

(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2012-509879

(P2012-509879A)

(43) 公表日 平成24年4月26日(2012.4.26)

| (51) Int.Cl.                 | F I             | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-----------------|-------------|
| <b>C07D 213/64</b> (2006.01) | C07D 213/64 CSP | 4C055       |
| <b>A61K 31/44</b> (2006.01)  | A61K 31/44      | 4C086       |
| <b>C07D 213/70</b> (2006.01) | C07D 213/70     |             |
| <b>C07D 213/71</b> (2006.01) | C07D 213/71     |             |
| <b>C07D 237/14</b> (2006.01) | C07D 237/14     |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 40 頁) 最終頁に続く

|               |                              |          |  |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願2011-537550 (P2011-537550) | (71) 出願人 | 508269525  |
| (86) (22) 出願日 | 平成21年11月17日 (2009.11.17)     |          | ハイ ポイント ファーマシューティカルズ, リミティド ライアビリティ カンパニー                  |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成23年7月25日 (2011.7.25)       |          | アメリカ合衆国, ノースカロライナ 27265, ハイ ポイント, メンデンホール オークス パークウェイ 4170 |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2009/064776            | (74) 代理人 | 100140109  |
| (87) 国際公開番号   | W02010/059618                |          | 弁理士 小野 新次郎   |
| (87) 国際公開日    | 平成22年5月27日 (2010.5.27)       | (74) 代理人 | 100075270  |
| (31) 優先権主張番号  | 61/116, 810                  |          | 弁理士 小林 泰   |
| (32) 優先日      | 平成20年11月21日 (2008.11.21)     | (74) 代理人 | 100080137  |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 弁理士 千葉 昭男  |
|               |                              | (74) 代理人 | 100096013  |
|               |                              |          | 弁理士 富田 博行  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アダマンチルベンズアミド化合物

## (57) 【要約】

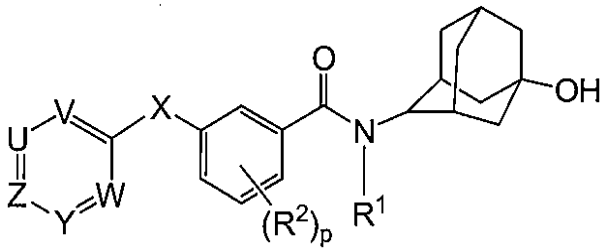
本発明の態様は、アダマンチルベンズアミド誘導体、及びアダマンチルベンズアミド誘導体を含む医薬組成物を提供する。対象において11-ヒドロキシステロイド脱水素酵素1型(11-HSD1)の活性を調節するためのそれら化合物及び組成物の使用方法も提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) の化合物：

## 【化 1】



(I)

10

式中：

$R^1$  は、水素、 $-C_1 - C_8$  アルキル、及び  $-C_1 - C_6$  アルキレンアリアルから成る群より選択され；

$R^2$  はそれぞれ独立して  $R^a$  であり；

U は  $=N -$  又は  $=C(R^3) -$  であり；

V は  $=N -$  又は  $=C(R^4) -$  であり；

W は  $=N -$  又は  $=C(R^5) -$  であり；

Y は  $=N -$  又は  $=C(R^6) -$  であり；

Z は  $=N -$  又は  $=C(R^7) -$  であり；

但し、U、V、W、Y、及び Z のうち 1 つ又は 2 つは  $=N -$  であることを条件とし；

ここで、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$  はそれぞれ独立して  $R^b$  であり；

X は、 $-N(H) -$ 、 $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-S(O) -$ 、及び  $-S(O_2) -$  から成る群より選択され；

$R^a$  及び  $R^b$  は、それぞれ独立してハロゲン、シアノ、 $-COOR^8$ 、及び  $-R^9 - L - R^{10}$  から成る群より選択され；

$R^8$  は、水素、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-C_1 - C_6$  アルキレンオキシ  $C_1 - C_6$  アルキル、 $-C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、アリアル、及び  $-C_1 - C_6$  アルキレンアリアルから成る群より選択され、ここで、アリアル基は 1 以上の  $R^{11}$  で置換されていてもよく；

$R^9$  は、直接結合、又は  $C_1 - C_6$  アルキレン、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキレン、及びアリーレンから成る群より選択される 2 価のラジカルであり、ここで、アリーレン基は 1 以上の  $R^{11}$  で置換されていてもよく；

$R^{10}$  は、水素、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、トリハロアルキル、及びアリアルから成る群より選択され、ここで、アリアル基は 1 以上の  $R^{11}$  で置換されていてもよく；

L は、直接結合、 $-O -$ 、又は  $-S -$  であり；

$R^{11}$  は、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1 - C_6$  アルキル、アリアル、ヘタリアル、 $-C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、及び  $-C_3 - C_{10}$  ヘトシクロアルキルであり；

p は 0、1、2、3、又は 4 である、あるいは医薬的に許容可能なその塩。

## 【請求項 2】

$R^1$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R^2$  が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

X が  $-O -$  である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

V が  $=N(H) -$  である、請求項 1 に記載の化合物。

50

## 【請求項 6】

U が = N ( H ) - である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

W が = N ( H ) - である、請求項 5 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及び R<sup>7</sup> のうちの少なくとも 1 つがハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

R<sup>7</sup> がクロロである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及び R<sup>7</sup> のうちの少なくとも 1 つがトリフルオロメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 11】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及び R<sup>7</sup> のうちの少なくとも 1 つがメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

アダマンタン環に結合した窒素原子とアダマンタン環に結合した酸素原子とのあいだの相対配置が E 又は Z である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

相対配置が E である、請求項 12 に記載の化合物。

20

## 【請求項 14】

以下から成る群より選択される化合物：

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド；

N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - 3 - ( 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - ベンズアミド；

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルスルファニル ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド；

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - スルフィニル ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド；

30

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - スルホニル ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド；

3 - ( 6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド；

3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド；

3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド；及び

3 - ( 4 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド、又は

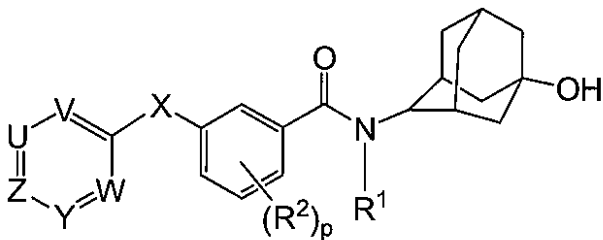
40

医薬的に許容可能なその塩。

## 【請求項 15】

式 ( I ) の化合物：

## 【化 2】



式中：

R<sup>1</sup> は、水素、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、及び-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアリールから成る群より選択され； 10

R<sup>2</sup> はそれぞれ独立してR<sup>a</sup>であり；

U は = N - 又は = C ( R<sup>3</sup> ) - であり；

V は = N - 又は = C ( R<sup>4</sup> ) - であり；

W は = N - 又は = C ( R<sup>5</sup> ) - であり；

Y は = N - 又は = C ( R<sup>6</sup> ) - であり；

Z は = N - 又は = C ( R<sup>7</sup> ) - であり；

但し、U、V、W、Y、及びZのうち1つ又は2つは = N - であることを条件とし；

ここで、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及びR<sup>7</sup>はそれぞれ独立してR<sup>b</sup>であり；

X は、-N(H)-、-O-、-S-、-S(O)-、及び-S(O<sub>2</sub>)-から成る群より選択され； 20

R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、それぞれ独立してハロゲン、シアノ、-COOR<sup>8</sup>、及び-R<sup>9</sup>-L-R<sup>10</sup>から成る群より選択され、ここで、アリール基は1以上のR<sup>11</sup>で置換されているてもよく；

R<sup>8</sup> は、水素、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンオキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、アリール、及び-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンアリールから成る群より選択され、ここで、アリール基は1以上のR<sup>11</sup>で置換されているてもよく；

R<sup>9</sup> は、直接結合、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキレン、及びアリーレンから成る群より選択される2価のラジカルであり、ここで、アリーレン基は1以上のR<sup>11</sup>で置換されているてもよく； 30

R<sup>10</sup> は、水素、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、トリハロアルキル、及びアリールから成る群より選択され、ここで、アリール基は1以上のR<sup>11</sup>で置換されているてもよく；

L は直接結合、-O-、又は-S-であり；

R<sup>11</sup> は、ハロゲン、ヒドロキシ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘタリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、及び-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘトシクロアルキルであり；

p は 0、1、2、3、又は4である、あるいは

医薬的に許容可能なその塩、並びに

医薬的に許容可能な担体又は希釈剤、を含む医薬組成物。 40

## 【請求項 16】

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がそれぞれ水素である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 17】

X が -O- である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 18】

V が =N(H)- である、請求項 15 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 19】

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及び R<sup>7</sup> のうち少なくとも1つがハロゲンである、請求項 15 に記載の医薬組成物。

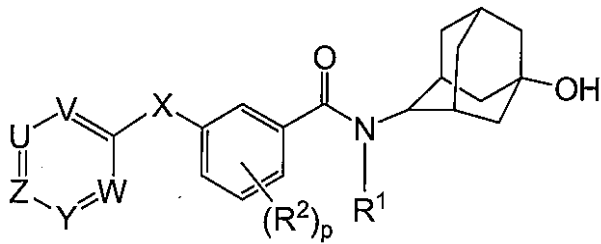
## 【請求項 20】

Z が = C ( R <sup>7</sup> ) であり、R <sup>7</sup> がクロロである、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素 1 型 ( 11 HSD1 ) の活性を調節するための方法であって、治療的に有効量の式 ( I ) の化合物：

【化 3】



10

式中：

R <sup>1</sup> は、水素、- C <sub>1</sub> - C <sub>8</sub> アルキル、及び - C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキレンアリールから成る群より選択され；

R <sup>2</sup> はそれぞれ独立して R <sup>a</sup> であり；

U は = N - 又は = C ( R <sup>3</sup> ) - であり；

V は = N - 又は = C ( R <sup>4</sup> ) - であり；

W は = N - 又は = C ( R <sup>5</sup> ) - であり；

Y は = N - 又は = C ( R <sup>6</sup> ) - であり；

Z は = N - 又は = C ( R <sup>7</sup> ) - であり；

但し、U、V、W、Y、及び Z のうち 1 つ又は 2 つは = N - であることを条件とし；

ここで、R <sup>3</sup>、R <sup>4</sup>、R <sup>5</sup>、R <sup>6</sup>、及び R <sup>7</sup> はそれぞれ独立して R <sup>b</sup> であり；

X は、- N ( H ) -、- O -、- S -、- S ( O ) -、及び - S ( O <sub>2</sub> ) - から成る群より選択され；

R <sup>a</sup> 及び R <sup>b</sup> は、それぞれ独立してハロゲン、シアノ、- C O O R <sup>8</sup>、及び - R <sup>9</sup> - L - R <sup>10</sup> から成る群より選択され、ここで、アリール基は 1 以上の R <sup>11</sup> で置換されているもよく；

R <sup>8</sup> は、水素、- C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、- C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキレンオキシ C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、- C <sub>3</sub> - C <sub>10</sub> シクロアルキル、アリール、及び - C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキレンアリールから成る群より選択され、ここで、アリール基は 1 以上の R <sup>11</sup> で置換されているもよく；

R <sup>9</sup> は、直接結合、又は C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキレン、C <sub>3</sub> - C <sub>10</sub> シクロアルキレン、及びアリーレンから成る群より選択される 2 価のラジカルであり、ここで、アリーレン基は 1 以上の R <sup>11</sup> で置換されているもよく；

R <sup>10</sup> は水素、- C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、- C <sub>3</sub> - C <sub>10</sub> シクロアルキル、トリハロアルキル、及びアリールから成る群より選択され、ここでアリール基は 1 以上の R <sup>11</sup> で置換されているもよく；

L は直接結合、- O -、又は - S - であり；

R <sup>11</sup> はハロゲン、ヒドロキシ、- C <sub>1</sub> - C <sub>6</sub> アルキル、アリール、ヘタリール、- C <sub>3</sub> - C <sub>10</sub> シクロアルキル、及び - C <sub>3</sub> - C <sub>10</sub> ヘトシクロアルキルであり；

p は、0、1、2、3、又は 4 である、あるいは

医薬的に許容可能なその塩、

をそれを必要とする対象へ投与することを含む、前記方法。

【請求項 22】

11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素 1 型 ( 11 HSD1 ) の活性によって調節される疾患を治療することを更に含み、疾患は、メタボリック症候群、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧、肥満、2 型糖尿病、耐糖能異常 ( IGT )、空腹時血糖異常 ( IFG )、成人潜在性自己免疫性糖尿病 ( LADA )、1 型糖尿病、心血管疾患を含めた糖尿病性後期合併症、心血管障害、脂質代謝障害、神経変性障害及び精神障害、緑内障を含め

50

た眼圧調節異常、免疫障害、水頭症、免疫応答異常、筋骨格障害、胃腸障害、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）、育毛低下、又は他の疾患、並びに細胞内グルココルチコイドレベルによって影響される障害又は病態から成る群より選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

疾患が、メタボリック症候群、2 型糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）、脂質異常症、肥満、高血圧、糖尿病性後期合併症、心血管疾患、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、ミオパシー、筋肉疲労、骨粗鬆症、神経変性障害及び精神障害から成る群より選択される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

疾患、障害、又は病態の治療に関連する悪影響を治療することを更に含み、悪影響は、活性内因性又は外因性グルココルチコイドの血中レベル増加の悪影響、及びそれらの組み合わせ、内因性活性グルココルチコイドの血漿レベル増加の悪影響、クッシング病、クッシング症候群、自己免疫疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、炎症性疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、炎症性要素を伴う疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、がん化学療法の一部としてのグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、外科手術による外傷/術後外傷又は他の外傷に対するグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、臓器移植又は組織移植と関連したグルココルチコイド受容体アゴニスト療法の悪影響、並びにグルココルチコイド受容体アゴニストが臨床的に有益な効果を提供する他の疾患、障害、又は病態におけるグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響から成る群より選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

