

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5225980号
(P5225980)

(45) 発行日 平成25年7月3日(2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月22日(2013.3.22)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04 C S P
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14
A61K 31/454 (2006.01)	A61K 31/454
A61K 31/496 (2006.01)	A61K 31/496
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377

請求項の数 8 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-507978 (P2009-507978)
(86) (22) 出願日	平成19年4月27日 (2007.4.27)
(65) 公表番号	特表2009-535362 (P2009-535362A)
(43) 公表日	平成21年10月1日 (2009.10.1)
(86) 國際出願番号	PCT/US2007/067597
(87) 國際公開番号	W02007/127901
(87) 國際公開日	平成19年11月8日 (2007.11.8)
審査請求日	平成22年3月26日 (2010.3.26)
(31) 優先権主張番号	60/796,112
(32) 優先日	平成18年4月28日 (2006.4.28)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	594197872 イーライ リリー アンド カンパニー アメリカ合衆国 インディアナ州 462 85 インディアナポリス リリー コー ポレイト センター (番地なし)
(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恒生
(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏
(72) 発明者	オーウェン・ブレンダン・ウォレス アメリカ合衆国 46074 インディアナ州 ウエストフィールド、ミンク・レイン 13 297番

最終頁に続く

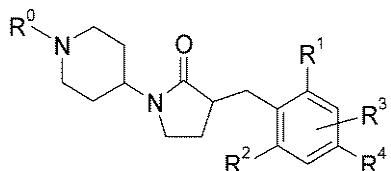
(54) 【発明の名称】 11- β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の阻害剤としてのピエリジニル置換ピロリジノン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式で表される化合物又はその薬理学的に許容できる塩：

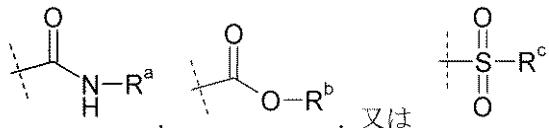
【化1】



[式中、

R⁰ は

【化2】

(ここに、点線は R⁰ 位置への結合部位を表す) であり；R^a は水素、- (C₁ - C₆) アルキル、- (C₃ - C₆) シクロアルキル又はフェニルであり；R^b は- (C₁ - C₆) アルキル、- (C₃ - C₆) シクロアルキル又はフェニルであ

10

20

۱۶۳

R^c は - (C₁ - C₆) アルキル、- (C₃ - C₆) シクロアルキル又はフェニルであり；

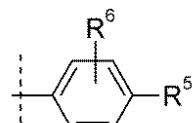
R^1 は塩素であり；

R^2 は塩素であり；

R³ は水素であり；

R⁴ は

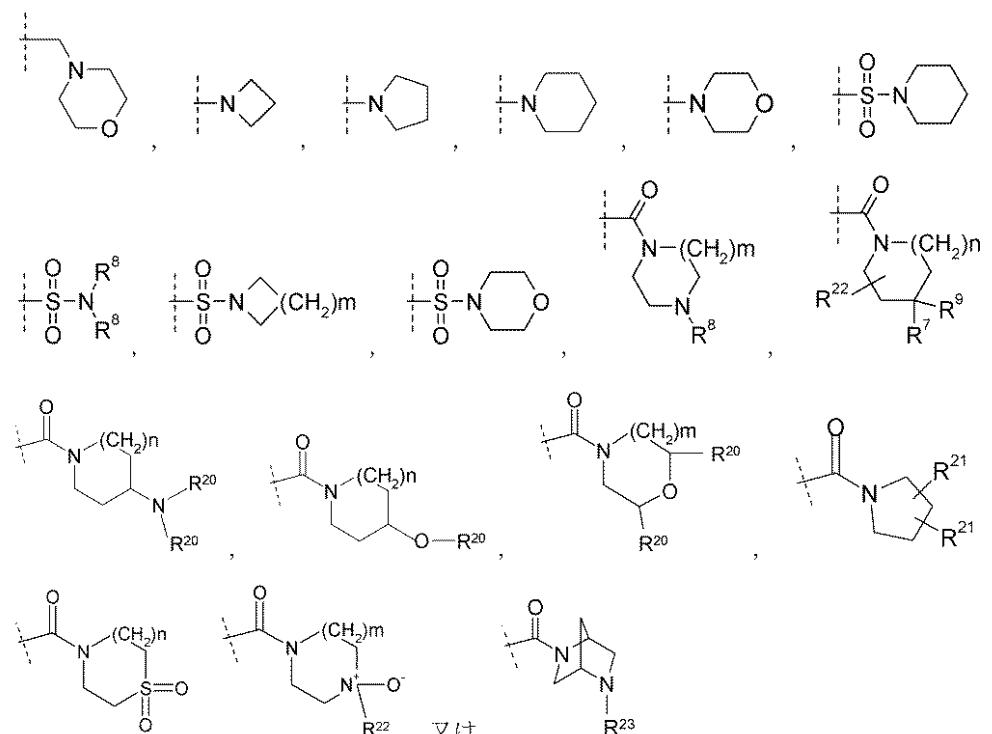
【化 3】



であり；

R^5 は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、-N(R⁸)(R⁸)、-フェニル(R²⁻¹)(R²⁻¹)、-C(O)-NH-(C₃-C₆)シクロアルキル、

【化 4】



であり、ここに、点線は R⁵ 位置への結合部位を表し、m は 1、2 又は 3 であり、n は 0、1 又は 2 であり、そして、n が 0 であるとき「(C_mH_n)_—」は結合であり：

B^6 は水素であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は $-(C_1-C_4)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてよい）である：

R^8 は各々独立に水素、- (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- C (O) (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- C (O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル、- S (O₂) - (C₃ - C₈) シクロアルキル又は - S (O₂) - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり；

R⁹ は水素又はハロゲンであり；

R²⁰ は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）であり；

R²¹ は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）であり；

R²² は各々独立に水素又は - (C₁ - C₆) アルキル（任意に1～3個のハロゲンで置換されていてもよい）であり；

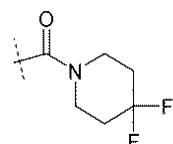
R²³ は各々独立に水素、 - (C₁ - C₄) アルキル又は - C(O)O - (C₁ - C₄) アルキルである】。

【請求項2】

10

R⁵ が

【化5】



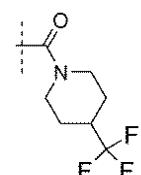
である、請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項3】

R⁵ が

【化6】

20



である、請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項4】

R⁵ が塩素又はフッ素である、請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項5】

30

4 - { (R) - 3 - [3, 5 - ジクロロ - 4' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルである、請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項6】

4 - [(R) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミドである、請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩。

【請求項7】

(R) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン；

3 - { 3, 5 - ジクロロ - 4' - [4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - ビフェニル - 4 - イルメチル} - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン；

4 - [(R) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル；

4 - { (R) - 3 - [3, 5 - ジクロロ - 4' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル；

40

50

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロヘキシルアミド ;

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルアミド ;

4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボキサミド ; 10

4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルアミド ;

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - シアノ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ; 20

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - メチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 2 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 3 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ; 30

(R) - 4 - { 3 - [3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド ; および

4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミドからなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。 40

【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載の化合物又はその薬理学的に許容できる塩および薬理学的に許容できる担体を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許出願は、2006年4月28日に出願の米国特許出願第60/796,112号の優先権を主張する。

【0002】

本発明は、11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1（「11-HSD1」）の阻害剤としての化合物、それを含有する医薬組成物、ヒト若しくは動物の治療へのこれらの化合物及び組成物の使用、並びに当該阻害剤の調製に有用な新規な中間体の提供に関する。本発明の化合物は11-HSD1に対する有効かつ選択的な阻害効果を示し、それにより、11-HSD1の変調に応答する障害（例えば糖尿病、メタボリックシンドローム、認識障害など）の治療に有効である。

【背景技術】

【0003】

肝、脂肪組織及び筋において、活性を示す糖質コルチコイドは、グルコース、脂質及びタンパク質代謝の重要なレギュレータである。慢性的な糖質コルチコイド過剰はインスリン抵抗性、内臓の肥満症、高血圧及び異脂肪血症を伴い、またメタボリックシンドロームの古典的な特徴を示す。11-HSD1は、不活性コルチゾンの活性コルチゾルへの転換を触媒するため、メタボリックシンドロームの進行との関連がこれまで示唆されている。特にげっ歯類及びヒトにおける研究成果から、メタボリックシンドロームと11-HSD1との関連が示されている。また更なる研究成果から、2型糖尿病患者において、11-HSD1を特異的に阻害する薬剤が、肝臓における糖新生によって、血糖を低下させ、中心性肥満を減少させ、アテローム生成的なリポタンパク質表現型を改良し、血圧を低下させ、インスリン抵抗性を低下させることが示されている。筋肉内におけるインシュリン効果が強化され、更に小島細胞からのインシュリン分泌も増加されうる。また、動物及びヒトにおける研究成果から、糖質コルチコイドの過剰により認知機能が損なわれることが示されている。更に最近の研究成果から、11-HSD1の不活性化により、ヒト及びマウスにおいて、記憶が強化されることが示されている。更に、11-HSD阻害化合物カルベノキソロンが健康な初老の男性及び2型糖尿病患者の認知機能を改良し、また11-HSD1遺伝子の不活性化によりマウスの老化により誘発される障害を防止することが示されている。更に、医薬品による11-HSD1の選択的阻害により、マウスの記憶力が改良されることが最近示されている。

