囲気下で 2 m L の無水塩化メチレンに溶解し、塩化オキサリル (塩化メチレン中 2 M 、 2 当量、 0 . 3 0 m L) で処理し、次いで、0 . 0 1 0 m L の D M F で処理した。この反応物を室温、窒素雰囲気下で 9 0 分間攪拌し、次いで、蒸発させ、真空下に 2 0 分間置いた。この酸塩化物を無水塩化メチレン (1 m L) に溶解し、次いで、トリエチルアミン (0 . 0 5 0 m L) および 2 - アダマンチルアミン (2 当量、 0 . 6 0 m m o l) で処理した。この反応物を周囲温度で 1 時間攪拌した。この混合物を 2 0 m L の塩化メチレンで希釈し、H C l の 1 N 水溶液、重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。この生成物を、C 1 8 逆相カラムを装備した、U V 検出を伴う G i l s o n H P L C を使用し、水 / アセトニトリル (0 . 1 % T F A) の勾配を流して精製した。生成物を含む画分を濃縮してアセトニトリルの一部を除去し、凍結乾燥させて、純粋な生成物 N - 2 - アダマンチル - 4 - { 3 - [(トリフルオロメチル) スルホニル] プロピル } ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 1 - カルボキサミド (5 - 2) を白色の飛散性非晶質固体として生じさせた。

10

【 0 2 2 3 】

20

M S (E S T ⁺) = 4 6 2 (M + 1) 。

【 0 2 2 4 】

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : 5 . 9 0 (1 H , d) , 4 . 0 5 (1 H , d) , 3 . 2 1 (2 H , t) , 1 . 9 5 - 1 . 6 5 (1 6 H , 多重項) , 1 . 8 2 (6 H , 変形三重項) , 1 . 4 9 (6 H , 変形三重項) , 1 . 3 4 (2 H , m H z) 。

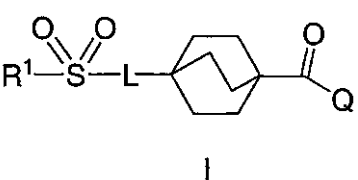
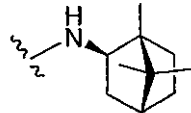
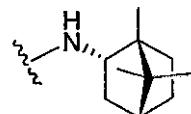
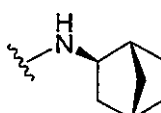
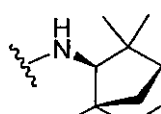
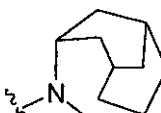
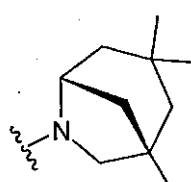

【 0 2 2 5 】

(実施例 6 から 1 9)

上で説明したものに類似した手順に従って、次の式 I I の化合物も調製した :

【 0 2 2 6 】

【表 3】

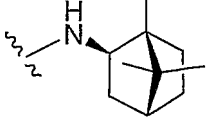
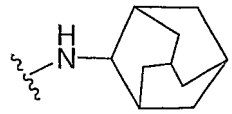
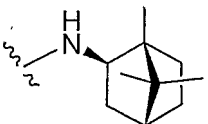
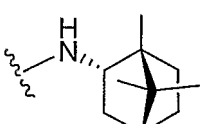
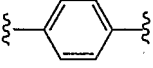
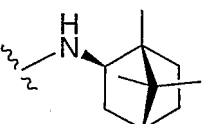
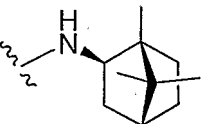
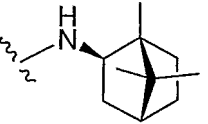
 I				
実施例 番号	R ¹	L	Q	親付 m/z
6	エチル	エチレン		338
7	エチル	エチレン		406
8	エチル	エチレン		352
9	エチル	エチレン		372
10	エチル	エチレン		356
11	エチル	エチレン		368
12	エチル	エチレン		424

10

20

30

40

13	エチル	プロピレン		384
14	エチル	メチレン		383
15	エチル	メチレン		416
16	エチル	メチレン		422
17	メチル			354
18	CF ₃	エチレン		382
19	CF ₃	プロピレン		422

10

20

30

40

50

【0227】

医薬調合物の実施例

本発明の範囲内の経口組成物の特定の実施形態は、前記実施例のうちの1で説明した化合物50gと、0サイズのハードゼラチンカプセルを満たすために580から590mgの合計量にするために十分なラクトースとを併せることによって調製した経口カプセルである。