悪影響が、グルココルチコイド受容体アゴニストを用いた治療又は療法の悪影響である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

アルコール溶媒中の E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩と Z - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩との混合物の懸濁液を 20 以上の温度で十分な時間攪拌して、Z - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩を E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩に対して選択的に溶解し；そして

懸濁液から固体を分離して、E に富んだ 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩を得る、

ことを含む方法。

【請求項 2 7】

アルコール溶媒がメタノールであり；

懸濁液の温度が 50 以上であり；そして

E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール及び Z - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オールがそれぞれその塩酸塩である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

E に富んだ 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩は、少なくとも 95 % の E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩である、請求項 2 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の記述

本願は、2008年11月21日出願された米国仮特許出願第61/116,810号の優先権の利益を主張するものであり、その内容は本明細書にその全体を援用する。

発明の分野

本発明は、置換アダマンチルに基づいた阻害剤、療法におけるそれらの使用、当該化合物を含む医薬組成物、医薬の製造における当該化合物の使用、及び当該化合物の投与を含

10

20

30

40

50

む治療方法に関するものである。本発明の化合物は、11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素1型(11 HSD1)の活性を調節し、したがって、そのような調節が有益な疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

#### 発明の背景

メタボリック症候群は世界中の重大な健康問題である。米国では、成人人口におけるその患者数は近年およそ25%であると推定されており、米国でも世界中でも増加し続けている。メタボリック症候群は、インスリン耐性、脂質異常症、肥満、及び高血圧の組み合わせによって特徴付けられ、心血管疾患の罹患率及び死亡率の増加をもたらしている。メタボリック症候群の人々は、明らかな2型糖尿病発症の危険性が増しており、その患者数は同様に高まっている。

10

【0003】

2型糖尿病では、肥満及び脂質異常症も高度に蔓延しており、2型糖尿病を有する人々のおよそ70%は更に高血圧も有しており、やはり心血管疾患の死亡率増加をもたらしている。

【0004】

臨床の現場では、グルココルチコイドがメタボリック症候群及び2型糖尿病の基本的特徴の全てを誘導できることが長く知られていた。

11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素1型(11 HSD1)は、主に肝臓及び脂肪組織を含むが、例えば骨格筋、骨、膵臓、内皮、眼組織、及び中枢神経系のある種の部分も含めたいくつかの組織及び臓器において活性グルココルチコイドの局所産生を触媒する。したがって、11 HSD1は、それが発現する組織及び臓器においてグルココルチコイド作用の局所調節因子として役立つ。

20

【0005】

メタボリック症候群及び2型糖尿病における11 HSD1の役割は、いくつかの証拠によって支持されている。ヒトでは、非特異的11 HSD1阻害剤であるカルベノキソロンを用いた治療が、痩せた健常ボランティア及び2型糖尿病を有する人々においてインスリン感受性を向上させる。同様に、11 HSD1ノックアウトマウスは、肥満及びストレスによって誘発されるインスリン抵抗性に耐性がある。更に、ノックアウトマウスは、VLDLトリグリセリドの減少及びHDLコレステロールの増加という抗動脈硬化脂質プロファイルを示す。逆に、脂肪細胞で11 HSD1を過剰発現するマウスは、インスリン耐性、高脂血症、及び内蔵型肥満、ヒトのメタボリック症候群に似た表現型を発症する。

30

【0006】

11 HSD1調節、及びそれによる細胞内活性グルココルチコイドレベル調節のより機能的側面は、いくつかのげっ歯類モデル及び様々な細胞系にて調査されている。11 HSD1は、グルコース新生における律速酵素、即ちホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ及びグルコース-6-ホスファターゼの肝臓における発現を増加させ、前脂肪細胞から脂肪細胞への分化を促進し、したがって肥満を促進し、直接的及び間接的に肝臓のVLDL分泌を刺激し、肝臓のLDL取り込みを低下させ、そして血管収縮性を高めることにより、メタボリック症候群の特徴を促進させる。

40

【0007】

特許文献1~5は、各種チアゾール・スルホンアミドをヒト11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素1型酵素の阻害剤として開示し、当該化合物が糖尿病、肥満、緑内障、骨粗鬆症、認知障害、免疫障害、及び鬱病の治療に有用であり得ると更に記載している。特許文献6は各種置換アミド、及び11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素1型を刺激するためのその使用を開示している。特許文献7及び特許文献8は、11 - ヒドロキシステロイド脱水素酵素1型阻害剤、及びそれぞれグルココルチコイド受容体アゴニスト又は抗圧薬を用いる各種併用療法を開示する。

50

## 【0008】

以上のように、11 HSD1の活性を調節し、細胞内活性グルココルチコイド濃度を変化させる新規化合物が必要である。より具体的には、11 HSD1の活性を阻害し、細胞内活性グルココルチコイド濃度を低下させる化合物が必要である。そのような化合物は、細胞内活性グルココルチコイドレベルの低下が望ましい、例えばメタボリック症候群、2型糖尿病、耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）、脂質異常症、肥満、高血圧、糖尿病性後期合併症、心血管疾患、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、ミオパシー、筋肉疲労、骨粗鬆症、神経変性障害及び精神障害、並びにグルココルチコイド受容体アゴニストを用いた治療又は療法による悪影響のような障害の治療に用いることができる。

10

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0009】

【特許文献1】国際公開第01/90090号

【特許文献2】国際公開第01/90091号

【特許文献3】国際公開第01/90092号

【特許文献4】国際公開第01/90093号

【特許文献5】国際公開第01/90094号

【特許文献6】国際公開第2004/089470号

【特許文献7】国際公開第2004/089415号

【特許文献8】国際公開第2004/089416号

【特許文献9】欧州特許第792 290号

【特許文献10】欧州特許第214 826号

【特許文献11】欧州特許第705 275号

【特許文献12】米国特許第5,504,188号

【特許文献13】欧州特許第368 187号

【特許文献14】国際公開第98/08871号

【特許文献15】国際公開第99/01423号

【特許文献16】国際公開第97/26265号

【特許文献17】国際公開第99/03861号

【特許文献18】国際公開第97/41097号

【特許文献19】国際公開第99/19313号

【特許文献20】欧州特許第0481522号

【特許文献21】米国特許第4,356,108号

【特許文献22】米国特許第4,166,452号

【特許文献23】米国特許第4,265,874号

## 【非特許文献】

## 【0010】

【非特許文献1】J. Pharm. Sci., 66, 2 (1977)

【非特許文献2】レミントン、『薬学の科学と実践』、第19版、Gennaro編、MacK出版社、ペンシルベニア州イーストン、1995年

20

30

40

## 【発明の概要】

## 【0011】

## 発明の概要

本発明は、本明細書に記載のアダマンチルベンズアミド誘導体を提供する。

他の態様では、本発明は、アダマンチルベンズアミド誘導体の製造方法も提供する。

## 【0012】

他の態様では、本発明は、本発明の態様によるアダマンチルベンズアミド誘導体を含めた化学化合物の合成中間体として有用なヒドロキシアダマンチルアミン誘導体の製造方法を提供する。

50

## 【0013】

また、本発明は、アダマンチルベンズアミド誘導体を含む医薬組成物を提供する。

他の態様では、本発明は、アダマンチルベンズアミド誘導体を含む医薬組成物の製造方法を提供する。医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体、賦形剤、希釈剤、又はそれらの混合物を更に含むことができる。

## 【0014】

他の態様では、本発明は、アダマンチルベンズアミド誘導体の使用方法、及びアダマンチルベンズアミド誘導体を含む医薬組成物の使用方法を提供する。本発明の化合物及び医薬組成物は、ヒト又は動物の障害の治療に使用することができる。

## 【0015】

本発明の更なる特徴を以下に記載する。本発明は、その適用において先の又は以下の説明に記載の詳細に限定されるものではなく、他の態様も可能であり、各種の方法で実施又は実行することも可能であることを理解すべきである。

## 【発明を実施するための形態】

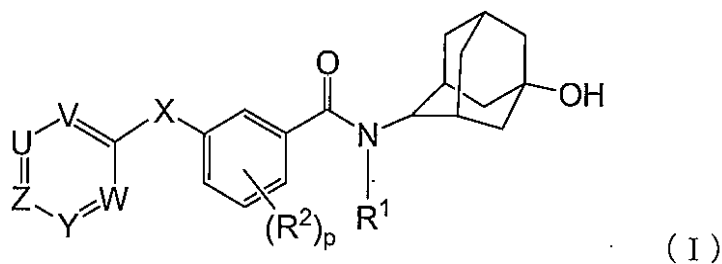
## 【0016】

## 詳細な説明

本発明は、一般式(I)の化合物：

## 【0017】

## 【化1】



## 【0018】

式中：

$R^1$  は、水素、 $-C_1 - C_8$  アルキル、及び  $-C_1 - C_6$  アルキレン-アリールから成る群より選択され；

$R^2$  はそれぞれ独立して  $R^a$  であり；

U は  $=N -$  又は  $=C(R^3) -$  であり；

V は  $=N -$  又は  $=C(R^4) -$  であり；

W は  $=N -$  又は  $=C(R^5) -$  であり；

Y は  $=N -$  又は  $=C(R^6) -$  であり；

Z は  $=N -$  又は  $=C(R^7) -$  であり；

但し、U、V、W、Y、及びZのうち1つ又は2つは  $=N -$  であることを条件とし；

ここで、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$  はそれぞれ独立して  $R^b$  であり；

X は、 $-N(H) -$ 、 $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-S(O) -$ 、及び  $-S(O_2) -$  から成る群より選択され；

$R^a$  及び  $R^b$  はそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、 $-COOR^8$ 、及び  $-R^9 - L - R^{10}$  から成る群より選択され；

$R^8$  は水素、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-C_1 - C_6$  アルキレンオキシ- $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、アリール、及び  $-C_1 - C_6$  アルキレン-アリールから成る群より選択され、ここで、アリール基は1以上の  $R^{11}$  で置換されていてもよく；

$R^9$  は、直接結合、又は  $C_1 - C_6$  アルキレン、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキレン、及びアリーレンから成る群より選択される2価のラジカルであり、ここで、アリーレン基は1以上の  $R^{11}$  で置換されていてもよく；

$R^{10}$  は、水素、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、トリハロアルキル、及びアリールから成る群より選択され、ここで、アリール基は1以上の $R^{11}$ で置換されていてもよく；

Lは直接結合、-O-、又は-S-であり；

$R^{11}$ はハロゲン、ヒドロキシ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘタリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、及び-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘトシクロアルキルであり；

pは0、1、2、3、又は4である；あるいは  
医薬的に許容可能なその塩、を提供するものである。

【0019】

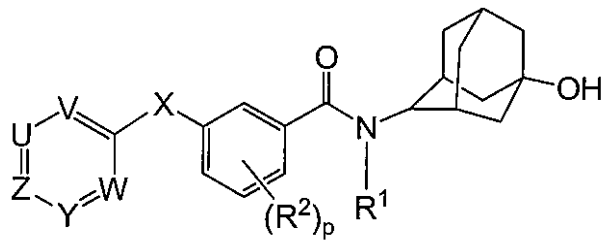
それらに限定されるものではないが、先は本発明の特定の態様を表す。

態様1：第1の態様では、本発明は一般式(I)の化合物：

10

【0020】

【化2】



(I)

【0021】

20

式中：

$R^1$ は、水素、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、及び-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-アリールから成る群より選択され；

$R^2$ はそれぞれ独立して $R^a$ であり；

Uは=N-又は=C( $R^3$ )-であり；

Vは=N-又は=C( $R^4$ )-であり；

Wは=N-又は=C( $R^5$ )-であり；

Yは=N-又は=C( $R^6$ )-であり；

Zは=N-又は=C( $R^7$ )-であり；

但し、U、V、W、Y、及びZのうち1つ又は2つは=N-であることを条件とし；

30

ここで、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^7$ はそれぞれ独立して $R^b$ であり；

Xは、-N(H)-、-O-、-S-、-S(O)-、及び-S(O<sub>2</sub>)-から成る群より選択され；

$R^a$ 及び $R^b$ はそれぞれ独立してハロゲン、シアノ、-COOR<sup>8</sup>、及び-R<sup>9</sup>-L-R<sup>10</sup>から成る群より選択され；

$R^8$ は水素、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、アリール、及び-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-アリールから成る群より選択され、ここで、アリール基は1以上の $R^{11}$ で置換されていてもよく；

$R^9$ は直接結合、又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキレン、及びアリーレンから成る群より選択される2価のラジカルであり、ここで、アリーレン基は1以上の $R^{11}$ で置換されていてもよく；

40

$R^{10}$ は水素、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロアルキル、トリハロアルキル、及びアリールから成る群より選択され、ここで、アリール基は1以上の $R^{11}$ で置換されていてもよく；

Lは直接結合、-O-、又は-S-であり；

$R^{11}$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、ヘタリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、及び-C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>ヘトシクロアルキルであり；

pは0、1、2、3、又は4である；あるいは  
医薬的に許容可能なその塩、を提供するものである。

50

## 【0022】

態様2：R<sup>1</sup>が水素である、態様1による化合物。

態様3：それぞれのR<sup>2</sup>が水素である、態様1又は2による化合物。

態様4：Xが、-N(H)-、-O-、-S-、-S(O)-、及び-S(O<sub>2</sub>)-から成る群より選択される、態様1～3のいずれか1つの態様による化合物。

## 【0023】

態様5：Xが-O-である、態様1～3のいずれか1つの態様による化合物。

態様6：Xが-S-である、態様1～3のいずれか1つの態様による化合物。

態様7：Xが-N(H)-である、態様1～3のいずれか1つの態様による化合物。

## 【0024】

態様8：Xが-S(O)-である、態様1～3のいずれか1つの態様による化合物。

態様9：Xが-S(O<sub>2</sub>)-である、態様1～3のいずれか1つの態様による化合物。

態様10：Vが=N-である、態様1～9のいずれか1つの態様による化合物。

## 【0025】

態様11：Uが=N-である、態様10による化合物。

態様12：Wが=N-である、態様10による化合物。

態様13：Zが=C(R<sup>7</sup>)-である、態様10～12のいずれか1つの態様による化合物。

## 【0026】

態様14：R<sup>7</sup>が、水素、ハロゲン、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、トリハロメチル、及び-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルから成る群より選択される、態様13による化合物。