【0004】

11-HSD1阻害剤に関する報告が、近年幾つかなされている。例えば、11-HSDの阻害化合物としてアダマンチルアセトアミドを開示している国際公開第2004/056744号パンフレット、11-HSDの阻害化合物としてピロリジン-2-オン及びピペリジン-2-オン誘導体を開示している国際公開第2005/108360号パンフレット、及び11-HSDの阻害化合物としてアダマンチルピロリジン-2-オン誘導体を開示している国際公開第2005/108361号パンフレットを参照されたい。11-HSD1が関与する疾患の治療法が多く存在するにもかかわらず、現在行われている治療法に幾つかの欠点が存在する（例えば不十分な効果、許容できない副作用及び特定の患者集団における禁忌など）。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、11-HSD1を阻害し、11-HSD1阻害が良好な効果をもたらしうる疾患を治療するための、代替的若しくは改良された医薬品を使用することを特徴とする、新規な治療方法に対するニーズが依然存在する。本発明は、ある新規な化合物が11-HSD1に対する強力かつ選択的な阻害活性を示すという発見に基づくものであり、それは当該技術分野に対する貢献となる。本発明は特定の構造及びそれらの活性において、先行技術を凌駕するものである。糖尿病、メタボリックシンドローム及び認知障害を治療するための新規な方法に対するニーズが依然存在するため、これらの及びその他のニーズを満たすことが本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、以下の式Iにより構造的に示される化合物：

10

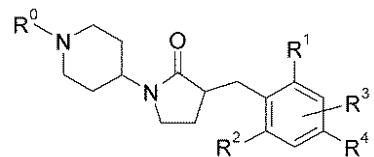
20

30

40

50

【化1】

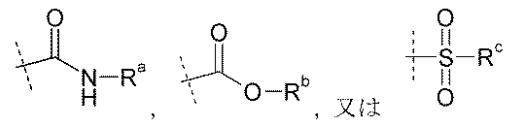


(I)

又はその薬理学的に許容できる塩を提供する。詳細には、式中、

R⁰ は

【化2】

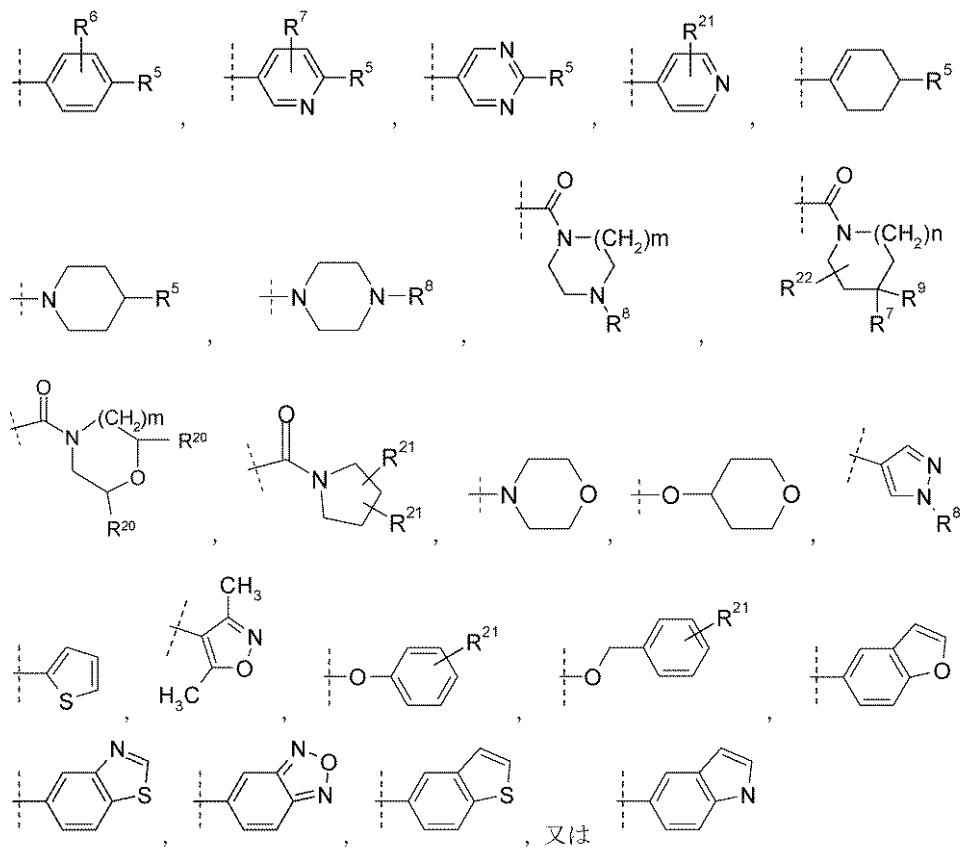
(ここに、点線は式IのR⁰位置への結合部位を表す)であり、R^a は水素、- (C₁ - C₆) アルキル、- (C₃ - C₆) シクロアルキル又はフェニルであり、R^b は- (C₁ - C₆) アルキル、- (C₃ - C₆) シクロアルキル又はフェニルであり、R^c は- (C₁ - C₆) アルキル、- (C₃ - C₆) シクロアルキル又はフェニルであり、R¹ は水素、ハロゲン、- O - C H₃ (任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、又は- C H₃ (任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、R² は水素、ハロゲン、- O - C H₃ (任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、又は- C H₃ (任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、R³ は水素又はハロゲンであり、R⁴ は- O H、ハロゲン、シアノ、- (C₁ - C₄) アルキル (任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、- (C₁ - C₆) アルコキシ (任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、- S C F₃、- C (O) O (C₁ - C₄) アルキル、- O - C H₂ - C (O) N H₂、- (C₃ - C₈) シクロアルキル、- O - フェニル - C (O) O - (C₁ - C₄) アルキル、- C H₂ - フェニル、- N H S O₂ - (C₁ - C₄) アルキル、- N H S O₂ - フェニル (R² ¹) (R² ¹)、- (C₁ - C₄) アルキル - C (O) N (R¹ ⁰) (R¹ ¹)、- C (O) N (R¹ ⁰) (R¹ ¹)、

10

20

30

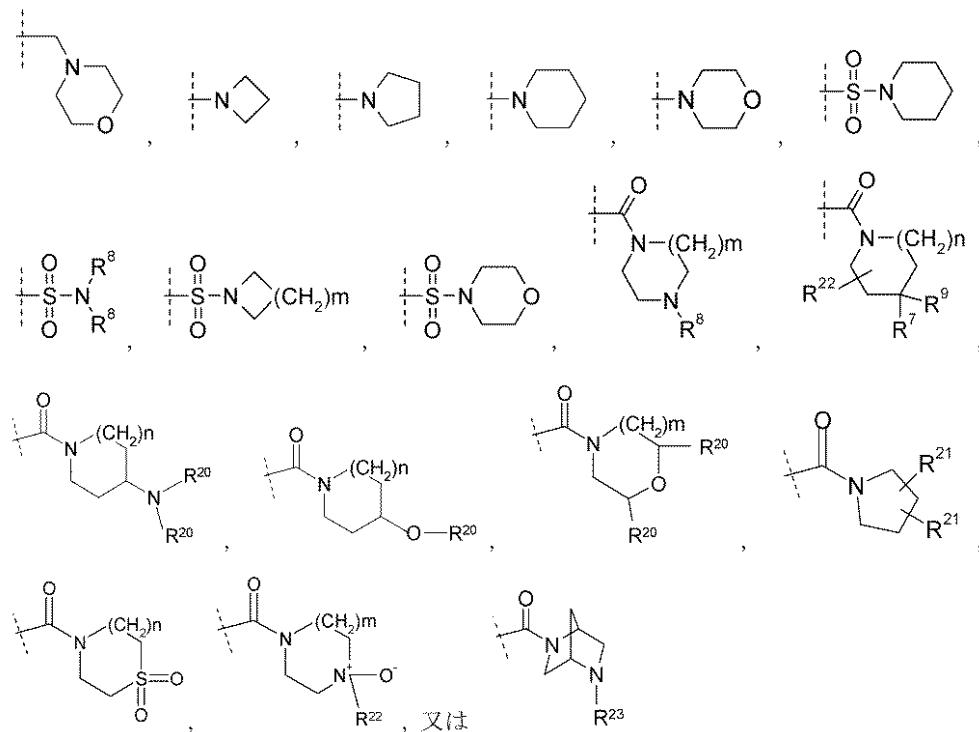
【化 3】



であり、ここに、点線は式 I の R⁴ 位置への結合部位を表し、m は 1、2 又は 3 であり、n は 0、1 又は 2 であり、そして、n が 0 であるとき (C₂H₅)_n は結合であり、

R^5 は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、-N(R⁸)(R⁸)、-フェニル(R²⁻¹)(R²⁻¹)、-C(O)-NH-(C₃-C₆)シクロアルキル、

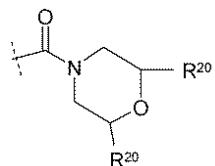
【化 4】



であり、ここに、点線は R⁵ 位置への結合部位を表し、m は 1、2 又は 3 であり、n は 0、1 又は 2 であり、そして、n が 0 であるとき (CH₂)_n は結合であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、又は

【化 5】



であり、

R^7 は水素、ハロゲン、- (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R^8 は各々独立に水素、- (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- C (O) (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- C (O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル、- S (O₂) - (C₃ - C₈) シクロアルキル又は - S (O₂) - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R⁹ は水素又はハロゲンであり、

R¹～R⁴ および R⁵～R⁸ は、各々独立に水素もしくは - (C₁ - C₄) アルキルであるか、又は R¹～R⁴ および R⁵～R⁸ はそれらが結合する窒素と一緒にになってピペリジニル、ピペラジニルもしくはピロリジニルを形成し、

R^{2-0} は各々独立に水素又は $-(C_1-C_3)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^{2-1} は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R^{2-2} は各々独立に水素又は - (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R²~R³は各々独立に水素、- (C₁~C₄)アルキル、又は-C(=O)O-(C₁~C₄)アルキルである。