【0228】

アッセイ： 阻害定数の測定：

シンチレーション近接アッセイ（SPA）により試験化合物のインビトロ酵素活性を評価した。一言でいえば、トリチウム化コルチゾン基質、NADPH補因子および構造式Iの滴定化合物を37℃で11分-HSD1酵素とともにインキュベートして、コルチゾールへの転化を進行させた。このインキュベーションの後、抗コルチゾールモノクローナル抗体および非特異的11分-HSD阻害剤、例えば18分-グリチルレチン酸、とブレンドしたプロテインA被覆SPAビーズの調製試料を各ウエルに添加した。この混合物を15分で振盪し、次いで、96ウエルプレートに適する液体シンチレーションカウンタ

で読み取った。非阻害対照ウエルを基準にして阻害率を算出し、 IC_{50} 曲線を作成した。滴定コルチゾールおよびNADをそれぞれ基質および補因子として用いることにより、このアッセイを11 - HSD2に同様に適用した。アッセイを始めるために、96ウエルプレート上の設計ウエルに40 μ Lの基質(50 mM HEPES Buffer (pH 7.4) 中、25 nM 3 H - コルチゾン + 1.25 mM NADPH)を添加した。化合物を10 mMでDMSOに溶解し、続いてこの後、DMSOで50倍希釈した。次に、数回、この希釈材料を4倍滴定した。次に、1 μ Lの各滴定化合物を二重重複で基質に添加した。反応を開始させるために、CHOTransフェクタントからの10 μ Lの11 - HSD1ミクロソームを適切な濃度で各ウエルに添加して、出発原料の約10%の転化を生じさせた。阻害率の最終的な計算のために、一連のウエルに、アッセイの最小および最大を代表するもの：基質を含有し化合物または酵素を含有しない1セット(バックグラウンド)、ならびに基質および酵素を含有するが化合物を一切含有しないもう1つのセット(最大シグナル)を加えた。これらのプレートを遠心分離機で、短時間、低速でスピニングして試薬をプールし、接着ストリップで封止し、穏やかに混合し、37 で2時間インキュベートした。インキュベートした後、抗コルチゾールモノクローナル抗体および式Iの化合物を用いて予め懸濁させておいた45 μ LのSPAビーズを各ウエルに添加した。プレートを再び封止し、15 で1.5時間より長く、穏やかに振盪した。Topcountなどの液体シンチレーションカウンタに基づきプレートのデータを収集した。抗コルチゾール抗体/コルチゾール結合の阻害についての対照に、1.25 nM [3]Hコルチゾールでスパイクした基質を添加して、シングルウエルを設計した。1 μ Lの200 μ M 化合物を、酵素の代わりに10 μ Lのバッファとともに、これらの各ウエル添加した。算出したいずれの阻害も、SPAビーズ上の抗体へのコルチゾールの結合に干渉する化合物に起因するものであった。

【0229】

アッセイ： インビボ阻害の測定：

概略していうと、試験化合物を哺乳動物に経口投薬し、処方時間の間隔は、通常は1時間の24時間の間、あけた。滴定コルチゾンを静脈内注射し、この数分後、採血した。分離した血清からステロイドを抽出し、HPLCによって分析した。化合物およびビヒクル投与対照群の 3 H - コルチゾンおよびこの還元産物(3 H - コルチゾール)の相対濃度を判定した。これらの値から絶対転化ならびに阻害率を算出した。

【0230】

より具体的には、経口投薬するための化合物は、これらを一般にはkg当たり10 mgで投薬できるように望ましい濃度でビヒクル(5%ヒドロキシプロピル - ベータ - シクロデキストリン v/v H₂O、または等価物)に溶解することによって調製した。一晚絶食後、これらの溶液を、ICRマウス(Charles Riverから入手)(試験群当たり動物3匹)に、経口ガバージュ(動物1匹につき1回当たり0.5 mL)により投薬した。

【0231】

望ましい時間が経過した後、慣例的には4または16時間後、dPBS中3 μ Mの 3 H - コルチゾン(0.2 mL)を尾静脈の近くに注射した。この動物を2分間ケージに入れ、次いで、CO₂チャンバ内で安楽死させた。終了したらマウスを取り出し、心臓穿刺により採血した。血液を室温で30分以上、血清分離管に取り置いて、適正に凝固させた。インキュベーション期間の後、4 で10分間、3000 X gでの遠心分離により血液を血清に分離した。