態様15：R<sup>7</sup>がハロゲンである、態様14による化合物。

## 【0027】

態様16：R<sup>7</sup>がクロロである、態様14による化合物。

態様17：R<sup>7</sup>がトリフルオロメチルである、態様14による化合物。

態様18：R<sup>7</sup>が水素である、態様14による化合物。

## 【0028】

態様19：R<sup>7</sup>がメチルである、態様14による化合物。

態様20：Yが=C(R<sup>6</sup>)-である、態様10～18のいずれか1つの態様による化合物。

## 【0029】

態様21：R<sup>6</sup>が、水素、ハロゲン、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、トリハロメチル、及び-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルから成る群より選択される、態様20による化合物。

態様22：R<sup>6</sup>がハロゲンである、態様21による化合物。

## 【0030】

態様23：R<sup>6</sup>がクロロである、態様21による化合物。

態様24：R<sup>6</sup>がトリフルオロメチルである、態様21による化合物。

態様25：R<sup>6</sup>が水素である、態様21による化合物。

## 【0031】

態様26：R<sup>6</sup>がメチルである、態様21による化合物。

態様27：R<sup>3</sup>がメチルである、態様26による化合物。

態様28：Wが=C(R<sup>5</sup>)-である、態様10による化合物。

## 【0032】

態様29：R<sup>5</sup>が、ハロゲン、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、トリハロメチル、及び-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルから成る群より選択される、態様28による化合物。

態様30：R<sup>5</sup>がハロゲンである、態様29による化合物。

## 【0033】

態様31：R<sup>5</sup>がクロロである、態様29による化合物。

態様32：R<sup>7</sup>がハロゲンである、態様29による化合物。

態様33：R<sup>7</sup>がクロロである、態様29による化合物。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 4 】

態様 3 4 :  $R^5$  がトリフルオロメチルである、態様 2 9 による化合物。

態様 3 5 :  $R^5$  が水素である、態様 2 9 による化合物。

態様 3 6 :  $R^5$  がメチルである、態様 2 9 による化合物。

## 【 0 0 3 5 】

態様 3 7 :  $U$  が  $=C(R^3)-$  である、態様 1 0 による化合物。

態様 3 8 :  $R^3$  が、水素、ハロゲン、 $-C_1-C_6$  アルキル、トリハロメチル、及び  $-C_3-C_6$  シクロアルキルから成る群より選択される、態様 3 7 による化合物。

## 【 0 0 3 6 】

態様 3 9 :  $R^3$  がハロゲンである、態様 3 8 による化合物。

10

態様 4 0 :  $R^3$  がクロロである、態様 3 8 による化合物。

態様 4 1 :  $R^3$  がトリフルオロメチルである、態様 3 8 による化合物。

## 【 0 0 3 7 】

態様 4 2 :  $R^3$  が水素である、態様 3 8 による化合物。

態様 4 3 :  $Z$  が  $=C(R^7)-$  であり、 $Y$  が  $=C(R^6)-$  であり、 $W$  が  $=C(R^5)-$  であり、そして  $U$  が  $=C(R^3)-$  である、態様 1 0 による化合物。

## 【 0 0 3 8 】

態様 4 4 :  $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$  が、独立して水素、ハロゲン、 $-C_1-C_6$  アルキル、トリハロメチル、及び  $-C_3-C_6$  シクロアルキルから成る群より選択される、態様 4 3 による化合物。

20

## 【 0 0 3 9 】

態様 4 5 :  $R^3$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が水素であり、 $R^7$  が水素、ハロゲン、 $-C_1-C_6$  アルキル、トリハロメチル、及び  $-C_3-C_6$  シクロアルキルから成る群より選択される、態様 4 4 による化合物。

## 【 0 0 4 0 】

態様 4 6 :  $R^7$  がクロロ及びトリフルオロメチルから成る群より選択される、態様 4 4 による化合物。

態様 4 7 :  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び  $R^7$  のうち少なくとも 1 つがハロゲンである、態様 1 による化合物。

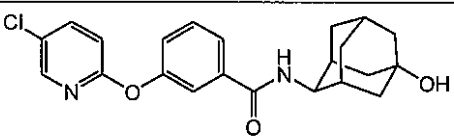
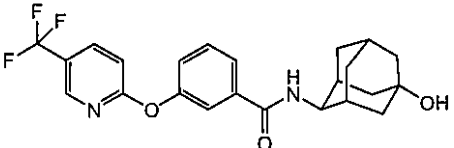
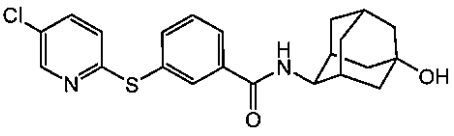
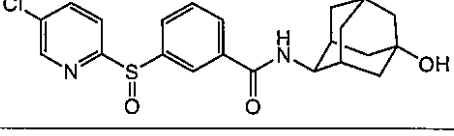
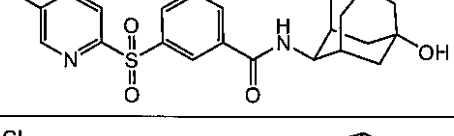
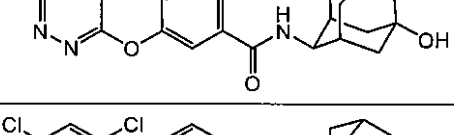
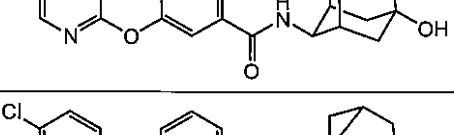
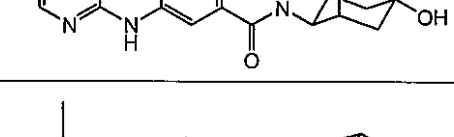
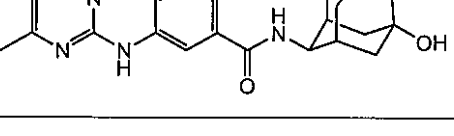
## 【 0 0 4 1 】

30

本発明の式 ( I ) の化合物の例を表 1 及び実施例の欄に示す。以下に具体的に例示する化合物は、Autonom 2000 (バージョン 4.1、SP1、Elsevier MDL) plugin for ISIS Draw を用いた化学構造に基づいて命名した。

## 【 0 0 4 2 】

【表 1】

| 実施例 | 構造  | 名称  |
|-----|---|---|
| 1   |    | 3-(5-クロロピリジン-2-イルオキシ)-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンズアミド       |
| 2   |    | N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-3-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イルオキシ)-ベンズアミド |
| 3   |    | 3-(5-クロロピリジン-2-イルスルファニル)-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンズアミド    |
| 4   |    | 3-(5-クロロピリジン-2-イルスルフィニル)-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンズアミド    |
| 5   |   | 3-(5-クロロピリジン-2-イルスルホニル)-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンズアミド     |
| 6   |  | 3-(6-クロロピリダジン-3-イルオキシ)-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンズアミド      |
| 7   |  | 3-(3,5-ジクロロピリジン-2-イルオキシ)-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンズアミド    |
| 8   |  | 3-(5-クロロピリジン-2-イルアミノ)-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンズアミド       |
| 9   |  | 3-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルアミノ)-N-(5-ヒドロキシアダマンタン-2-イル)-ベンズアミド   |

10

20

30

40

## 【0043】

他に指定がない限り、酸素及び窒素のようなヘテロ原子の空の接続性を有する実施例の構造は、それに結合する水素原子を有するものとする。

本発明の他の態様によれば、ヒドロキシアダマンチルアミン誘導体又はその塩の製造方法が記載される。これらの化合物は、上記態様 1 ~ 47 によるアダマンチルベンズアミド誘導体を含めた化学化合物の合成中間体として有用であり得る。本発明の 1 つの態様では、本発明の方法にしたがって製造されるヒドロキシアダマンチルアミン誘導体は、E-異性体に富んでいる。この E-異性体濃縮は、例えば、少なくとも 60% が E-異性体、典型的には少なくとも 90% が E-異性体、より典型的には少なくとも 95% が E-異性体、そしてしばしば少なくとも 98% が E-異性体であり得る。本発明の 1 つの態様では、

50

この E に富んだ異性体は、E に富んだ 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オールである。

【 0 0 4 4 】

本発明による方法は、E に富んだ 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩の作製方法を含むことができる。当該方法は、アルコール溶媒中の E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オールと Z - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オールとの混合物の懸濁液を攪拌することを含むことができ、懸濁液の温度は 20 以上である。E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール化合物及び Z - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール化合物は、その塩酸塩であり得る。アルコール溶媒は、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなどであり得る。1つの態様では、アルコールはメタノールであり得る。懸濁液の温度は、E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オールが Z - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オールよりもアルコール溶媒への溶解性が低い温度として選択することができる。例えば、懸濁液の温度は、約 60、50 以上、50 以上アルコール溶媒の沸点以下、又は 50 ~ 65 であり得る。他の態様では、アルコール溶媒はメタノールであり得る。懸濁液の温度は約 60 又は 50 以上であり得る。アルコール溶媒中の E - 異性体と Z - 異性体との混合物の懸濁液は、上昇した温度にて、E - 異性体よりも Z - 異性体を選択的に溶解するのに十分な時間攪拌することができる。例えば、この十分な時間は約 15 分 ~ 約 2 時間、典型的には約 30 分であり得る。

10

【 0 0 4 5 】

E に富んだ 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール又はその塩の作製方法は、上昇した温度で十分な時間懸濁液を攪拌後、懸濁液中の固体を分離する工程を更に含むことができる。例えば、固体の分離は、上昇した温度で十分な時間懸濁液を攪拌後、懸濁液から固体をろ過することにより達成することができる。本発明の 1つの態様では、懸濁液を実質的に冷却することなく固体をろ過することができる。「実質的に冷却することなく」という表現は、懸濁液から加熱を取り除いてから固体がろ過されるまでの時間の懸濁液のある程度の冷却を含み得るが、冷却を可能にする意図的な遅延は意図しない。

20

【 0 0 4 6 】

ろ過された固体はアルコール溶媒で洗浄してもよく、アルコール溶媒の温度は 20 以上である。1つの態様では、ろ過された固体を洗浄するために用いるアルコール溶媒の温度は、ろ過したときの懸濁液の温度と類似の、同一の、又はそれより高い温度である。他の態様では、ろ過された固体を洗浄するために用いるアルコール溶媒の温度は 50 以上である。先の態様のいずれかでは、ろ過された固体を洗浄するために用いるアルコール溶媒は、E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール及び Z - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オールを選択的に溶解するために用いるアルコール溶媒と同一であり得る。1つの態様では、ろ過された固体を洗浄するために用いるアルコール溶媒はメタノールである。ろ過された固体は次に乾燥され、E に富んだ 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール、又はその塩を生じ得る。

30

定義

以下の定義は、規定の用語を明確にすることを意図するものであり、限定するものではない。本明細書で用いる特定の用語が具体的に規定されていない場合に、そのような用語は曖昧であるとみなすべきではない。むしろ、用語は通常の意味に用いられている。

40

【 0 0 4 7 】

本明細書において、「アルキル」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素を表し、本明細書に更に記載のように置換されていてもよく、多重置換も認められる。本明細書に用いられる「アルキル」の例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n - ブチル、tert - ブチル、イソペンチル、及び n - ペンチルが挙げられる。

【 0 0 4 8 】

本明細書において、「アルキレン」という用語は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の 2 価の炭化水素ラジカルを表し、本明細書に更に記載のように置換されていてもよく、多重置換も認められる。本明細書に用いられる「アルキレン」の例としては、限

50

定されるものではないが、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、及び *n*-ブチレンが挙げられる。

【0049】

本明細書を通して用いられるように、アルキル基における炭素原子のような原子の数は、例えば「 $C_x - C_y$  アルキル」又は「 $C_x - y$  アルキル」といった表現で表され、これは包括的に  $x \sim y$  個の炭素原子を含有する、本明細書に規定するようなアルキル基を表す。類似の術語が他の用語に適用され、同様の範囲を表す。

【0050】

本明細書において、「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を表す。

本明細書において、「ハロアルキル」という用語は、少なくとも1つのハロゲンで置換された、本明細書に規定するようなアルキル基を表す。本明細書に用いられる分岐鎖又は直鎖の「ハロアルキル」基の例としては、限定されるものではないが、独立して1以上のハロゲン、例えばフルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードで置換されたメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、及び *t*-ブチルが挙げられる。「ハロアルキル」という用語は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2 - CF_3$ 、及び  $-CF_2Cl$  のような基を含むと解釈されるべきである。

10

【0051】

本明細書において、「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」という用語は、 $R^xO$ -基を表し、ここで  $R^x$  はアルキルである。

20

本明細書において、「アルキレンオキシ」という用語は、 $-R^xO$ -基を表し、ここで  $R^x$  はアルキルである。

【0052】

本明細書において、「シクロアルキル」という用語は、置換されていてもよい非芳香族の3～12員環状炭化水素環を表し、1以上の不飽和度を含有していてもよく、本明細書に更に記載のように置換されていてもよく、多重置換も認められる。本明細書に用いられる典型的な「シクロアルキル」基としては、限定されるものではないが、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、及びシクロヘプチル、並びに1以上の不飽和度を含有するが芳香族に達していないシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニルのような環が挙げられる。

30

【0053】

本明細書において、「シクロアルキレン」という用語は、2価の非芳香族3～12員環状炭化水素環を表し、本明細書に更に記載のように置換されていてもよく、多重置換も認められる。典型的な「シクロアルキレン」基としては、限定されるものではないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、及びそれらの置換型が挙げられる。当該用語は、異なる結合点及び1つの共通する結合点を有する2価の環を包含することを意図するものであり、接続原子は「スピロ原子」とも称され得る。