【0007】

本発明は11- - - HSD1の強力かつ選択的な阻害にとり有用である、式Iの化合物の提供に関する。本発明は更に、式Iの化合物又はその製薬塩、並びに薬理学的に許容できる担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物の提供に関する。本発明は更に、メタポリックシンドローム及びそれに関する障害の治療方法であって、かかる障害に罹患する患者に有効量の式Iの化合物又はその薬理学的に許容できる塩を投与することを含んでなる方法の提供に関する。

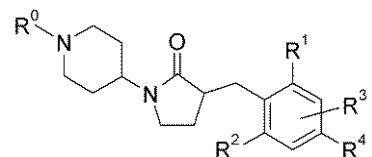
【0008】

一実施形態では本発明は上記で説明した、式Iの化合物又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。本発明に係る化合物の全てが有用であるが、その中でも幾つかの化合物が特に興味深く、好適である。以下に幾つかの好適な化合物群を示す。

【0009】

別の実施形態では、本発明は

【化6】



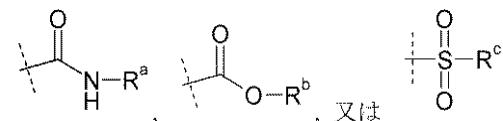
10

20

の構造式で表される化合物又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

R⁰は

【化7】



(ここに、点線は式IのR⁰位置への結合部位を表す)であり、

30

R^aは-C₁~C₆アルキル、-C₃~C₆シクロアルキル又はフェニルであり、

R^bは-C₁~C₆アルキル、-C₃~C₆シクロアルキル又はフェニルであり、

R^cは-C₁~C₆アルキル、-C₃~C₆シクロアルキル又はフェニルであり、

R¹は水素、ハロゲン、-O-CH₃（任意に1~3個のハロゲンで置換されていてよい）、又は-CH₃（任意に1~3個のハロゲンで置換されていてよい）であり、

R²は水素、ハロゲン、-O-CH₃（任意に1~3個のハロゲンで置換されていてよい）、又は-CH₃（任意に1~3個のハロゲンで置換されていてよい）であり、

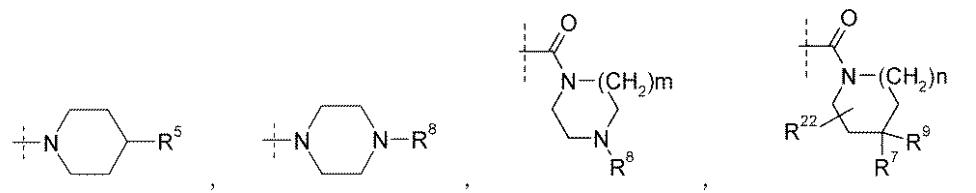
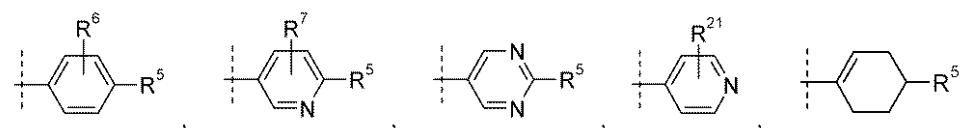
40

R³は水素又はハロゲンであり、

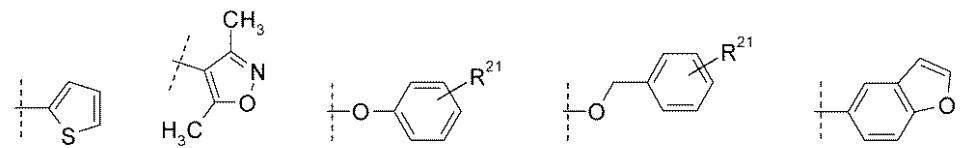
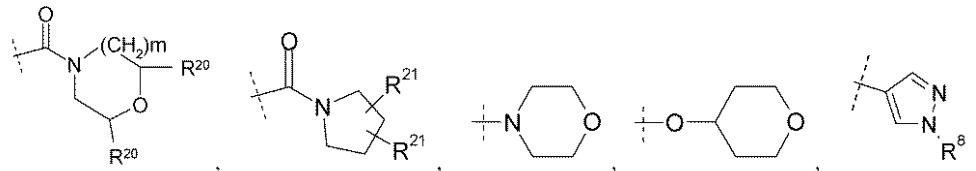
R⁴は-OH、ハロゲン、シアノ、-C₁~C₄アルキル（任意に1~3個のハロゲンで置換されていてよい）、-C₁~C₆アルコキシ（任意に1~3個のハロゲンで置換されていてよい）、-SCF₃、-C(=O)O(C₁~C₄)アルキル、-O-C₁~C₆-C(=O)NH₂、-C₃~C₈シクロアルキル、-O-フェニル-C(=O)

-O-C₁~C₄アルキル、-CH₂-フェニル、-NH₂-SO₂-C₁~C₄アルキル、-NH₂-SO₂-フェニル(R²~R¹)、-C₁~C₄アルキル-C(=O)N(R¹~R⁰)(R¹~R¹)、-C(=O)N(R¹~R⁰)(R¹~R¹)、

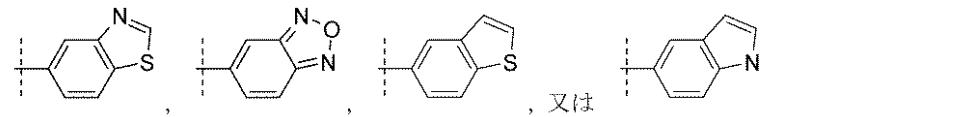
【化 8】



10



20

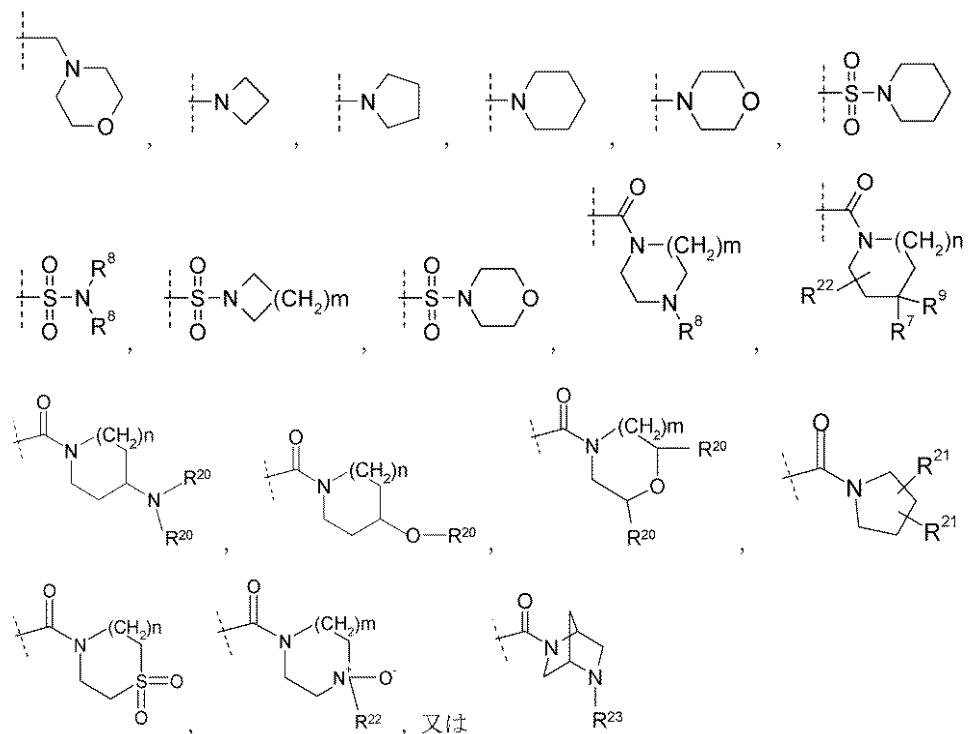


であり、ここに、点線は式 I の R^4 位置への結合部位を表し、 m は 1、2 又は 3 であり、 n は 0、1 又は 2 であり、そして、 n が 0 であるとき $(CH_2)_n$ は結合であり、

R^5 は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、-N(R⁸)(R⁸)、-フェニル(R²⁻¹)(R²⁻¹)、-C(O)-NH-(C₃-C₆)シクロアルキル、

30

【化 9】



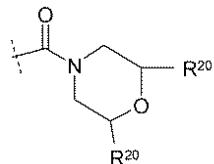
10

20

であり、ここに、点線は R⁵ 位置への結合部位を表し、m は 1、2 又は 3 であり、n は 0、1 又は 2 であり、そして、n が 0 であるとき (C₂H₅)_n は結合であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-C₁~C₄アルキル（任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい）、-O-C₁~C₄アルキル（任意に1~3個のハロゲンで置換されてもよい）、又は

【化 1 0 】



30

であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は $-(C_1-C_4)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^8 は各々独立に水素、- (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- C (O) (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- C (O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル、- S (O₂) - (C₃ - C₈) シクロアルキル又は - S (O₂) - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R⁹ は水素又はハロゲンであり、

R^1 および R^1 は各々独立に水素もしくは $-(C_1 - C_4)$ アルキルであるか、又は R^1 および R^1 はそれらが結合する窒素と一緒にになってピペリジニル、ピペラジニルもしくはピロリジニルを形成し、

$R^{2,0}$ は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R^{2-1} は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R^{2-2} は各々独立に水素又は - (C₁ - C₆) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

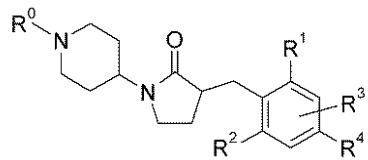
40

50

R^2C_3 は各々独立に水素、 $- (C_1 - C_4)$ アルキル又は $-C(O)O-(C_1 - C_4)$ アルキルである。

【 0 0 1 0 】

別の実施形態では、本発明は式 I a で表される構造を有する化合物、
【化 11】



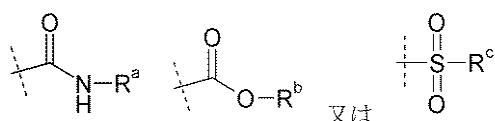
10

(I a)