【0232】

血清中のステロイドを分析するために、これらを、先ず、有機溶媒で抽出した。0.2 mL量の血清を清浄な遠心管に移した。これに1.0 mL量の酢酸エチルを添加し、次いで、1分間、激しくボルテックスした。マイクロ遠心機での高速スピニングにより水性血清蛋白質をペレットにし、有機性上清を清澄化した。0.85 mLの有機物上相を新たな遠心管に移し、乾燥させた。HPLCによる分析のために、高濃度のコルチゾンおよびコルチ

ゾールを含有する 0.250 mL の DMSO に、乾燥サンプルを再び懸濁させた。

【0233】

30%メタノール中で平衡させた Metachem Inertsil C-18 クロマトグラフィーカラムに、0.200 mL のサンプルを注入した。ターゲットステロイドを 50%までのゆっくりした線形の勾配により分離し、同時に、内標準としての機能を果たす再懸濁溶液中の冷標準物質の 254 nm での UV によりモニターした。分析用ソフトウェアにデータをアップロードするラジオクロマトグラフィー検出器により、トリチウムシグナルを収集した。³H-コルチゾンから ³H-コルチゾールへの転化率は、コルチゾンおよびコルチゾールについての AUC を併せたものに対するコルチゾールについての AUC の比率として計算した。

10

【0234】

本発明をこの特定の実施形態を参照して記載し、説明してきたが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく本発明に様々な変更、変形および置換を施すことができることは、当業者には理解されるであろう。例えば、特定の状態について治療した人の様々な反応の結果として、上述の好ましい用量以外の有効な投薬量を適用できることもある。同様に、観察される薬理反応は、選択される特定の活性化合物、医薬担体が存在するかどうか、および利用される調合のタイプおよび投与方式に従っておよび依存して変わることがあり、結果に関するこうした予想される変化または差異は、本発明の目的および実施に従って考えられる。従って、本発明は、後続の特許請求の範囲によってのみ制限され、こうした特許請求の範囲は、妥当な限り広く解釈され则认为。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/27500										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 209/02, 221/22; A61K 31/403, 46 US CL : 546/112; 548/452; 514/299, 412 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/112; 548/452; 514/299, 412 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST; WEST; STN Databases Online: FILE REG, FILE CAPLUS, structure searches, etc.												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>U.S. Pub. No. 2004/133011 (WADDELL et al) 08 July 2004 (08.07.2004), see entire document. (256,849,636)</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	U.S. Pub. No. 2004/133011 (WADDELL et al) 08 July 2004 (08.07.2004), see entire document. (256,849,636)	15				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
A	U.S. Pub. No. 2004/133011 (WADDELL et al) 08 July 2004 (08.07.2004), see entire document. (256,849,636)	15										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tbody> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"A" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"A" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 16 November 2005 (16.11.2005)		Date of mailing of the international search report 20 JAN 2006										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Janet L. Coppins Telephone No. 703.308.1235										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/27500

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-14 and 16-22
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US05/27500

Continuation of Box II Reason 2:

In these claims, the numerous variables (e.g. R1-R3, L, X, HAR, Q, a, b, etc), their voluminous complex meanings, their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on the same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first compound of claim 15.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
	A 6 1 P 25/22	

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

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ワデル, シヤーマン・ティー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 バルコベツク, ジエイムズ・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 サントレリ, ジーナ・エム

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 リーマン, アーロン・エイチ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 マレティツク, ミラナ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 クー, シン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C034 DM05

4C086	AA01	AA03	BC10	CB11	MA02	MA05	MA37	MA52	NA14	ZA01
	ZA05	ZA12	ZA15	ZA18	ZA33	ZA39	ZA42	ZA45	ZA66	ZA70
	ZA81	ZB21	ZC20	ZC33	ZC35					
4C204	BB01	CB03	DB03	EB02	FB20	GB03				
4C206	AA01	AA03	JA19	MA02	MA05	MA14	MA57	MA72	NA14	ZA01
	ZA05	ZA12	ZA15	ZA18	ZA33	ZA39	ZA42	ZA45	ZA66	ZA70
	ZA81	ZB21	ZC20	ZC33	ZC35					
4H006	AA01	AA03	AB20	AB27	TA02					