【0054】

本明細書において、「ヘトサイクリック」、「複素環の」、「ヘトサイクル」、「複素環」、「ヘトシクリル」、及び「ヘテロシクリル」という用語は、置換されていてもよい1価の非芳香族単環式又は多環式環系を表し、1以上の不飽和度を含有していてもよく、窒素、酸素、及び硫黄から成る群より選択される1以上のヘテロ原子を有していてもよく、本明細書に更に記載のように酸化を含めて置換されていてもよく、多重置換も認められる。典型的には、環は3～12員環であり、完全に飽和されているか又は1以上の不飽和度を有する。そのような環は、1以上の他の複素環、シクロアルキル環、アリール基（以下に規定するような）、又はヘテロアリール基（以下に規定するような）と融合していてもよい。本明細書に用いられる「複素環」基の例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサソ、1,3-ジオキサソ、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、及びテトラヒドロチオフエンが挙げ

40

50

られる。

【0055】

本明細書において、「アリアル」という用語は、ベンゼン環又は1～3個のベンゼン環に融合したベンゼン環を表し、置換されていてもよく、多重置換も認められる。アリアルの例としては、限定されるものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、1-アントラセニル、ピフェニルなどが挙げられる。

【0056】

本明細書において、「アリーレン」という用語は、2価の芳香族炭素含有環又は多環式融合環系(3環まで)を表し、それぞれの環は3～7個の原子を含有し、本明細書に更に記載のように置換されていてもよく、多重置換も認められる。「アリーレン」の例としては、限定されるものではないが、ベンゼン-1,4-ジイル、ナフタレン-1,8-ジイルが挙げられる。

10

【0057】

本明細書において、「ヘテロアリアル」又は「ヘタリアル」という用語は、単環式5～7員芳香族環、又はそのような芳香族環のうち2つを含む融合2環式芳香族環系を表し、本明細書に更に記載のように置換されていてもよく、多重置換も認められる。これらのヘテロアリアル環は、1以上の窒素、硫黄、及び/又は酸素原子を含有し、N酸化物、硫黄酸化物、及び二酸化物は許容されるヘテロ原子置換である。本明細書に用いられる「ヘテロアリアル」基の例としては、限定されるものではないが、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾジオキサソール、ベンゾチオフエン、インドール、インダゾール、ベンズイミジゾリル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、及びピラゾロピリミジニルが挙げられる。

20

【0058】

本明細書において、「置換された」という用語は、指定された部分の命名された置換基による1以上の水素の置換を表し、特に明記しない限り多重置換も認められる。但し、置換が安定な又は化学的に実行可能な化合物を生ずることを条件とする。安定な化合物又は化学的に実行可能な化合物は、水分又は他の化学的に反応性の条件の非存在下で約-80～約+40の温度に維持しても少なくとも1週間化学構造が実質的に変化しない化合物、又は対象への治療的投与に有用であるまでその完全性を十分長く維持する化合物である。

30

【0059】

本明細書において、「医薬的に許容された担体」、「医薬的に許容された希釈剤」、及び「医薬的に許容された賦形剤」という用語は、製剤の他の成分と適合性である必要があり、その受容者に有害でない担体、希釈剤、又は賦形剤を意味する。

【0060】

本明細書において、本明細書に用いられる「治療的有効量」という用語は、研究者、獣医、医師、患者、又は他の臨床医によって探索されている、組織、系、動物、ヒト、又は対象において生物学的又は医学的応答を発揮する活性化合物又は医薬品の量を意味し、処置される疾患又は病態の症状を軽減又は緩和することを包含する。活性化合物(即ち活性成分)を塩として投与する場合、活性成分の量の基準は、化合物の遊離酸又は遊離塩基の形態である。

40

【0061】

本明細書において、「対象」には、例えばウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、マウス、イヌ、ネコ、霊長類、例えばチンパンジー、ゴリラ、アカゲザル、及びヒトが含まれる。1つの態様では、対象はヒトである。

【0062】

1つの態様では、本発明の化合物は、11 HSD1活性の調節又は阻害が有益な病態、障害、及び疾患の治療、阻止、及び/又は予防に有用な薬剤である。

50

1つの態様では、本発明の化合物は、細胞内グルココルチコイドレベルによって影響される病態、障害、及び疾患の治療、阻止、及び/又は予防に有用な薬剤である。

【0063】

1つの態様では、本発明の化合物は、メタボリック症候群、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧、及び肥満から成る群より選択される病態、障害、又は疾患の治療、阻止、及び/又は予防に有用な薬剤である。

【0064】

1つの態様では、本発明の化合物は、2型糖尿病、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)の治療、阻止、及び/又は予防に有用な薬剤である。

1つの態様では、本発明の化合物は、IGTから2型糖尿病への進行の遅延又は阻止に有用な薬剤である。

10

【0065】

1つの態様では、本発明の化合物は、メタボリック症候群から2型糖尿病への進行の遅延又は阻止に有用な薬剤である。

1つの態様では、本発明の化合物は、グルココルチコイド受容体アゴニスト治療又は療法による悪影響の治療、阻止、及び/又は予防に有用な薬剤である。

【0066】

1つの側面では、本発明は、活性成分として少なくとも1つの本発明による化合物を、1以上の医薬的に許容可能な担体又は賦形剤とともに含む医薬組成物に関するものである。

20

【0067】

1つの側面では、本発明は、経口、経鼻、口腔、経皮、経肺、又は非経口投与のための医薬組成物に関するものである。

1つの側面では、本発明は、2000mg/日未満、1000mg/日未満、500mg/日未満、又は0.5mg~500mg/日の本発明による化合物を含む単位剤形の医薬組成物に関するものである。

【0068】

1つの側面では、本発明は、11HSD1活性の調節又は阻害が有益な病態、障害、及び疾患を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬組成物を調製するための、本発明による化合物の使用に関するものである。

30

【0069】

1つの側面では、本発明は、細胞内グルココルチコイドレベルに影響される病態、障害、及び疾患を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬組成物を調製するための、本発明による化合物の使用に関するものである。

【0070】

本発明の1つの側面では、本発明による化合物は、以下で試験するように、3000nM未満のIC<sub>50</sub>値を有し、本発明の更なる側面では、いくつかの化合物は500nM以下のIC<sub>50</sub>値を有することができ、更なる側面では、いくつかの化合物は300nM以下のIC<sub>50</sub>値を有することができ、更なる側面では、200nM以下である。

【0071】

不斉中心を有する本発明の化合物は、ラセミ化合物、ラセミ混合物として、及び個々のエナンチオマー又はジアステレオ異性体として生ずることができ、全ての異性体はそれらの混合物とともに本発明に包含される。

40

【0072】

シス・トランス及び/又はE/Z異性を有する本発明の化合物は、異性体又は異性体の混合物として生ずることができる。

本発明は、本発明の化合物の医薬的に許容可能な塩も包含する。そのような塩には、医薬的に許容可能な酸付加塩、医薬的に許容可能な塩基付加塩、医薬的に許容可能な金属塩、アンモニウム塩、及びアルキル化アンモニウム塩が含まれる。酸付加塩には、無機酸及び有機酸の塩が含まれる。好適な無機酸の代表例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水

50

素酸、リン酸、硫酸、硝酸などが挙げられる。好適な有機酸の代表例としては、蟻酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、桂皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、ヒドロキシナフトエ酸、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩などが挙げられる。医薬的に許容可能な無機酸又は有機酸付加塩の更なる例としては、非特許文献2に記載の医薬的に許容可能な塩が挙げられる。金属塩の例としては、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、バリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、カルシウム塩などが挙げられる。アミン及び有機アミンの例としては、アンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、プロピル-アミン、ブチルアミン、テトラメチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、エチレンジアミン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、N-ベンジルフェニル-エチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、グアニジンなどが挙げられる。陽イオン性アミノ酸の例としては、リジン、アルギニン、ヒスチジンなどが挙げられる。

10

20

#### 【0073】

医薬的に許容可能な塩は、本発明の化合物を、水酸化ナトリウム、ナトリウム メトキシド、水素化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなどのような塩基と、エーテル、THF、メタノール、tert-ブタノール、ジオキサソラン、イソプロパノール、エタノールなどのような溶媒中で反応させることにより調製することができる。溶媒の混合物を用いてもよい。リジン、アルギニン、ジエタノール-アミン、コリン、グアニジン、及びそれらの誘導体などのような有機塩基を用いてもよい。あるいは、適応可能であれば酸付加塩は、酢酸エチル、エーテル、アルコール、アセトン、THF、ジオキサソランなどのような溶媒中で、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、サリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、コハク酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、酒石酸などの酸を用いて処理することにより調製される。溶媒の混合物を用いてもよい。

30

#### 【0074】

本発明による化合物は、細胞内活性グルココルチコイドレベルを変化させ、より具体的には低下させ、したがって、そのような調節又は低下が有益な障害及び疾患の治療、阻止、及び/又は予防に有用である。

#### 【0075】

したがって、本発明の化合物は、メタボリック症候群、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧、肥満、2型糖尿病、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)、成人潜在性自己免疫性糖尿病(LADA)、1型糖尿病、心血管疾患を含めた糖尿病性後期合併症、心血管障害、脂質代謝障害、神経変性障害及び精神障害、緑内障を含めた眼圧調節異常、免疫障害、不適切な免疫応答、筋骨格障害、胃腸障害、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、育毛低下、又は細胞内グルココルチコイドレベルに影響される他の疾患、障害、又は病態、内因性又は外因性活性グルココルチコイドの血中レベル増加の悪影響、及びそれらの組み合わせ、内因性活性グルココルチコイドの血漿レベル増加の悪影響、クッシング病、クッシング症候群、自己免疫疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、炎症性疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、炎症性要素を伴う疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、がん化学療法の一部としてのグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、外科手術による外傷/術後外傷若しくは他の外傷に対するグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響、臓器移植若

40

50

しくは組織移植に関連したグルココルチコイド受容体アゴニスト療法の悪影響、又はグルココルチコイド受容体アゴニストが臨床的に有益な効果を提供する他の疾患、障害、又は病態におけるグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響の治療、阻止、及び/又は予防に適用可能であり得る。また、本発明の化合物は、H A A R T（高活性抗レトロウイルス）治療患者における内臓脂肪蓄積及びインスリン抵抗性の治療に適用可能であり得る。更に、本発明の化合物は、水頭症の治療、及び脳室内の体液の増量に関連した障害の治療又は阻止に適用可能であり得る。

【 0 0 7 6 】

より具体的には、本発明の化合物は、メタボリック症候群、2型糖尿病、肥満の結果としての糖尿病、インスリン抵抗性、高血糖、食事高血糖、高インスリン血糖、不適切な低インスリン分泌、耐糖能異常（I G T）、空腹時血糖異常（I F G）、肝グルコース産生増加、1型糖尿病、L A D A、小児糖尿病、脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、高脂血症、高トリグリセリド血症、高リポタンパク血症、高コレステロール血症、H D Lコレステロール低下、L D L / H D L比障害、他の脂質代謝障害、肥満、内臓型肥満、糖尿病の結果としての肥満、食物摂取量増加、高血圧、糖尿病性後期合併症、微量アルブミン尿/マクロアルブミン尿、腎症、網膜症、ニューロパシー、糖尿病性潰瘍、心血管疾患、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、冠動脈疾患、心臓肥大、心筋虚血、心不全、鬱血性心不全、脳卒中、心筋梗塞、不整脈、血流減少、勃起障害（男性又は女性）、ミオパシー、筋肉組織の減少、筋肉疲労、筋肉の異化、骨粗鬆症、線形成長低下、神経変性障害及び精神障害、アルツハイマー病、神経細胞死、認知機能障害、鬱病、不安神経症、摂食障害、食欲調節、片頭痛、てんかん、化学物質中毒、眼圧障害、緑内障、多嚢胞性卵巣症候群（P C O S）、不適切な免疫応答、不適切なTヘルパー1/Tヘルパー2分極、細菌感染、マイコプラズマ感染、真菌感染、ウイルス感染、寄生虫繁殖、予防接種に対する準最適応答、免疫機能障害、部分的又は完全な脱毛症；又は細胞内グルココルチコイドレベルに影響される他の疾患、障害、若しくは病態、及びそれらの組み合わせ；喘息及びアトピー性皮膚炎のようなアレルギー-炎症性疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；呼吸器系障害、例えば喘息、嚢胞性線維症、気腫、気管支炎、過敏症、肺炎、好酸球性肺炎、肺線維症のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；クローン病及び潰瘍性大腸炎のような炎症性腸疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；免疫系、結合組織、及び関節の障害、例えば反応性関節炎、関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、ウェゲナー肉芽腫症、側頭動脈炎、全身性硬化症、血管炎、サルコイドーシス、皮膚筋炎-多発性筋炎、尋常性天疱瘡のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；甲状腺機能亢進症、低アルドステロン症、下垂体機能低下症のような内分泌疾患のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；血液疾患、例えば溶血性貧血、血小板減少症、発作性夜間ヘモグロビン尿症のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；脊髄疾患、脊髄の腫瘍性圧迫、脳腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、ホジキン病、化学療法によって誘発される悪心のようながんのグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；筋肉及び神経筋接合部における疾患、例えば重症筋無力症及び遺伝性ミオパシー（例えばデュシェンヌ型筋ジストロフィー）のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；外科手術及び移植に関連した例えば外傷、術後ストレス、外科手術ストレス、腎移植、肝移植、肺移植、膵島移植、血液幹細胞移植、骨髄移植、心臓移植、副腎移植、気管移植、腸移植、角膜移植、皮膚移植、角膜形成術、レンズ挿入術のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；並びにグルココルチコイド受容体アゴニストを用いた免疫抑制が有効な他の手順；脳膿瘍、悪心/嘔吐、感染、高カルシウム血症、副腎皮質過形成、自己免疫性肝炎、脊髄疾患、嚢状動脈瘤のグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響；又はグルココルチコイド受容体アゴニストが臨床的に有益な効果を提供する他の疾患、障害、及び病態におけるグルココルチコイド受容体アゴニスト治療の悪影響の治療、阻止、及び/又は予防に適用することができる。