又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

R⁰ は

【化 1 2】



であり、ここに、点線は式 I a の R^0 位置への結合部位を表し、

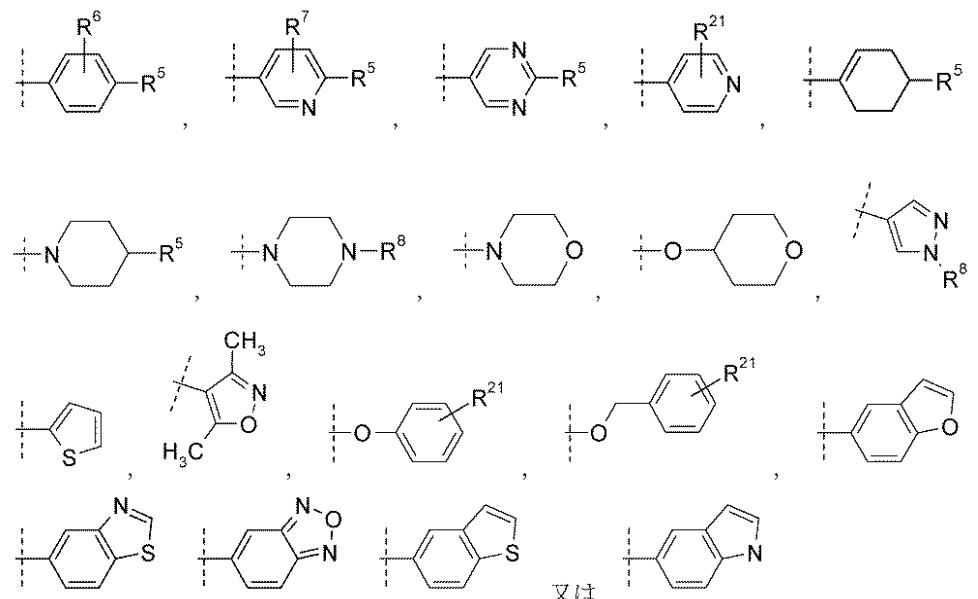
R^a は - (C₁ - C₃) アルキルであり、R^b は - (C₁ - C₃) アルキルであり、R^c は - (C₁ - C₃) アルキルであり、

R^1 はハロゲンであり、 R^2 はハロゲンであり、 R^3 は水素又はハロゲンであり、

R^4 は -OH、ハロゲン、シアノ、- (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- (C₁ - C₆) アルコキシ (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、-SCF₃、-C(O)O(C₁ - C₄) アルキル、-O-C₂H₅-C(O)NH₂、- (C₃ - C₈) シクロアルキル、-O-フェニル-C(O)O- (C₁ - C₄) アルキル、-CH₂-フェニル、-NHSO₂- (C₁ - C₄) アルキル、-NHSO₂-フェニル (R²⁻¹) (R²⁻¹)、- (C₁ - C₄) アルキル-C(O)N(R¹⁻⁰) (R¹⁻¹)、

【化 1 3】

30

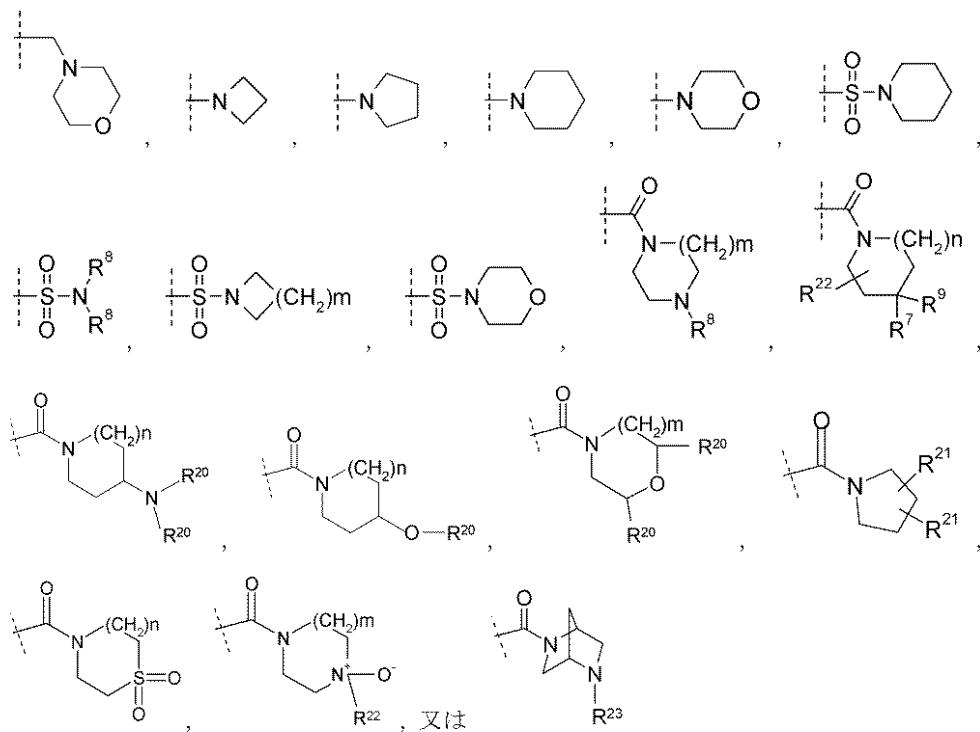


であり、ここに、虚線は式 I a の R^4 位置への結合部位を表し、

R^5 は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、-O-(C₁-C₄)アルキル(任意 50

に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- SO₂ - (C₁ - C₄) アルキル、- N(R⁸)(R⁸)、- フェニル(R²1)(R²1)、- C(O) - NH - (C₃ - C₆) シクロアルキル、

【化 1 4】



であり、ここに、点線は R⁵ 位置への結合部位を表し、m は 1、2 又は 3 であり、n は 0、1 又は 2 であり、そして、n が 0 であるとき (C₂H₅)_n は結合であり、

R⁶ は水素、ハロゲン、-CN 又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は $-(C_1-C_4)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^8 は各々独立に水素、 $- (C_1 - C_6)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、 $-C(O)(C_1 - C_6)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、 $-C(O)- (C_3 - C_8)$ シクロアルキル、又は $-S(O_2)- (C_1 - C_3)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R⁹ は水素又はハロゲンであり、

R^2O は各々独立に水素又は $- (C_1 - C_3)$ アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^{2-1} は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

R^2 は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) であり、

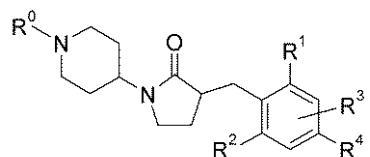
R^{2-3} は各々独立に水素、 $-(C_1-C_3)$ アルキル、又は $-C(O)O-(C_1-C_4)$ アルキルである。

【0011】
別の実施形態では、本発明は式 Ia で表される構造を有する化合物、

【 0 0 1 1 】

別の実施形態では、本発明は式 I a で表される構造を有する化合物、

【化15】



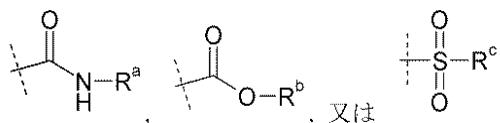
(Ia)

又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

R⁰は

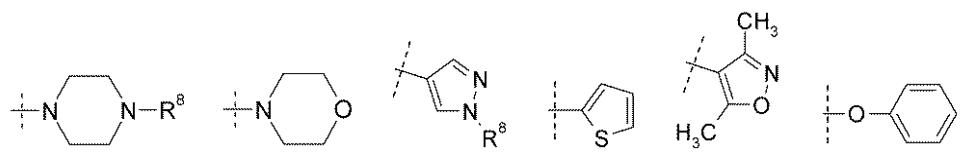
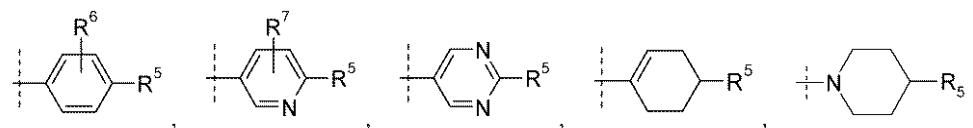
【化16】

10

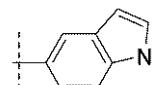
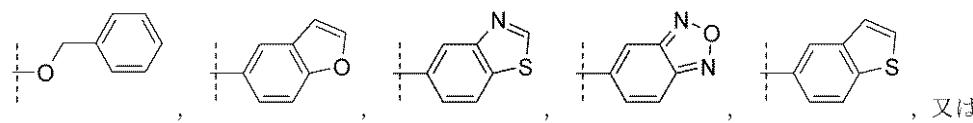
であり、ここに、点線は式IaのR⁰位置への結合部位を表し、Raは-(C₁-C₃)アルキルであり、Rbは-(C₁-C₃)アルキルであり、Rcは-(C₁-C₃)アルキルであり、R¹は塩素、フッ素又は臭素であり、R²は塩素、フッ素又は臭素であり、R³は水素又はハロゲンであり、R⁴は