【 0 0 7 7 】

10

20

30

40

50

したがって、本発明の更なる側面は、医薬組成物として使用するための本発明による化合物に関するものである。

また、本発明は、少なくとも1つの本発明による化合物を活性成分として、1種以上の医薬的に許容可能な担体又は希釈剤とともに含む医薬組成物に関するものである。

【0078】

医薬組成物は、約0.05mg/日～約2000mg/日、又は約1mg/日～約500mg/日の本発明による化合物を含む単位剤形であり得る。

他の態様では、対象は、本発明による化合物で少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも4週間、少なくとも2ヶ月、又は少なくとも4ヶ月治療されることができる。

【0079】

更に他の態様では、医薬組成物は、経口、経鼻、経皮、経肺、又は非経口投与用である。

更に、本発明は、11 HSD1活性の調節又は阻害が有益な障害又は疾患を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬組成物の調製のための、本発明による化合物の使用に関するものである。

【0080】

また、本発明は、11 HSD1活性の調節又は阻害が有益な障害及び疾患を治療、阻止、及び/又は予防するための方法に関するものであり、それを必要とする対象へ有効量の本発明による化合物を投与することを含む。

【0081】

本発明の1つの態様では、本発明の化合物は、上記のような、細胞内グルコシルコイドレベルに影響される疾患及び病態を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬の調製に用いられる。

【0082】

このように、本発明の1つの態様では、本発明の化合物は、上記病態及び疾患のような、細胞内活性グルコシルコイドレベルの低下が望ましい病態及び障害を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬の調製に用いられる。

【0083】

本発明の更に他の態様では、本発明の化合物は、インスリン抵抗性、脂質異常症、高血圧、及び肥満を含めたメタボリック症候群を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬の調製に用いられる。

【0084】

本発明の更に他の態様では、本発明の化合物は、2型糖尿病、耐糖能異常(IGT)、空腹時血糖異常(IFG)を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬の調製に用いられる。

【0085】

本発明の更に他の態様では、本発明の化合物は、IGTから2型糖尿病への進行を遅延又は阻止するための医薬組成物の調製に用いられる。

本発明の更に他の態様では、本発明の化合物は、メタボリック症候群から2型糖尿病への進行を遅延又は阻止するための医薬組成物の調製に用いられる。

【0086】

本発明の更に他の態様では、本発明の化合物は、心血管疾患、動脈硬化、アテローム性動脈硬化を含めた糖尿病性後期合併症を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬組成物の調製に用いられる。

【0087】

本発明の更なる態様では、本発明の化合物は、神経変性障害及び精神障害を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬組成物の調製に用いられる。

本発明の更なる態様では、本発明の化合物は、グルコシルコイド受容体アゴニスト治療又は療法の悪影響を治療、阻止、及び/又は予防するための医薬組成物の調製に用いられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 8 】

本発明の他の態様では、投与経路は、本発明による化合物を適切な又は所望の作用部位へ有効に輸送する、経口、経鼻、口腔、経皮、経肺、又は非経口のような経路であり得る。

## 【 0 0 8 9 】

本発明の更なる側面では、本発明の化合物は、1種以上の更なる活性物質と好適な比で組み合わせて投与される。そのような更なる活性物質は、例えば抗肥満薬、抗糖尿病薬、脂質代謝改善剤、降圧薬、グルココルチコイド受容体アゴニスト、糖尿病から生ずるか又はそれに伴う合併症を治療及び/又は阻止するための薬剤、並びに肥満から生ずるか又はそれに伴う合併症及び障害を治療及び/又は阻止するための薬剤から選択することができる。

10

## 【 0 0 9 0 】

このように、本発明の更なる側面では、本発明の化合物は、1種以上の抗肥満薬又は食欲調節薬と組み合わせて投与することができる。

そのような薬剤は、CART（コカイン・アンフェタミン調節転写産物）アゴニスト、NPY（神経ペプチドY）アンタゴニスト、MC4（メラノコルチン4）アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF（腫瘍壊死因子）アゴニスト、CRF（コルチコトロピン放出因子）アゴニスト、CRF BP（コルチコトロピン放出因子結合タンパク質）アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、 $\alpha$ 3アゴニスト、MSH（メラニン細胞刺激ホルモン）アゴニスト、MCH（メラニン濃縮ホルモン）アンタゴニスト、CCK（コレシストキニン）アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤、混合セロトニン及びノルアドレナリン化合物、5HT（セロトニン）アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長ホルモン放出化合物、TRH（チロトロピン放出ホルモン）アゴニスト、UCP2又は3（脱共役タンパク質2又は3）モジュレーター、レプチンアゴニスト、DAアゴニスト（プロモクリプチン、ドブレキシ）、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPAR（ペルオキシソーム増殖剤-活性化受容体）モジュレーター、RXR（レチノイドX受容体）モジュレーター、TR $\alpha$ アゴニスト、AGRP（アグーチ関連タンパク質）阻害剤、H3ヒスタミンアンタゴニスト、オピオイドアンタゴニスト（ナルトレキソンなど）、エキセンディン-4、GLP-1、及び毛様体神経栄養因子から成る群より選択することができる。

20

30

## 【 0 0 9 1 】

本発明の1つの態様では、抗肥満薬は、レプチン；デキサメフェタミン又はアンフェタミン；フェンフルラミン又はデクスフェンフルラミン；シブトラミン；オルリスタット；マジンドール又はフェンテルミンである。

## 【 0 0 9 2 】

好適な抗糖尿病薬には、インスリン；全て本明細書に援用される、特許文献9（ノボノルディスク社）に開示のもの、例えばN<sup>B 2 9</sup>-テトラデカノイル デス（B30）ヒトインスリン、特許文献10及び特許文献11（ノボノルディスク社）に開示のもの、例えばAsp<sup>B 2 8</sup>ヒトインスリン、特許文献12（イーライリリー）に開示のもの、例えばLys<sup>B 2 8</sup>Pro<sup>B 2 9</sup>ヒトインスリン、特許文献13（アベンティス）に開示のもの、例えばランタスのようなインスリン類似体及び誘導体；GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）；及び本明細書に援用される特許文献14（ノボノルディスク社）に開示のもののようなGLP-1誘導体；並びに経口的に活性な血糖降下薬が含まれる。

40

## 【 0 0 9 3 】

経口的に活性な血糖降下薬は、スルホニル尿素、ピグアニド、メグリチニド、グルコシダーゼ阻害剤、本明細書に援用される、特許文献15（ノボノルディスク社及びアグーロンファーマシューティカルズ社）に開示のもののようなグルカゴンアンタゴニスト、GLP-1アゴニスト、特許文献16及び特許文献17（ノボノルディスク社）に開示のもののようなカリウムチャンネル開口薬、DPP-IV（ジペプチジルペプチダーゼIV）阻害剤、グルコース新生及び/又はグリコーゲン分解の刺激に關与する肝酵素の阻害剤、グル

50

コース取り込みモジュレーター、抗脂質異常症薬及び抗高脂血症のような脂質代謝改善化合物、例えば P P A R モジュレーター、P P A R モジュレーター、コレステロール吸収阻害剤、H S L (ホルモン感受性リパーゼ) 阻害剤、及び H M G C o A 阻害剤 (スタチン)、ニコチン酸、フィブレート、陰イオン交換体、食物摂取を低下させる化合物、胆汁酸樹脂、R X R アゴニスト、及び細胞の A T P 依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤を含むことができる。

【0094】

1つの態様では、本発明の化合物は、インスリン、又は N<sup>B 2 9</sup>-テトラデカノイルデス (B 3 0) ヒトインスリン、A s p<sup>B 2 8</sup> ヒトインスリン、L y s<sup>B 2 8</sup> P r o<sup>B 2 9</sup> ヒトインスリン、ランタス (登録商標)、又はこれら 1 種以上を含む混合剤のようなインスリン類似体若しくは誘導体と組み合わせて投与される。

10

【0095】

更なる態様では、本発明の化合物は、スルホニル尿素、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、又はグリクラジドと組み合わせて投与される。

他の態様では、本発明の化合物は、ピグアニド、例えばメトホルミンと組み合わせて投与される。

【0096】

更に他の態様では、本発明の化合物は、メグリチニド、例えばレパグリニド又はセナグリニドと組み合わせて投与される。

更に他の態様では、本発明の化合物は、チアゾリジンジオン、例えばトログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン；又は 5 - [ [ 4 - [ 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - キナゾリニル ] - メトキシ ] フェニル - メチル ] チアゾリジン - 2 , 4 - ジオン若しくは医薬的に許容可能なその塩、例えばカリウム塩のような特許文献 1 8 に開示の化合物と組み合わせて投与される。

20

【0097】

更に他の態様では、本発明の化合物は、( - ) 3 - [ 4 - [ 2 - フェノキサジン - 1 0 - イル ) エトキシ ] フェニル ] - 2 - エトキシプロパン酸又は医薬的に許容可能なその塩、例えばアルギニン塩のような特許文献 1 9 に開示のインスリン増感剤と組み合わせて投与することができる。

【0098】

更なる態様では、本発明の化合物は、- グルコシダーゼ阻害剤、例えばミグリトール又はアカルボースと組み合わせて投与される。

30

他の態様では、本発明の化合物は、細胞の A T P 依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリクラジド、又はレパグリニドと組み合わせて投与される。

【0099】

更に、本発明の化合物は、ナテグリニドと組み合わせて投与することができる。

更に他の態様では、本発明の化合物は、抗脂質異常症薬又は抗高脂血症、例えばコレステラミン、コレスチポール、クロフィブレート、ゲンフィプロジル、フェノフィブレート、ベザフィブレート、テサグリタザール、E M L - 4 1 5 6、L Y - 8 1 8、M K - 7 6 7、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、アシピモックス、プロブコール、エゼチミブ、又はデキストロチロキシチンと組み合わせて投与される。

40

【0100】

更なる態様では、本発明の化合物は、1 種以上の上記化合物と組み合わせて、例えばスルホニル尿素とメトホルミン、スルホニル尿素とアカルボース、レパグリニドとメトホルミン、インスリンとスルホニル尿素、インスリンとメトホルミン、インスリン、インスリンとロバスタチンなどと組み合わせて投与される。

【0101】

更に、本発明の化合物は、1 種以上の降圧薬と組み合わせて投与することができる。降

50

圧薬の例は、  
 1 - ブロッカー、例えばアルプレノロール、アテノロール、チモロール、ピ  
 ンドロール、プロプラノロール、メトプロロール、ピソプロロールフマル酸塩、エスモロ  
 ール、アセブテロール、メトプロロール、アセプトロール、ベタキソロール、セリプロロ  
 ール、ネビボロール、テルタトロール、オクスプレノロール、アムソラルル、カルベジロ  
 ール、ラベタロール；  
 2 - 受容体ブロッカー、例えばS - アテノロール、OPC - 10  
 85；ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤、例えばキナプリル、リシノプリル、  
 エナラプリル、カプトプリル、ベナゼプリル、ペリンドプリル、トランドラプリル、ホシ  
 ノプリル、ラミプリル、シラザプリル、デラプリル、イミダプリル、モエキシプリル、ス  
 ピラプリル、テモカプリル、ゾフェノプリル、S - 5590、ファシドトリル、ヘキスト  
 ・マリオン・ルセル：100240（特許文献20）、オマパトリラト、ゲモパトリラト  
 、及びGW - 660511；カルシウムチャンネルブロッカー、例えばニフェジピン、フェ  
 ロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼム、アムロジピン、ニ  
 トレンジピン、ベラパミル、ラシジピン、レルカニジピン、アラニジピン、シルニジピン  
 、クレビジピン、アゼルニジピン、バルニジピン、エフォノジピン、イアシジピン、イエ  
 ミルジピン、イエルカニジピン、マニジピン、ニルバジピン、プラニジピン、フルニジピ  
 ン；  
 3 - ブロッカー、例えばドクサソシン、ウラピジル、プラゾシン、テラゾシン、プナ  
 ゾシン、及びOPC - 28326；利尿薬、例えばチアジド/スルホンアミド（例えばベ  
 ンドロフルメタジド、クロロサリドン、ヒドロクロロチアジド、及びクロパミド）；ルー  
 プ利尿薬（例えばブメタニド、フロセミド、及びトラセミド）；及びカリウム保持性利尿  
 薬（例えばアミロリド、スピロノラクトン）；エンドセリンET - Aアンタゴニスト、例  
 えばABT - 546、アムプリセタン、アトラセンタン、SB - 234551、C1 - 1  
 034、S - 0139、及びYM - 598；エンドセリンアンタゴニスト、例えばボセン  
 タン及びJ - 104133；レニン阻害剤、例えばアリスキレン；バソプレシンV1アン  
 タゴニスト、例えばOPC - 21268；バソプレシンV2アンタゴニスト、例えばトル  
 バプタン、SR - 121463、及びOPC - 31260；B型ナトリウム利尿ペプチド  
 アゴニスト、例えばネシリチド；アンジオテンシンIIアンタゴニスト、例えばイルベサ  
 ルタン、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、エ  
 プロサルタン、カンデサルタン、CL - 329167、エプロサルタン、イオサルタン、  
 オルメサルタン、プラトサルタン、TA - 606、及びYM - 358；5 - HT2アゴニ  
 スト、例えばフェノルドパム及びケタンセリン；アデノシンA1アンタゴニスト、例  
 えばナフトピジル、N - 0861、及びFK - 352；トロネボキサンA2アンタゴニスト、  
 例  
 えばKT2 - 962；エンドペプチダーゼ阻害剤、例えばエカドトリル；一酸化窒素ア  
 ゴニスト、例えばLP - 805；ドーパミンD1アンタゴニスト、例えばMYD - 37；  
 ドーパミンD2アゴニスト、例えばノロミロール；n - 3脂肪酸、例えばオマコール；プ  
 ロスタサイクリンアゴニスト、例えばトレプロスチニル、ベラプロスト；PGE1アゴニ  
 スト、例えばエクラプロスト；Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPアーゼモジュレーター、例えばPS  
 T - 2238；カリウムチャンネル活性剤、例えばKR - 30450；ワクチン例えばPM  
 D - 3117；インダパミド、CGRP - ユニジーン、グアニル酸シクラーゼ刺激薬、ヒ  
 ドララジン、メチルドーパ、ドカルパミン、モキソニジン、CoAプロベル、モンドバイ  
 オテック - 811である。

10

20

30

40

#### 【0102】

非特許文献1を更に参照することができる。

更に、本発明の化合物は、1種以上のグルココルチコイド受容体アゴニストと組み合わ  
 せて投与することができる。そのようなグルココルチコイド受容体アゴニストの例は、ベ  
 タメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロ  
 ン、プレドニゾン、ベクロメタゾン、ブチキシコート、クロベタゾール、フルニソリド、  
 フルカチゾン（及び類似体）、モメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノ  
 ロンヘキサアセトニド、GW - 685698、NXC - 1015、NXC - 1020、N  
 XC - 1021、NS - 126、P - 4112、P - 4114、RU - 24858、及び  
 T - 25系である。

50

## 医薬組成物

本発明の化合物は、単回用量又は複数回用量にて、単独で投与しても、医薬的に許容可能な担体又は賦形剤と組み合わせて投与してもよい。本発明による医薬組成物は、医薬的に許容可能な担体又は希釈剤、並びに他の公知のアジュバント及び賦形剤とともに、非特許文献1に開示のような慣用技術にしたがい製剤化することができる。

### 【0103】

医薬組成物は、経口、直腸、経鼻、経肺、局部（口腔及び舌下を含む）、経皮、嚢内、腸腔内、腔内、及び非経口（皮下、筋肉内、髄腔内、静脈内、及び皮内を含む）経路のような好適な経路による投与のために具体的に製剤化することができる。好ましい経路は、処置すべき対象の一般的状態及び年齢、処置すべき病態の性質、並びに選択した活性成分に依存することが理解されるであろう。

10

### 【0104】

経口投与用医薬組成物には、硬又は軟カプセル、錠剤、トローチ、ドラジェ、丸薬、ロゼンジ、粉末、及び顆粒のような固体剤形が含まれる。必要に応じてそれらは腸溶コーティングのようなコーティングとともに調製することができ、又はそれらは、当該技術分野において周知の方法にしたがい、徐放性又は持続放出のような活性成分の制御放出を提供するように製剤化することができる。

### 【0105】

経口投与用液体剤形には、溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が含まれる。

20

非経口投与用医薬組成物には、滅菌水性及び非水性注射液、分散液、懸濁液、又はエマルジョン、並びに滅菌注射液又は分散液で使用前に再構成される滅菌粉末が含まれる。デポ注射用製剤も本発明の範囲内であることが意図される。

### 【0106】

他の好適な投与形態には、坐剤、スプレー、軟膏、クリーム、ジェル、吸入剤、皮膚パッチ、インプラントなどが含まれる。

典型的な経口用量は、1日あたり100mg/kg体重未満、又は1日あたり約0.01~約50mg/kg体重、又は1日あたり約0.05~約10mg/kg体重であり、1~3用量のような1以上の用量で投与される。正確な用量は、投与頻度及び投与様式、処置される対象の性別、年齢、体重、及び一般的状態、処置される病態の性質及び重篤度、並びに処置すべき合併症、並びに当業者に明らかな他の要因に依存するであろう。

30

### 【0107】

製剤は、当業者に公知の方法により、簡便には単位剤形で提供することができる。1日あたり1~3回のような1日1回以上の経口投与用の典型的な単位剤形は、2000mg未満、例えば0.1~1000mg、0.5mg~500mg、1mg~200mg、例えば100mgを含有することができる。

### 【0108】

静脈内、髄腔内、筋肉内、及び類似の投与のような非経口経路の場合、典型的には、用量は、経口投与に採用される用量の約半分のオーダーである。

本発明の化合物は、遊離物質として又は医薬的に許容可能なその塩として利用することができる。例は、遊離塩基の有用性を有する化合物の酸付加塩、及び遊離酸の有用性を有する化合物の塩基付加塩である。「医薬的に許容可能な塩」という用語は、本発明による使用のための化合物の塩を表し、遊離塩基を好適な有機若しくは無機の酸と反応させることにより、又は酸を好適な有機若しくは無機の塩基と反応させることにより通常調製される。本発明による使用のための化合物が遊離塩基を含有する場合、そのような塩は、化合物の溶液又は懸濁液を医薬的に許容可能な酸の化学的等価物で処理することにより、慣用の方法で調製される。本発明による使用のための化合物が遊離酸を含有する場合、そのような塩は、化合物の溶液又は懸濁液を医薬的に許容可能な塩基の化学的等価物で処理することにより、慣用の方法で調製される。ヒドロキシ基を有する化合物の生理学的に許容可能な塩には、当該化合物の陰イオンがナトリウムイオン又はアンモニウムイオンのような

40

50

好適な陽イオンとの組み合わせで含まれる。医薬的に許容可能でない他の塩は、本発明による使用のための化合物の調製に有用であり得、これらは本発明の更なる側面を形成する。

【0109】

非経口投与には、本発明の化合物の、滅菌水溶液、水性プロピレングリコール又はゴマ油若しくはピーナツ油中の溶液を採用することができる。そのような水溶液は必要ならば好適に緩衝化され、液性希釈剤は十分な生理食塩水又はグルコースで最初に等張にする必要がある。水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下、及び腸腔内投与に特に好適である。採用される滅菌水性媒体は全て当業者に公知の標準技術により容易に利用可能である。

【0110】

好適な医薬担体には、不活性固体希釈剤又は充填剤、滅菌水溶液及び各種有機溶媒が含まれる。好適な担体の例は、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化ヒマシ油、ピーナツ油、オリーブ油、シロップ、リン脂質、ゼラチン、ラクトース、白土、ショ糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、アガー、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、又はセルロースの低級アルキルエーテル、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリド、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンである。同様に、担体又は希釈剤は、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルのような当該技術分野において公知の徐放性物質を、単独で又はワックスと混合して含むことができる。製剤は、潤滑剤、乳化剤及び懸濁化剤、保存剤、甘味料、又は着色料を含むこともできる。

【0111】

本発明の化合物と医薬的に許容可能な担体とを組み合わせ形成される医薬組成物は、開示の投与経路に好適な各種剤形で投与することができる。製剤は、薬学の分野において公知の方法により、単位剤形で簡便に提供することができる。

【0112】

経口投与に好適な本発明の製剤は、それぞれ所定量の活性成分を含有し、好適な賦形剤を含むことができるカプセル又は錠剤のような不連続単位として提供することができる。これらの製剤は、粉末若しくは顆粒の形態で、水性液若しくは非水性液中の溶液若しくは懸濁液で、又は水中油型若しくは油中水型液体エマルジョンであり得る。

【0113】

経口用途が意図される組成物は、公知の方法にしたがい調製することができ、そのような組成物は、甘味料、着色料、着色料、及び保存剤から成る群より選択される1種以上の薬剤を含有して医薬的に滑らかで口当たりが良い調製品を提供することができる。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の医薬的に許容可能な賦形剤との混合で活性成分を含有することができる。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えばコーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えばスターチ、ゼラチン、又はアカシア；並びに潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクであり得る。錠剤はコーティングしなくても、又は公知技術によりコーティングして消化管における崩壊及び吸収を遅延させ、それにより持続作用を長期間提供してもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を採用することができる。それらは、特許文献21～23に記載の技術によりコーティングされて、制御放出のための浸透性治療用錠剤を形成することもできる。

【0114】

経口用途製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、若しくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水若しくは油性媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィン、若しくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

【0115】

10

20

30

40

50

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤との混合で活性化合物を含有することができる。そのような賦形剤は、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ-プロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴムである；分散剤又は湿潤剤は、レシチンのような天然ホスファチド、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと脂肪酸由来部分エステルとの縮合物、及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールのようなヘキシトール、又はエチレンオキシドと脂肪酸由来部分エステルとの縮合物、及びヘキシトール無水物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性懸濁液は、1種以上の着色料、1種以上の着香料、及びショ糖又はサッカリンのような1種以上の甘味料を含有してもよい。

10

**【0116】**

油性懸濁液は、活性成分を、植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、若しくはココナツ油中に、又は流動パラフィンのようなミネラルオイル中に懸濁させることにより製剤化することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜ろう、固形パラフィン、又はセチルアルコールを含有することができる。上記のもののような甘味料、及び着香料を添加して、口当たりがよい経口調整品を提供することもできる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加により保存することができる。

**【0117】**

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散可能粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤、及び1種以上の保存剤との混合で活性化合物を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、既に記載のものに例示される。更なる賦形剤、例えば甘味料、着香料、及び着色料が存在してもよい。

20

**【0118】**

本発明による使用のための化合物を含む医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態でもよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油若しくはラッカセイ油、又はミネラルオイル、例えば流動パラフィン、あるいはそれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然ゴム、例えばアカシアゴム又はトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えばダイズ、レシチン、脂肪酸由来のエステル又は部分エステル、及びヘキシトール無水物、例えばモノオレイン酸ソルビタン、及び部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。エマルジョンは、甘味料及び着香料を含有することもできる。

30

**【0119】**

シロップ及びエリキシル剤は、甘味料、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、又はショ糖と製剤化することができる。そのような製剤は、粘滑剤、保存剤、並びに着香料及び着色料を含有することもできる。医薬組成物は、滅菌注射用水性又は油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、公知の方法にしたがい、上記の好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて製剤化することができる。滅菌注射用調製品は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液のような、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射液又は懸濁液でもよい。許容可能なビヒクル及び溶媒の中で採用し得るのは、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液である。更に、滅菌固定油が溶媒又は懸濁媒体として簡便に使用される。この目的に関し、合成モノグリセリド又はジグリセリドを用いた、いかなるブランドの固定油を採用してもよい。更に、オレイン酸のような脂肪酸は、注射物質の調製において用途がある。

40

**【0120】**

組成物は、本発明の化合物を直腸投与するための坐剤の形態でもあり得る。これらの組成物は、通常温度では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸で融解して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と、薬物とを混合することにより調製することができる。そのような材料には、例えばココアバター及びポリエチレングリコールが含まれる

50

。

## 【0121】

局部用途には、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液、又は懸濁液などが意図される。この適用目的に関し、局部適用にはマウスウォッシュ及び口内洗浄液が含まれるであろう。

## 【0122】

したがって、更なる態様では、本発明による使用のための化合物、又は医薬的に許容可能なその塩、及び1種以上の医薬的に許容可能な担体、賦形剤、又は希釈剤を含む医薬組成物が提供される。

## 【0123】

経口投与に固体担体を用いる場合、調製品は、粉末又はペレットの形態で硬ゼラチンカプセルに入れて錠剤化することができ、又はトローチ又はロゼンジの形態であり得る。固体担体の量は変更することができるが、通常25mg~1gである。液体担体を用いる場合、調製品は、シロップ、エマルジョン、軟ゼラチンカプセル、又は水性若しくは非水性液性懸濁液若しくは溶液のような滅菌注射液の形態であり得る。

## 【0124】

本発明の化合物は、それを必要とする哺乳動物、特にヒトである患者へ投与することができる。そのような哺乳動物には、動物も、家畜、例えば家で飼うペット、及び野生動物のような非家畜も含まれる。

## 【0125】

先の記載に開示される特徴は、個別でもそれらのいかなる組み合わせでも、その多様な型において本発明を理解するための材料であり得る。

全ての可能なその変形における上記要素の組み合わせは、本明細書に他に指定のない限り又は文脈と明らかに矛盾しない限り、本発明に包含される。

## 【0126】

「a」及び「an」及び「the」という用語、及び本発明の説明に関連して用いられる類似の指示対象は、本明細書に他に指定のない限り又は文脈と明らかに矛盾しない限り、単数形及び複数形をカバーすると解釈されるべきである。

## 【0127】

本明細書に記載の全ての方法は、本明細書に他に指定がない限り、又は特に文脈と明らかに矛盾しない限り、好適な順序で実施することができる。

以下の代表的な実施例にて本発明を更に説明するが、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。式(I)の化合物は以下の実施例にしたがって調製することができる。これらの実施例では、当該技術分野において通常の技術を有する者にとってそれら自体公知であるが詳細に言及されてはいない変異体を利用することも可能である。

## 【実施例】

## 【0128】

実施例

LC-MSデータは、並列MUX<sup>T</sup>Mシステム上での濃度勾配溶出により、Mux-U V 2488マルチチャンネルUV-Vis検出器(215及び254nmにて記録)及びLeap Technologies HTS PAL自動サンプラーを装備した4つのWaters 1525 2元HPLCポンプを作動させ、Waters Xterra MS C18 4.6x50mmカラムを用いて得た。3分間の勾配は、25%のB(97.5%アセトニトリル、2.5%水、0.05%TFA)及び75%のA(97.5%水、2.5%アセトニトリル、0.05%TFA)から、100%のBまで行った。このシステムは、エレクトロスプレーイオン化を用いるWaters Micromass ZQ質量分析計に適合している。全てのMSデータは、特に断りのない限り陽イオンモードで得た。<sup>1</sup>H-NMRデータはVarian 400MHz分光計で得た。