20

【化17】

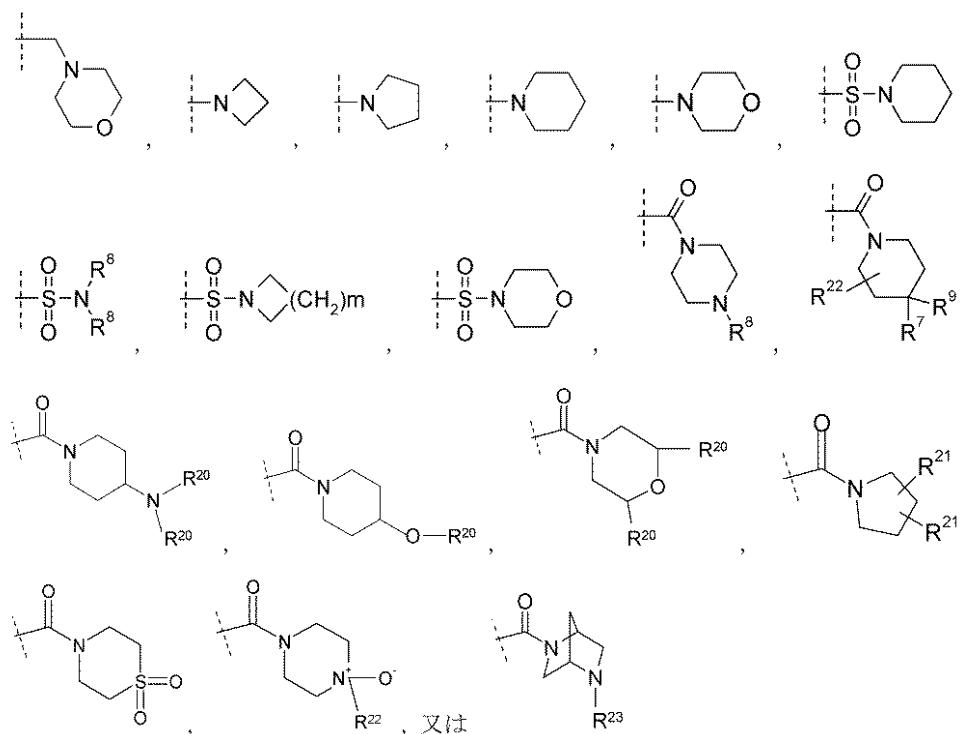


30

であり、ここに、点線は式IaのR⁴位置への結合部位を表し、R⁵は水素、ハロゲン、-OH、-CN、-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₄)アルキル、-C(O)-(C₁-C₄)アルキル、-O-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、-N(R⁸)(R⁸)、-フェニル(R²⁻¹)(R²⁻¹)、-C(O)-NH-(C₃-C₆)シクロアルキル、

40

【化18】



10

20

30

であり、ここに、点線は R^5 位置への結合部位を表し、 m は 1、2 又は 3 であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN 又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^8 は各々独立に水素、- (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、-C(O)(C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、-C(O)- (C₃ - C₈) シクロアルキル、又は -S(O₂)- (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^9 は水素又はハロゲンであり、

R^{20} は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^{21} は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

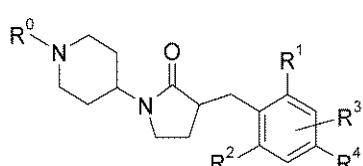
R^{22} は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^{23} は各々独立に水素、- (C₁ - C₃) アルキル、又は -C(O)O- (C₁ - C₄) アルキルである。

【0012】

別の実施形態では、本発明は式 Ia で表される構造を有する化合物、

【化19】



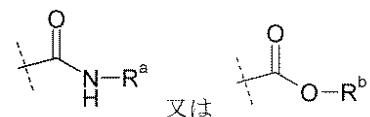
(Ia)

又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

40

50

R⁰ は
【化 2 0】



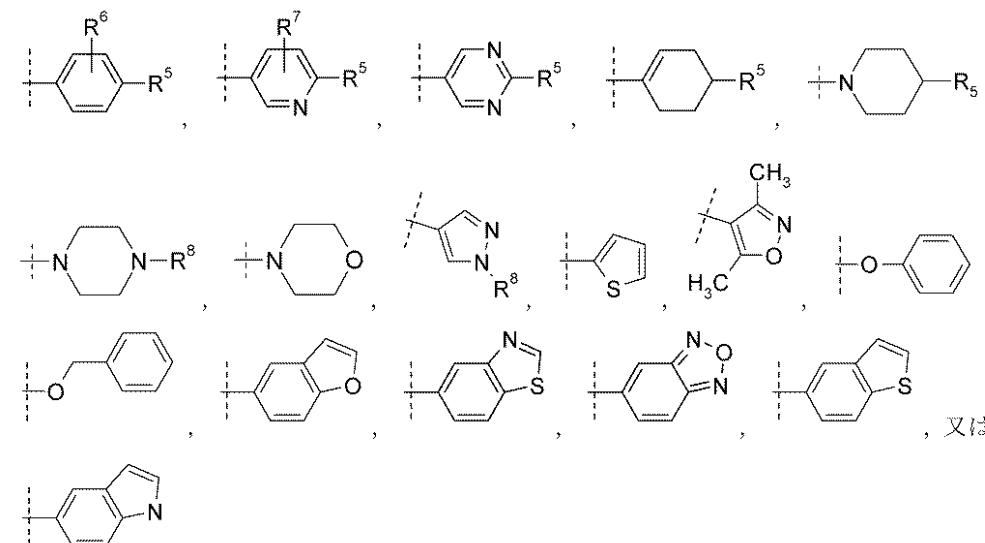
であり、式中、点線は式 I a の R⁰ 位置への結合部位を表し、

R^a は - (C₁ - C₃) アルキルであり、R^b は - (C₁ - C₃) アルキルであり、R^c は - (C₁ - C₃) アルキルであり、

R¹ は塩素、フッ素又は臭素であり、R² は塩素、フッ素又は臭素であり、R³ は水素 10
又はハロゲンであり、

R⁴ は

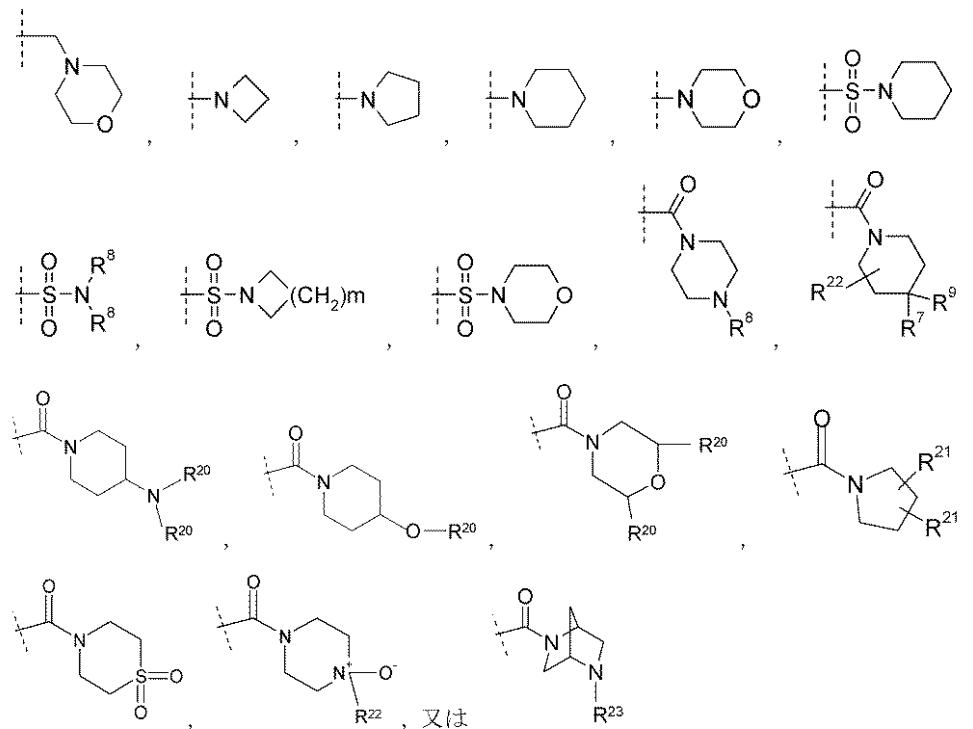
【化 2 1】



であり、式中、点線は式 I a の R⁴ 位置への結合部位を表し、

R⁵ は、水素、ハロゲン、- OH、- CN、- (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3
個のハロゲンで置換されていてもよい）、- C(O)OH、- C(O)O - (C₁ - C₄)
アルキル、- C(O) - (C₁ - C₄) アルキル、- O - (C₁ - C₄) アルキル（任
意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、- SO₂ - (C₁ - C₄) アルキル
、- N(R⁸)(R⁸)、- フェニル(R²⁻¹)(R²⁻¹)、- C(O) - NH - (C₃
- C₆) シクロアルキル、

【化 2 2】



10

20

30

であり、式中、点線は R^5 位置への結合部位を表し、式中、 m は 1、2 又は 3 であり、

R^6 は水素、ハロゲン、-CN 又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^7 は水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^8 は、各々独立に水素、- (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、-C(O)(C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、-C(O)- (C₃ - C₈) シクロアルキル、又は -S(O₂)- (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^9 は水素、又はハロゲンであり、

R^{20} は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^{21} は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

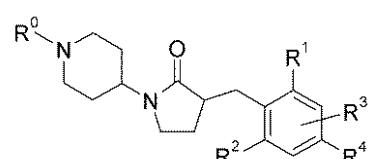
R^{22} は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R^{23} は、各々独立に水素、- (C₁ - C₃) アルキル、又は -C(O)O- (C₁ - C₄) アルキルである。

【0013】

別の実施形態では、本発明は式 I a で表される構造を有する化合物、

【化 2 3】



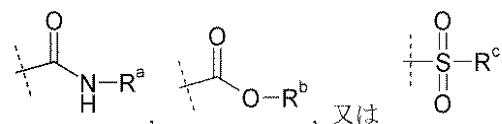
(I a)