## 【0129】

実施例で使用され得る略語は以下の通りである：

10

20

30

40

50

B I N A P = 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル

D M F = N, N - ジメチルホルムアミド

E L I S A = 酵素免疫測定法

g = グラム

h = 時間

H B T U = O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート

M = モル濃度

m / z = 質量対電荷比

m g = ミリグラム

m i n = 分

m L = ミリリットル

μ L = マイクロリットル

m M = ミリモル濃度

m m o l = ミリモル

m o l = モル

M S = 質量分析法

N = 規定

N a O H = 水酸化ナトリウム

N M R = 核磁気共鳴分光法

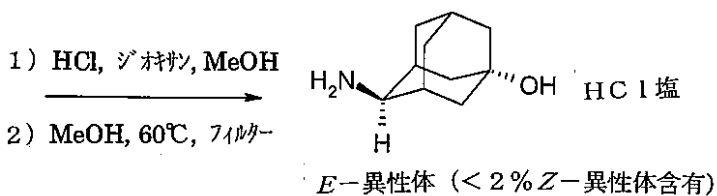
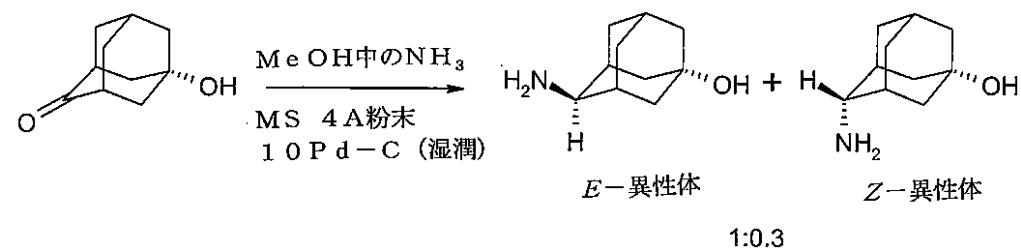
r t = 室温

T H F = テトラヒドロフラン

【 0 1 3 0 】

【 化 3 】

調製A: E-に富んだ4-アミノ-アダマンタン-1-オール



【 0 1 3 1 】

5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - オン ( L a c h e m a、673 g、4モル) をメタノール ( 2 . 5 L ) 中の7 M アンモニアへ溶解させ、モレキュラーシーブ4 A 粉末 ( 175 g ) を加えた。懸濁液を室温にて3時間攪拌した。次に内容物をParr水素化容器へ移し、活性炭上の10%パラジウム ( 40 g ) を加えた。内容物を100PSIにて水素に付した。反応が完了したら、内容物を6インチ厚のセライトパッドでろ過し、半量まで濃縮した。内容物を水浴中で室温まで冷却した。次にジオキサン ( 1 . 1 L ) 中の4 N

H C l の研究用の流れを、添加漏斗を用いて注意深く加え、激しく攪拌した。反応混合物を室温にて30分間攪拌した。固体をろ過し、5 L の丸底フラスコへ移した。メタノール ( 750 m L ) を加え、内容物を攪拌しながら60 まで30分間加熱した。固体をろ過し、空気乾燥させ、減圧下で乾燥させ、E - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール (

10

20

30

40

50

450 g、55%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR解析が示すように、これは<2%のZ-異性体を含む。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O): 1.40-1.50(2 br s, 2H), 1.60-1.70(m, 8H), 2.00-2.10(2 br s, 3H), 3.24(m, 0.02H, Z-異性体), 3.34(m, 0.98H, E-異性体)。NH<sub>3</sub>及びOHは、これらのプロトンは重水素と置換可能であるため検出せず。

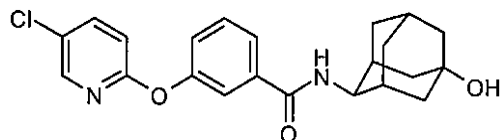
【実施例1】

【0132】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド

【0133】

【化4】



【0134】

3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル(3.5g、23ミリモル)のジメチルホルムアミド(100mL)溶液へ、カリウムt-ブトキシド(3.2g、28ミリモル)を加えた。反応混合物を室温にて15分間攪拌し、2-プロモ-5-クロロ-ピリジンを加えた。反応混合物を130℃まで15時間加熱した。粗反応マスを水に加え、ジエチルエステルで抽出し、加水分解されていないメチルエステルの3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-安息香酸メチルエステル(2.5g)を除去した。水相をpH4.0まで酸性化し、生成物を酢酸エチルで抽出して、3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-安息香酸(2.0g)を得た。メタノール:THF:水(1:1:1、60mL)中にてNaOH(1.0g、25ミリモル)でメチルエステル(2.5g、9.4ミリモル)を鹸化することにより、更に2.0gの3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-安息香酸を提供した。

【0135】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-安息香酸(249mg、1.0ミリモル)、E-及びZ-4-アミノ-アダマンタン-1-オール(183mg、1.1ミリモル)、HBTU(417mg、1.1ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(0.35mL、2.0ミリモル)のDMF(3.0mL)中の混合物を室温にて1時間攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィで、充填済みシリカカラムを用いて、酢酸エチル中の20%ヘキサンにより精製し、3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド(150mg)を得た。

【0136】

LC-MS(m/z): 399.96(M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.11(d, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.53-7.61(m, 2H), 7.48(t, 1H), 7.24-7.31(m, 1H), 6.94(d, 1H), 6.30(br d, 1H), 4.18-4.24(m, 1H), 2.17-2.28(m, 3H), 1.89-1.98(m, 2H), 1.72-1.84(m, 6H), 1.54-1.67(m, 4H) ppm.

【実施例2】

【0137】

N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-ベンズアミド

【0138】

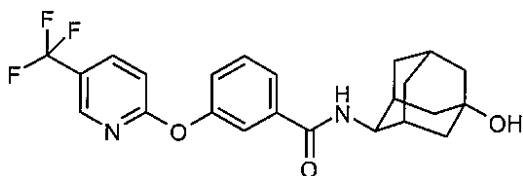
10

20

30

40

## 【化5】



## 【0139】

3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル(183mg、1.2ミリモル)のジメチルホルムアミド(1.0mL)溶液へ、カリウムt-ブトキシド(147mg、1.2ミリモル)を加えた。反応混合物を室温にて15分間攪拌し、2-プロモ-5-トリフルオロメチル-ピリジン(300mg、1.32ミリモル)を加えた。反応混合物を室温にて15時間攪拌した。粗反応マスを水に加え、水相をpH4.0まで酸性化し、生成物を酢酸エチルで抽出して、3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-安息香酸メチルエステル(285mg)を得た。

10

## 【0140】

3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-安息香酸メチルエステル(285g、0.95ミリモル)とNaOH(200mg、4ミリモル)とのメタノール：THF：水(1：1：1、3mL)中の混合物を室温にて8時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗マスを水(20mL)中に取り、pH4.0まで酸性化し、酢酸エチルで抽出して、3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-安息香酸を調製した(215mg)。

20

## 【0141】

3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-安息香酸(100mg、0.35ミリモル)、E-及びZ-4-アミノ-アダマンタン-1-オール(78mg、0.385ミリモル)、HBTU(146mg、0.385ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(0.20mL、0.8ミリモル)のDMF(1.0mL)中の混合物を室温にて1時間攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィで、充填済みシリカカラムを用いて、酢酸エチル中の20%ヘキサンにより精製し、N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-3-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルオキシ)-ベンズアミド(75mg)を得た。

30

## 【0142】

LC-MS(m/z): 434.0(M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.43(s, 1H), 7.94(dd, 1H), 7.57-7.66(m, 2H), 7.51(t, 1H), 7.31(m, 1H), 7.08(d, 1H), 6.31(d, 1H), 4.18-4.26(m, 1H), 2.17-2.30(m, 3H), 1.91-1.99(m, 2H), 1.74-1.85(m, 6H), 1.55-1.65(m, 4H) ppm.

## 【実施例3】

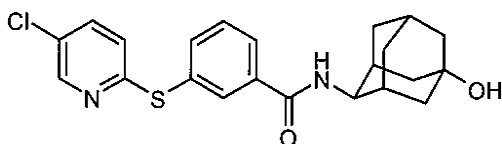
## 【0143】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド

40

## 【0144】

## 【化6】



## 【0145】

3-メルカプト-安息香酸メチルエステル(600mg、3.5ミリモル)のジメチル

50

ホルムアミド (7.0 mL) 溶液へ、カリウム *t*-ブトキシド (500 mg、4.0 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温にて15分間攪拌し、2-ブロモ-5-クロロ-ピリジン (700 mg、3.5 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温にて15時間攪拌した。粗反応マスを水に加え、水相を pH 4.0 まで酸性化し、生成物を酢酸エチルで抽出して、3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-安息香酸メチルエステル (780 mg) を得た。

## 【0146】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-安息香酸メチルエステル (780 g、2.8 ミリモル) と NaOH (500 mg、12 ミリモル) とのメタノール: THF: 水 (1:1:1、6 mL) 溶液を室温にて8時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗マスを水 (40 mL) 中に取り、pH 4.0 まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルの蒸発により3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-安息香酸 (580 mg) を得た。

10

## 【0147】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-安息香酸 (130 mg、0.48 ミリモル)、(E)-4-アミノ-アダマンタン-1-オール塩酸塩 (109 mg、0.53 ミリモル)、HBTU (200 mg、0.53 ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL、1.0 ミリモル) の DMF (1.0 mL) 中の混合物を室温にて1時間攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィで、充填済みシリカカラムを用いて、酢酸エチル中の20%ヘキサンにより精製し、3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド (100 mg) を得た。

20

## 【0148】

LC-MS (m/z): 415.86 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.39 (d, 1H), 7.03-8.02 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 3H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 6H), 1.60 (m, 4H) ppm.

30

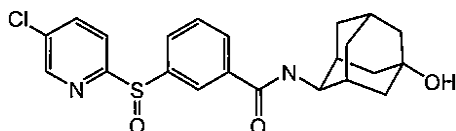
## 【実施例4】

## 【0149】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-スルフィニル)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド

## 【0150】

## 【化7】



## 【0151】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルスルファニル)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド (40 mg、0.09 ミリモル)、酢酸 (0.5 mL)、及び酢酸エチル中の50%過酸化水素 (0.5 mL) の混合物を室温にて2時間攪拌した。粗反応マスを飽和重炭酸ナトリウム溶液に加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物を、ヘキサン: 酢酸エチルを用いてシリカゲルベッドによりろ過した。溶媒の蒸発により、3-(5-クロロ-ピリジン-2-スルフィニル)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド (10 mg) を生じた。

40

## 【0152】

LC-MS (m/z): 431.9 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8.59 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.07-8.11 (m,

50

1 H), 8.00 - 8.05 (m, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 7.59 - 7.66 (m, 2 H), 4.07 (br t., 1 H), 2.24 (br s., 2 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 2.00 (d, 2 H), 1.88 (br m., 2 H), 1.76 - 1.82 (m, 5 H), 1.54 (br d., 2 H) ppm.

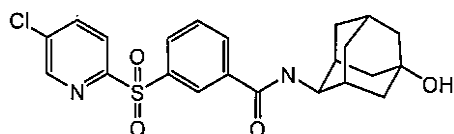
【実施例 5】

【0153】

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - スルホニル) - N - [(E) - 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル] - ベンズアミド

【0154】

【化 8】



10

【0155】

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド (60 mg、0.14 ミリモル)、酢酸 (0.5 mL)、及び酢酸中の 30% 過酢酸溶液 (1.0 mL) の溶液を室温にて 8 時間攪拌した。粗反応マスを飽和重炭酸ナトリウム溶液へ加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をヘキサン：酢酸エチルを用いて、シリカゲルベッドによりろ過した。溶媒の蒸発により、3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - スルホニル) - N - [(E) - 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル] - ベンズアミド (20 mg) を得た。

20

【0156】

LC - MS (m/z) : 447.87 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.65 (d, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.23 - 8.27 (m, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 3 H), 7.70 (t, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 2.24 (br s., 2 H), 2.13 (br s., 1 H), 1.97 - 2.05 (m, 3 H), 1.86 - 1.92 (m, 2 H), 1.75 - 1.82 (m, 4 H), 1.52 (d, 2 H) ppm (アミドNH 検出せず)。

30

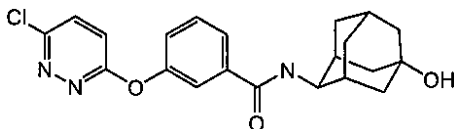
【実施例 6】

【0157】

3 - (6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - N - [(E) - 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル] - ベンズアミド

【0158】

【化 9】



40

【0159】

3 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル (928 mg、6.1 ミリモル) のジメチルホルムアミド (8.0 mL) 溶液へ、カリウム t - ブトキシド (750 mg、6.7 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温にて 15 分間攪拌し、3, 6 - ジクロロ - ピリダジン (1.0 g、6.7 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温にて 15 時間攪拌した。粗反応マスを水に加え、水相を pH 4.0 まで酸性化し、生成物を酢酸エチルで抽出して、3 - (6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 安息香酸メチルエステル (950 mg) を得た。

【0160】

3 - (6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - 安息香酸メチルエステル (950 g、3.6 ミリモル) 及び NaOH (700 mg、16 ミリモル) のメタノール：THF

50

：水（1：1：1、6 mL）中の混合物を室温にて8時間攪拌し、溶媒を蒸発させた。粗マスを水（40 mL）中に取り、pH 4.0まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルの蒸発により、3 - （6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ） - 安息香酸（580 mg）を提供した。

【0161】

3 - （6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ） - 安息香酸（140 mg、0.56ミリモル）、（E） - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール塩酸塩（125 mg、0.61ミリモル）、HBTU（230 mg、0.61ミリモル）、ジイソプロピルエチルアミン（0.30 mL、1.2ミリモル）のDMF（1.0 mL）中の混合物を室温にて1時間攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィで、充填済みシリカカラムを用いて、酢酸エチル中の20%ヘキサンにより精製し、3 - （6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ） - N - [（E） - 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル] - ベンズアミド（20 mg）を得た。

10

【0162】

LC - MS (m/z) : 400.86 (M + 1)<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 7.71 - 7.81 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.46 - 7.61 (m, 2H), 7.24 - 7.42 (m, 2H), 4.07 (br t, 1H), 2.24 (br s, 2H), 2.09 - 2.16 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 1.87 (br m, 2H), 1.73 - 1.82 (m, 5H), 1.53 (br m, 2H) ppm (アミドNH 検出せず) .

20

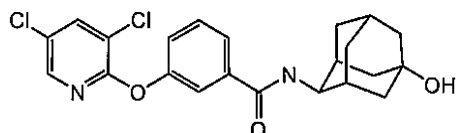
【実施例7】

【0163】

3 - （3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ） - N - [（E） - 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル] - ベンズアミド

【0164】

【化10】



30

【0165】

3 - ヒドロキシ - 安息香酸メチルエステル（760 mg、5.0ミリモル）のジメチルホルムアミド（5.0 mL）溶液へ、カリウムt - ブトキシド（613 mg、5.48ミリモル）を加えた。反応混合物を室温にて15分間攪拌し、2, 3, 5 - トリクロロ - ピリジン（1.0 g、5.48ミリモル）を加えた。反応混合物を室温にて15時間攪拌した。粗反応マスを水に加え、水相をpH 4.0まで酸性化し、生成物を酢酸エチルで抽出して、3 - （3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ） - 安息香酸メチルエステル（1100 mg）を得た。

【0166】

3 - （3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ） - 安息香酸メチルエステル（1100 mg、4.0ミリモル）及びNaOH（700 mg、16ミリモル）のメタノール：THF：水（1：1：1、6 mL）中の混合物を室温にて8時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗マスを水（40 mL）中に取り、pH 4.0まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルの蒸発により、3 - （3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ） - 安息香酸（908 mg）を生じた。

40

【0167】

3 - （5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルスルファニル） - 安息香酸（100 mg、0.35ミリモル）、E - 及びZ - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オールの3：1混合物（65 mg、0.38ミリモル）、HBTU（144 mg、0.38ミリモル）、ジイソプロピルエチルアミン（0.12 mL、0.7ミリモル）のDMF（1.0 mL）溶液を、

50

室温にて1時間攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィで、充填済みシリカカラムを用いて、酢酸エチル中の20%ヘキサンにより精製し、3-(3,5-ジクロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド(50mg)を得た。

【0168】

LC-MS (m/z) : 433.93 (M+1)<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.04 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.06 (br m., 1H), 2.23 (br s., 2H), 2.11 (br m., 1H), 1.99 (br d, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 4H), 1.50 (br d, 2H) ppm (アミドNH及びアルコールOH 検出せず)。

10

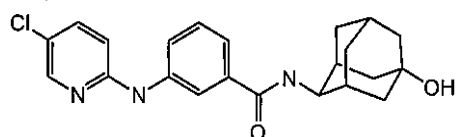
【実施例8】

【0169】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド

【0170】

【化11】



20

【0171】

3-アミノ-安息香酸メチルエステル(330mg、2.2ミリモル)のトルエン(10.0mL)溶液へ、酢酸パラジウム(200μLの0.001ミリモル原液)、BINAP(200μLの0.001ミリモル原液)、ナトリウムt-ブトキシド(2.2ミリモル)、及び2,5-ジクロロ-ピリジン(296mg、2.0ミリモル)を加えた。反応混合物を10時間還流させた。回収した粗反応マスを水に加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を蒸発させ、粗マスをフラッシュカラムクロマトグラフィで、充填済みシリカカラムを用いて、ヘキサン中の20%酢酸エチルにより精製し、3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-安息香酸メチルエステル(315mg)を得た。

30

【0172】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-安息香酸メチルエステル(315mg、1.2ミリモル)及びNaOH(200mg、5.0ミリモル)のメタノール:THF:水(1:1:1、3mL)中の混合物を室温にて8時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。粗マスを水(40mL)中に取り、pH4.0まで酸性化し、酢酸エチルで抽出して、3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-安息香酸(238mg)を得た。

【0173】

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-安息香酸(120mg、0.50ミリモル)、E-及びZ-4-アミノ-アダマンタン-1-オール(100mg、0.55ミリモル)、HBTU(200mg、0.55ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、1.0ミリモル)のDMF(2.0mL)溶液を室温にて1時間攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物フラッシュカラムクロマトグラフィで、充填済みシリカカラムを用いて、酢酸エチル中の20%ヘキサンにより精製し、3-(5-クロロ-ピリジン-2-イルアミノ)-N-[(E)-5-ヒドロキシ-アダマンタン-2-イル]-ベンズアミド(90mg)を得た。

40

【0174】

LC-MS (m/z) : 398.99 (M+1)<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.00-8.09 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (d

50

d, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.05 - 4.10 (m, 1H), 2.24 (br s., 2H), 2.13 - 2.17 (m, 1H), 1.98 - 2.04 (m, 2H), 1.88 (br m., 2H), 1.75 - 1.82 (m, 4H), 1.50 - 1.57 (m, 2H) ppm (アミドNH、アルコールOH、及びピリジルアミンNH 検出せず)。

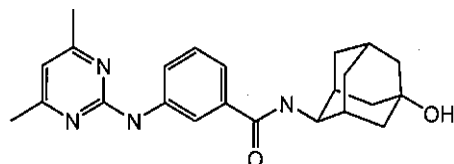
【実施例 9】

【0175】

3 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - N - [(E) - 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル] - ベンズアミド

【0176】

【化 12】



【0177】

3 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 安息香酸 (100 mg、0.41 ミリモル)、(E) - 4 - アミノ - アダマンタン - 1 - オール塩酸塩 (90 mg、0.45 ミリモル)、HBTU (170 mg、0.45 ミリモル)、ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.8 ミリモル) の DMF (1.0 mL) 溶液を室温にて 1 時間攪拌した。水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィで、充填済みシリカカラムを用いて、酢酸エチル中の 20% ヘキサンにより精製し、3 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - N - [(E) - 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル] - ベンズアミド (55 mg) を得た。

【0178】

LC - MS (m/z) : 394.04 (M + 1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : 8.32 (s, 1H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.06 - 4.10 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.24 (br s., 2H), 2.11 - 2.17 (m, 1H), 2.00 - 2.08 (m, 2H), 1.89 (br s., 2H), 1.75 - 1.83 (m, 4H), 1.49 - 1.57 (m, 2H) ppm (アミドNH、アルコールOH、及びピリミジニルアミンNH 検出せず)。

生物学的アッセイ

*in vitro* 11 - HSD アッセイのプロトコール

必要な材料:

96 ウェル 1/2 Area プレート (Fisher #07 - 200 - 329)

CISBIO コルチゾールキット #62CO2PEB

バッファー:

アッセイバッファー: (水ベース) 酵素、化合物、及びマイクロソームに使用:

20 mM Tris、5 mM EDTA、pH 6.0。

酵素バッファー: 333 μM NADPH (FAC 200 μM) 及び 266 nM コルチゾン (FAC 160 nM)。

プロトコール:

1) 試験化合物 (100% DMSO 中の 10 mM ストック) を、1% DMSO FAC を加えたアッセイバッファー (以下参照) で希釈し、96 ウェルプレートに入れた。試験化合物は典型的には 10 種類の濃度 (30 μM ~ 0.3 nM) について試験した。

2) 30 μL の酵素バッファー、10 μL の試験化合物、10 μL のヒトマイクロソームを試験化合物へ加え、プレートを軽くたたくことにより穏やかに混合した。

10

20

30

40

50

- 3) プレートを37にて2時間インキュベートした。
- 4) 25  $\mu$ Lの抗コルチゾール-K及び25  $\mu$ Lのコルチゾールd2をプレートへ加え、プレートを軽くたたくことにより穏やかに混合した。
- 5) プレートを室温にて2時間インキュベートした。
- 6) プレートをEnvisisionモデル2120パーキンエルマーで、発光フィルター#205及び#217を用いて読んだ。データをFの変化として計算する。結果を以下の表2にまとめる。

【0179】

【表2】

| 実施例 | <i>in vitro</i> 11 $\beta$ -HSDアッセイ<br>[EC <sub>50</sub> (nm)] |
|-----|--|
| 1   | <200   |
| 2   | <200   |
| 3   | <200   |
| 4   | <500   |
| 5   | <3000  |
| 6   | <200   |
| 7   | <200   |
| 8   | <200   |
| 9   | <500   |

10

20

【0180】

ヒト脂肪細胞の細胞ベースアッセイ

細胞は、あらかじめめかれたもの(96ウェル)をZenBio、RTP、NC(www.zen-bio.com(OA-1096-3))から注文した。細胞培地はZenBio(Omental脂肪細胞培地 #OM-AM)より供給された。

30

【0181】

試験化合物を10種類の濃度で(10  $\mu$ M~0.1 nM)調製した。細胞培地で希釈した。プレートから細胞培地を吸引し、97  $\mu$ Lをウェルへ加えた

プレートを15分間(37)インキュベートした。

【0182】

3  $\mu$ Lの10 mMコルチゾン(シグマ #C2755)(300 nM FAC)を加え、合計ウェル容量を100  $\mu$ Lとした。

プレートを24時間(37)インキュベートした。

【0183】

培地を細胞から回収した。

40

次に、コルチゾールELISAキット(R&Dシステムズ #SKGE008)を用いてサンプルをアッセイした。サンプルを5倍に希釈した。ELISAアッセイにおいてサンプル中のコルチゾールの存在を定量するための特定の指示がキットに含まれていた。

【0184】

プレートをSpectramaxにてOD450 nmで読んだ。

選択した試験化合物のIC<sub>50</sub>値は<300 nmであった。

本発明を、ある態様を参照して記載し、説明しているが、当業者は、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく、各種の改変、修飾、及び置換をなし得ることを理解するであろう。例えば、処置される哺乳動物の反応性における変化の結果として、本明細書に記載の用量以外の有効用量を適用し得る。同様に、観察される特定の薬理反応は、選択される特

50

定の活性化化合物、又は医薬担体が存在するかどうか、並びに採用する投与の製剤及び様式のタイプに応じて及び依存して変化し得るものであり、結果におけるそのような予想される変化又は相違は、本発明の目的及び実施にしたがい予期される。

【手続補正書】

【提出日】平成23年8月10日(2011.8.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の化合物：

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド；

N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 3 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ベンズアミド；

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド；

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - スルフィニル) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド；

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - スルホニル) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド；

3 - (6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド；

3 - (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド；

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド；

3 - (4, 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド；

又は前記のいずれかの医薬的に許容可能な塩であり；

存在する化合物の少なくとも90%がE - 異性体の形態である、前記化合物。

【請求項2】

化合物が3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

化合物がN - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - 3 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ベンズアミド又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

化合物が3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルスルファニル) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

化合物が3 - (6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イルオキシ) - N - (5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル) - ベンズアミド又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

化合物が 3 - ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

化合物が 3 - ( 5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

化合物が 3 - ( 4 , 6 - ジメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ ) - N - ( 5 - ヒドロキシ - アダマンタン - 2 - イル ) - ベンズアミド又は医薬的に許容可能なその塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

存在する化合物の少なくとも 95% が E - 異性体の形態である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

存在する化合物の少なくとも 98% が E - 異性体の形態である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

緑内障を含めた眼圧調節異常を治療するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 12】

グルココルチコイド受容体アゴニストによる治療又は療法の悪影響を治療するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 13】

緑内障を含めた眼圧調節異常を治療するための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

グルココルチコイド受容体アゴニストによる治療又は療法の悪影響を治療するための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

## 【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |  | International application No.<br>PCT/US 09/64776   |
|--|--|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(8) - A01N 43/42; A61K 31/44 (2010.01)<br>USPC - 514/288<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>USPC: 514/288<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>USPC: 514/214.3; 514/216; 514/242-243; 514/255.05; 514/437; 514/453; 514/569; 544/182-183 (see keywords below)<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB; Google:Scholar/patents: hydroxysteroid dehydrogenase benzamide adamantyl glucocorticoid agonist adverse effects   |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |  |  |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
| Y  | WO 2008/101886 A1 (EBDRUP) 28 August 2008 (28.09.2008) pg 1, ln 1-7; pg 8, ln 27-30; pg 9, ln 1-9; pg 9, ln 15-20; pg 36, ln 1-3; pg 40, ln 15-25  | 1-28   |
| Y  | WO 2008/101907 A2 (EBDRUP) 28 August 2008 (28.09.2008) pg 3, ln 7; pg 6, ln 4-37; pg 8, ln 27-30; pg 9, ln 1-9; pg 9, ln 15-20; pg 10, ln 1-2; pg 11, ln 3-5; pg 11, ln 15-16; pg 11, ln 23-28; pg 12, ln 23-28; pg 13, ln 21-32; pg 13, ln 8-15 | 1-28   |
| Y  | US 5,788,379 A (BERNARDON) 28 July 1998 (28.07.1998) col 1, ln 42-50; col 3, ln 61-64; col 5, ln 10-11, ln 37-38; col 6, ln 4-10, ln 17-23; col 10, ln 7-9   | 12-13, 26-28   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.  |  |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>07 January 2010 (07.01.2010)  |  | Date of mailing of the international search report<br><b>12 FEB 2010</b>                   |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201  |  | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

## 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 31/50  | (2006.01) | A 6 1 K 31/50  |            |
| C 0 7 D 213/74 | (2006.01) | C 0 7 D 213/74 |            |
| C 0 7 D 239/42 | (2006.01) | C 0 7 D 239/42 | Z          |
| A 6 1 K 31/505 | (2006.01) | A 6 1 K 31/505 |            |
| A 6 1 P 27/06  | (2006.01) | A 6 1 P 27/06  |            |
| A 6 1 P 27/02  | (2006.01) | A 6 1 P 27/02  |            |
| A 6 1 P 43/00  | (2006.01) | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1      |

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

(74)代理人 100091638

弁理士 江尻 ひろ子

(72)発明者 ポリセッティ, ダーマ・ラオ

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27265, ハイ・ポイント, ディーアフィールド・ストリート 3741

(72)発明者 グプタ, スパルナ

アメリカ合衆国ノース・カロライナ州27455, グリーンスボロ, ブラント・フォレスト・コート 2518

(72)発明者 エブドルブ, ソレン

デンマーク国 4000 ロスキレ, ナイマルクスヴェイ 11

Fターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA27 BA42 BA47 BB04 BB11 BB15 CA02 CA03  
CA06 CA13 CA39 DA01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC41 BC42 MA01 MA04 NA14 ZA33  
ZC41