又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

40

50

R⁰ は
【化24】



であり、式中、点線は式 I a の R^0 位置への結合部位を表し、

R^a は - (C₁ - C₃) アルキルであり、 R^b は - (C₁ - C₃) アルキルであり、 R^c は - (C₁ - C₂) アルキルであり、

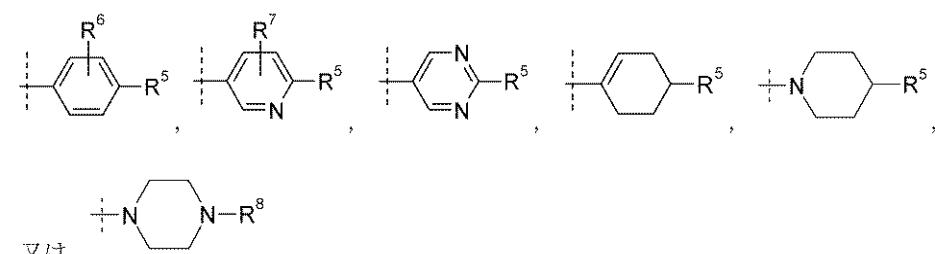
R¹ は塩素、フッ素又は臭素であり、

R^2 は塩素、フッ素又は臭素であり、

R³ は水素又はハロゲンであり、

R⁴ は

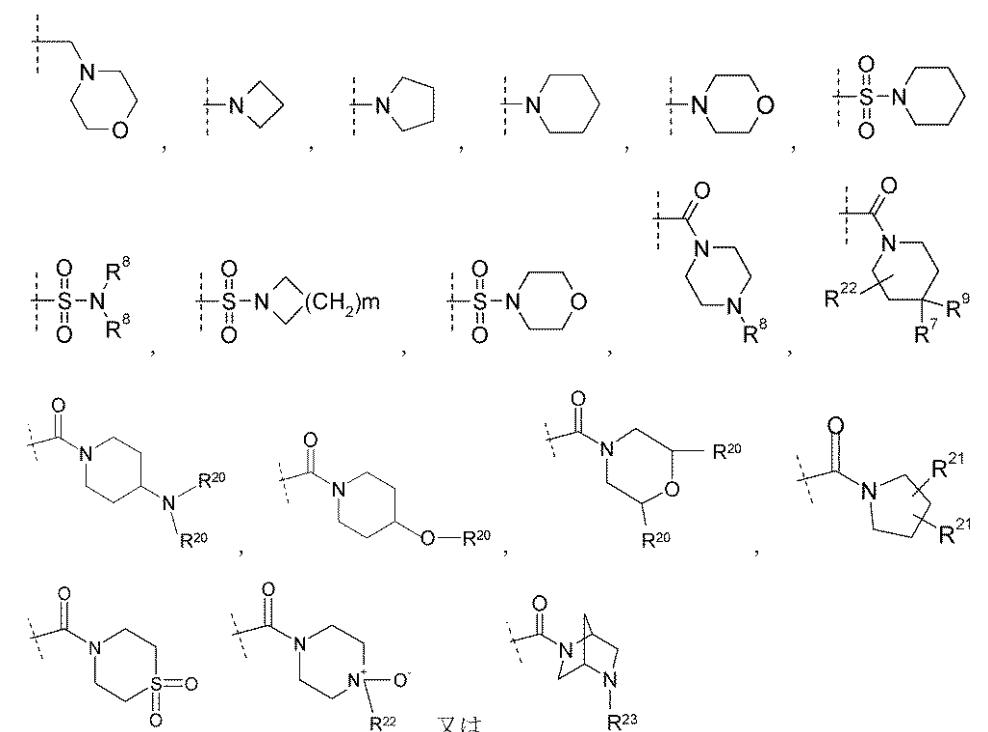
【化 2 5 】



であり、式中、点線は式 I a の R^4 位置への結合部位を表し、

R^5 は水素、ハロゲン、- (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- C(O)OH、- C(O)O - (C₁ - C₄) アルキル、- C(O) - (C₁ - C₄) アルキル、- O - (C₁ - C₄) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい)、- SO₂ - (C₁ - C₄) アルキル、- N(R⁸)(R⁸)、

【化 2 6】



であり、式中、直線は R^5 位置への結合部位を表し、式中、 m は 1、2 又は 3 であり、

R⁶ は水素、ハロゲン、-CN又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R⁷ は水素、ハロゲン又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R⁸ は、各々独立に水素、-(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)-(C₃-C₈)シクロアルキル、又は-S(O)₂-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R⁹ は水素、又はハロゲンであり、

R² は各々独立に水素又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R² は各々独立に水素、ハロゲン又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

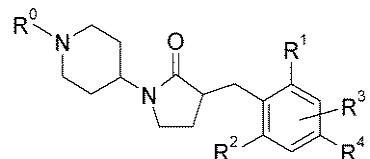
R² は各々独立に水素又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R² は、各々独立に水素、-(C₁-C₃)アルキル、又は-C(O)O-(C₁-C₄)アルキルである。

【0014】

別の実施形態では、本発明は式Iaで表される構造を有する化合物、

【化27】

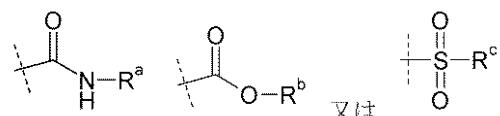


(Ia)

又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

R⁰ は

【化28】



であり、式中、点線は式IaのR⁰位置への結合部位を表し、

R^a は-(C₁-C₃)アルキルであり、R^b は-(C₁-C₃)アルキルであり、R^c は-(C₁-C₃)アルキルであり、

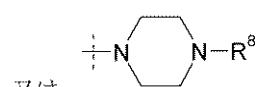
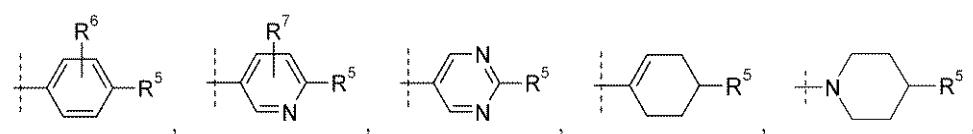
R¹ は塩素、フッ素又は臭素であり、

R² は塩素、フッ素又は臭素であり、

R³ は水素又はハロゲンであり、

R⁴ は

【化29】



又は

10

20

30

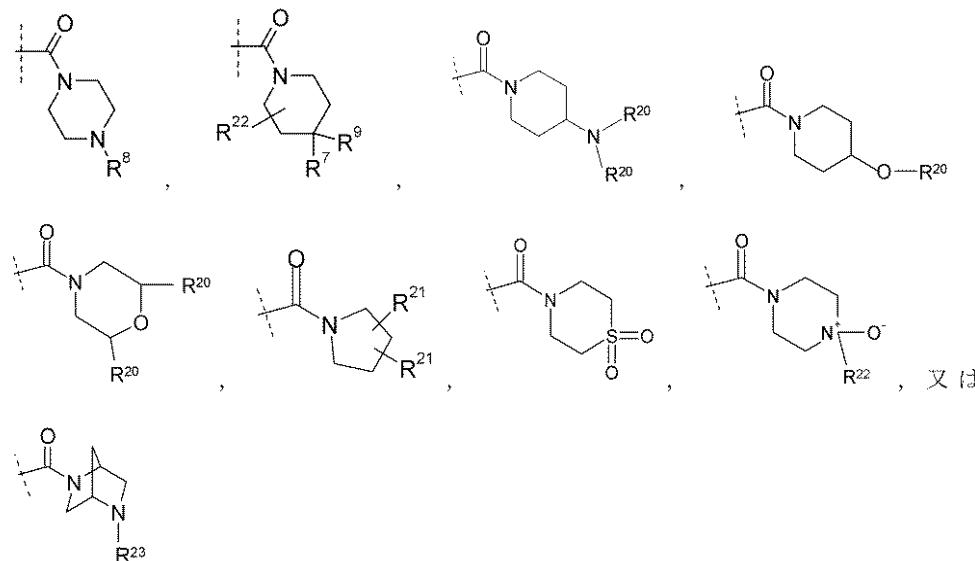
40

50

であり、式中、点線は式 I a の R⁴ 位置への結合部位を表し、

R⁵ は、ハロゲン、

【化 3 0】



10

であり、式中、点線は R⁵ 位置への結合部位を表し、

20

R⁶ は水素、ハロゲン、- C N 又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R⁷ は水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R⁸ は、各々独立に水素、- (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、- C (O) (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、- C (O) - (C₃ - C₈) シクロアルキル、又は - S (O₂) - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R⁹ は水素、又はハロゲンであり、

30

R²⁰ は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R²¹ は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R²² は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

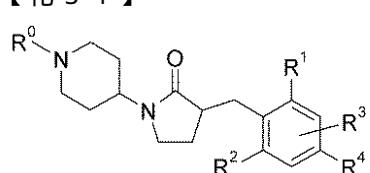
R²³ は、各々独立に水素、- (C₁ - C₃) アルキル、又は - C (O) O - (C₁ - C₄) アルキルである。

【0015】

別の実施形態では、本発明は式 I a で表される構造を有する化合物、

40

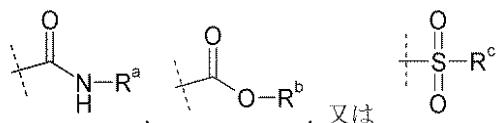
【化 3 1】



(I a) 又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

R⁰ は

【化32】



であり、式中、点線は式I a の R⁰ 位置への結合部位を表し、

R^a は - (C₁ - C₃) アルキルであり、R^b は - (C₁ - C₃) アルキルであり、R^c は - (C₁ - C₃) アルキルであり、

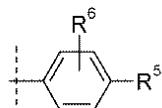
R¹ は塩素、フッ素又は臭素であり、

R² は塩素、フッ素又は臭素であり、

R³ は水素又はハロゲンであり、

R⁴ は

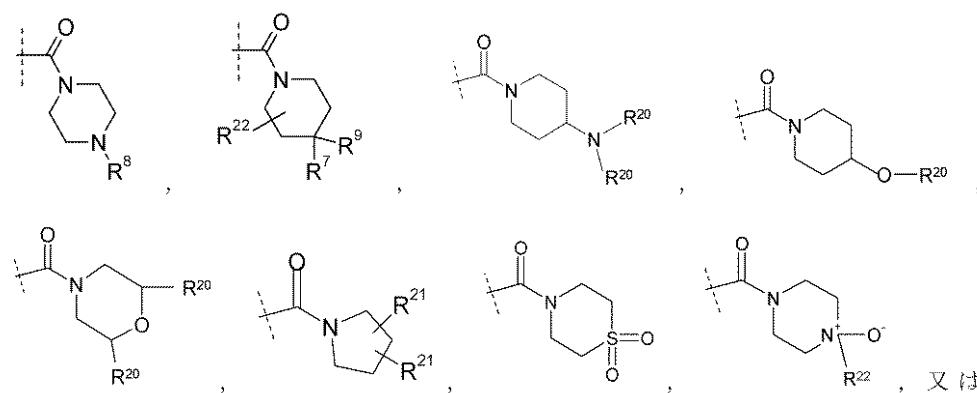
【化33】



であり、式中、点線は式I a の R⁴ 位置への結合部位を表し、

R⁵ は、ハロゲン、

【化34】



であり、式中、点線は R⁵ 位置への結合部位を表し、

R⁶ は水素、ハロゲン、-CN 又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R⁷ は水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₄) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R⁸ は、各々独立に水素、- (C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、-C(O)(C₁ - C₆) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）、-C(O)- (C₃ - C₈) シクロアルキル、又は -S(O)₂- (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R⁹ は水素、又はハロゲンであり、

R²⁰ は各々独立に水素又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R²¹ は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

R²² は各々独立に水素、ハロゲン又は - (C₁ - C₃) アルキル（任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

10

20

30

40

50

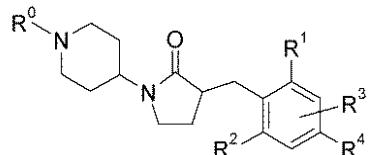
R²は各々独立に水素又は-(C₁-C₃)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R²は、各々独立に水素、-(C₁-C₃)アルキル、又は-C(O)O-(C₁-C₄)アルキルである。

【0016】

別の実施形態では、本発明は式Iaで表される構造を有する化合物、

【化35】



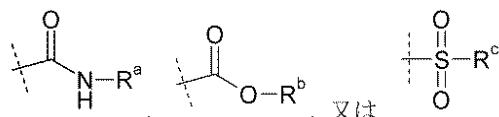
10

(Ia)

又はその薬理学的に許容できる塩の提供に関する。詳細には、式中、

R⁰は

【化36】



20

であり、式中、点線は式IaのR⁰位置への結合部位を表し、

R^aは-(C₁-C₃)アルキルであり、R^bは-(C₁-C₃)アルキルであり、R^cは-(C₁-C₃)アルキルであり、

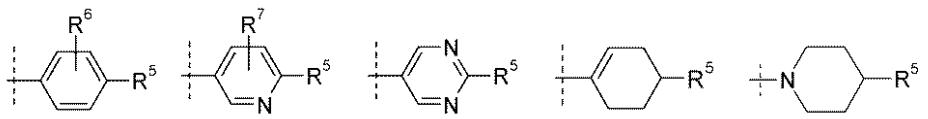
R¹は塩素、フッ素又は臭素であり、

R²は塩素、フッ素又は臭素であり、

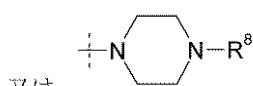
R³は水素又はハロゲンであり、

R⁴は

【化37】



30

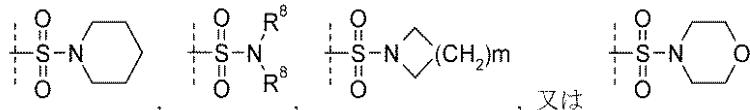


又は

であり、式中、点線は式IaのR⁴位置への結合部位を表し、

R⁵は、-SO₂-(C₁-C₄)アルキル、

【化38】



40

であり、式中、点線はR⁵位置への結合部位を表し、式中、mは1、2又は3であり、

R⁶は水素、ハロゲン、-CN又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R⁷は水素、ハロゲン又は-(C₁-C₄)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)であり、

R⁸は、各々独立に水素、-(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)(C₁-C₆)アルキル(任意に1~3個のハロゲンで置換されていてもよい)、-C(O)-(C₃-C₈)シクロアルキル、又は-S(O)

50

C_2) - (C_1 - C_3) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) である。

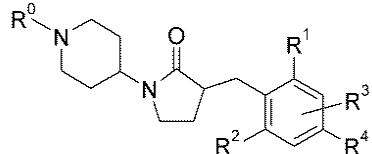
【0017】

本発明の別の実施形態は上記の実施形態を更に限定した形態の提供に関し、それは以下から選択される。具体的には下記の各々の形態を各々独立に、上記の実施形態の各々と組み合わせてもよく、またかかる特定の組合せを選択し、かかる選択の際に可変部分を適宜調整することにより、更に限定された他の実施形態とすることができる。

【0018】

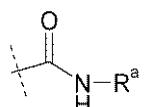
本発明の好適な実施形態は、以下の構造式で表される。

【化39】



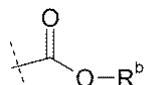
式中、 R^0 は

【化40】



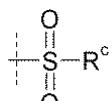
である。好ましくは R^0 は

【化41】



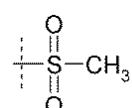
である。好ましくは R^0 は

【化42】



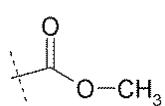
である。好ましくは R^0 は

【化43】



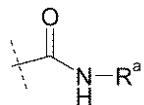
である。好ましくは R^0 は

【化44】



である。好ましくは R^0 は

【化45】



であり、式中、 R^a は - (C_1 - C_3) アルキルである。好ましくは R^0 は

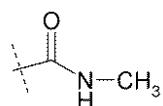
10

20

30

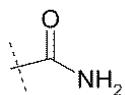
40

【化46】



である。好ましくは R^0 は

【化47】



10

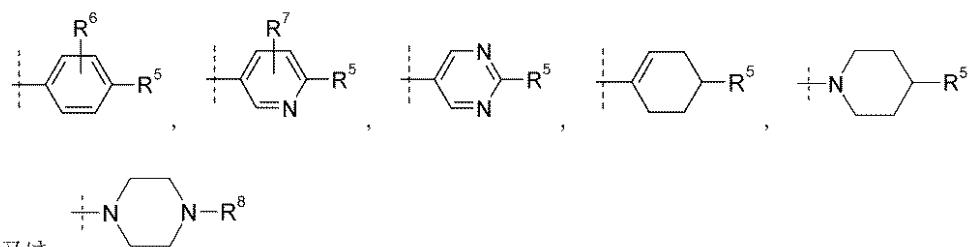
である。

【0019】

好ましくは R^1 はハロゲンである。好ましくは R^1 は $-CH_3$ である。好ましくは R^1 は塩素、フッ素又は臭素である。好ましくは R^1 は塩素である。好ましくは R^1 はフッ素である。好ましくは R^1 は臭素である。好ましくは R^2 はハロゲンである。好ましくは R^2 は $-CH_3$ である。好ましくは R^2 は塩素、フッ素又は臭素である。好ましくは R^2 は塩素である。好ましくは R^2 はフッ素である。好ましくは R^2 は臭素である。好ましくは R^1 は塩素であり、 R^2 は塩素である。好ましくは R^3 は水素である。好ましくは R^3 はハロゲンである。好ましくは、 R^1 および R^2 は、塩素であり、 R^3 は水素である。好ましくは R^4 は

20

【化48】

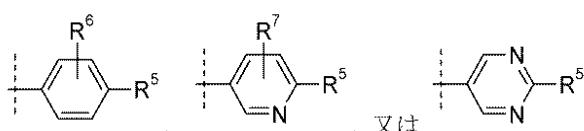


又は

である。好ましくは R^4 は

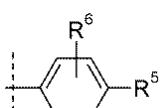
30

【化49】



である。好ましくは R^4 は

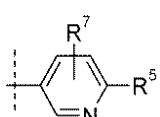
【化50】



40

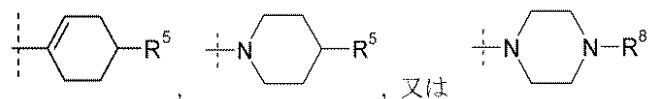
である。好ましくは R^4 は

【化51】



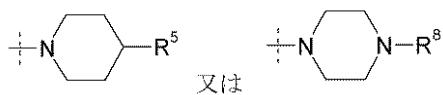
である。好ましくは R^4 は

【化 5 2】



である。好ましくは R^4 は

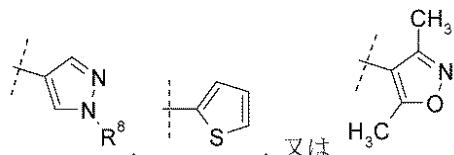
【化 5 3】



10

である。好ましくは R^4 は

【化 5 4】



である。好ましくは R^4 は

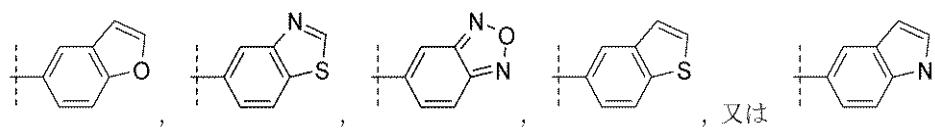
【化 5 5】



20

である。好ましくは R^4 は

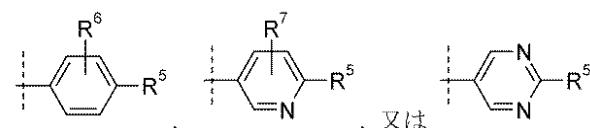
【化 5 6】



30

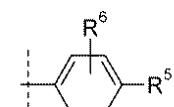
である。好ましくは R^4 は

【化 5 7】



である。好ましくは R^4 は

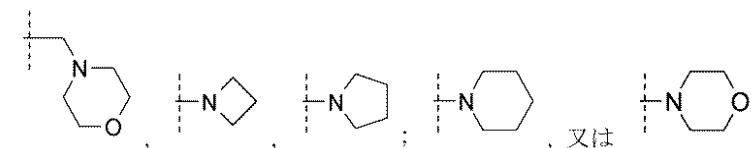
【化 5 8】



40

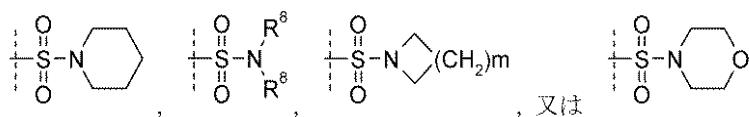
であり、 R^6 は水素である。好ましくは R^5 は $-N(R^8)(R^8)$ 、

【化 5 9】

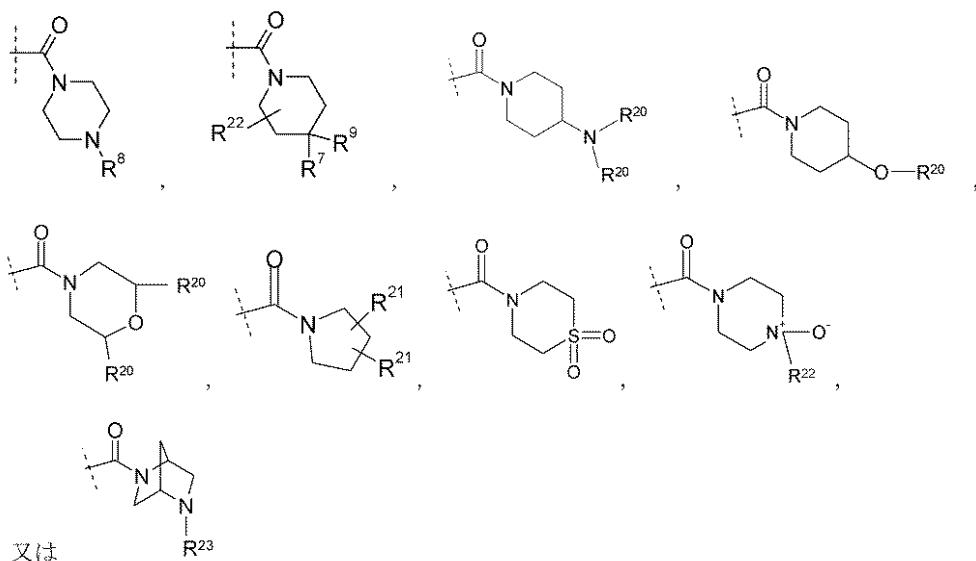


50

である。好ましくは R^5 は $-SO_2-$ (C_1-C_4) アルキル、
【化 6 0】

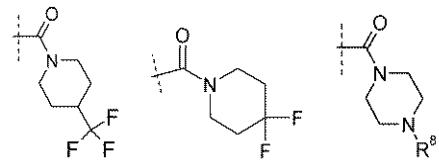


である。好ましくは R^5 はハロゲン、
【化 6 1】



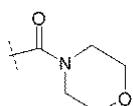
である。好ましくは R^5 は

【化 6 2】



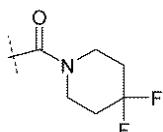
式中、 R^8 は $- (C_1-C_3)$ アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されてもよい)、又は、

【化 6 3】



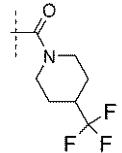
である。好ましくは R^5 は

【化 6 4】



である。好ましくは R^5 は

【化 6 5】



10

20

30

40

50

である。好ましくは R^5 はハロゲンである。好ましくは、 R^5 は、塩素又はフッ素である。好ましくは R^6 は水素である。好ましくは R^6 はハロゲンである。好ましくは R^6 は - (C_1 - C_4) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) である。好ましくは R^7 は水素である。好ましくは、 R^7 は、ハロゲン又は - (C_1 - C_4) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) である。好ましくは R^7 はハロゲンである。好ましくは R^7 は - (C_1 - C_4) アルキル (任意に 1 ~ 3 個のハロゲンで置換されていてもよい) である。好ましくは R^8 は各々独立に水素である。好ましくは R^8 は各々独立に - (C_1 - C_3) アルキルである。好ましくは R^8 は各々独立に - CH_3 である。好ましくは R^9 は水素である。好ましくは R^9 はハロゲンである。好ましくは、 R^7 はフッ素であり、 R^9 はフッ素である。

10

【 0 0 2 0 】

本発明の好ましい実施形態は、式の化合物 4 - { (R) - 3 - [3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ピフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルおよび 4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミドである。本発明の別の実施形態は本願明細書に記載の新規な中間体であって、11 - - HSD1 の阻害に有用な、本願明細書に記載の式 I の化合物及びそれに関連する諸実施形態に係る化合物の調製用の中間体の提供に関する。本発明の別の実施形態は、4 - { (R) - 3 - [3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ピフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルおよび 4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド又はその薬理学的に許容できる塩を調製するのに有用な、本願明細書において、記載されている新規な中間体調製物である。

20

【 0 0 2 1 】

2 型糖尿病患者では通常、罹患率及び早熟性の死亡率の増加につながる異常なグルコースホメオスタシス及び高血糖症の原因となる「インシュリン耐性」が進行する。異常なグルコースホメオスタシスは肥満症、高血圧、並びに脂質、リポタンパク質及びアポリポタンパク質の代謝の変調を伴う。2 型糖尿病患者では心血管性の合併症 (例えばアテローム性動脈硬化症、冠状心疾患、発作、末梢血管疾患、高血圧、腎症、神経病変及び網膜症) が発症する危険性が高い。したがって、グルコースホメオスタシス、脂質代謝、肥満症及び高血圧の治療的制御は糖尿病の抑制及び治療において、重要である。インスリン抵抗性を有するが 2 型糖尿病を示さない多くの患者は「エックス症候群」又は「メタボリックシンドローム」に罹患する危険性が高い。メタボリックシンドロームは腹部の肥満、高インスリン血症、高血圧症、低HDL、高VLDL、高血圧、アテローム性動脈硬化症、冠状心疾患及び慢性腎不全と共にインスリン抵抗性が示されるのが特徴である。これらの患者は顕性の糖尿病が進行しているか否かに関わらず、上記の心血管性の合併症に罹患する危険性が高い。

30

【 0 0 2 2 】

本発明の化合物は 11 - - HSD1 を阻害することにより、11 - - HSD1 の阻害が効果的である、広範囲にわたる症状及び障害の治療に有用である。これらの障害及び症状を、「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」として本願明細書では定義する。当業者であれば、11 - - HSD1 活性の、障害時における病態又は障害へのホメオスタシス応答との関連性から、「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」を同定することが可能である。すなわち、当該化合物は例えば「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」の疾患、症状、関連する症候又は後遺症の予防、治療又は軽減にとり有用である。

40

【 0 0 2 3 】

50

「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」としては、限定されないが、糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、高血糖、高インシュリン血症、細胞不全、第1段階応答の復元による細胞機能の改良、食事による高血糖、アポトーシス防止、障害性の絶食時グルコースレベル(IGF)、メタボリックシンドローム、低血糖、高/低カリウム血症、標準グルカゴンレベル、改良されたLDL/HDL比率、間食の減少、摂食障害、体重減少、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)、糖尿病の結果としての肥満症、成人における不顕性自己免疫性糖尿病(LADA)、インスリン症、小島移植、小児糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病性の遅い合併症、ミクロ/マクロアルブミン尿症、腎症、網膜症、神経病変、糖尿病性足潰瘍、グルカゴン投与による腸運動性の減少、短小腸症候群、制瀉、胃液分泌増加、血流減少、勃起障害、縁内障、手術後侵襲、虚血後の血流再灌流によって生じる器官・組織損傷の回復、虚血心障害、心臓機能不全、うっ血性心不全、発作、心筋梗塞、不整脈、早死、抗アポトーシス、癌、耐糖能異常(IGT)、インスリン抵抗症候群、メタボリックシンドローム、エックス症候群、高脂血症、異脂肪血症、過トリグリセリド血症、リポ蛋白過剰血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症などの動脈硬化、グルカゴノーマ、急性膵炎、循環器病、高血圧、心臓肥大症、胃腸障害、肥満症、肥満症の結果としての糖尿病、糖尿病性異脂肪血症などが挙げられる。すなわち、本発明はまた、「糖尿病性障害」及び「メタボリックシンドローム障害」の治療に伴う不必要的副作用の1つ以上を低減又は排除する、当該障害の治療方法の提供に関する。 10

【0024】

本発明は更に、11-HSD1活性の阻害、11-HSD1活性により媒介される哺乳類の細胞応答の阻害、哺乳類における糖血値の減少、過剰な11-HSD1活性から生じる疾患の治療、哺乳類における糖尿病及び他のメタボリックシンドローム障害の治療、並びに糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満症、高血糖、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、発作、神経病変の治療、及び損傷回復に使用するための、式Iの化合物若しくはその製薬塩、又は式Iの化合物若しくはその製薬塩並びに薬理学的に許容できる担体、希釈剤若しくは賦形剤を含有する医薬組成物の提供に関する。すなわち、本発明の方法には式Iの化合物の予防的及び治療的投与が含まれる。 20

【0025】

本発明は更に、11-HSD1活性の阻害用薬剤の製造、11-HSD1活性により媒介される哺乳類の細胞応答の阻害用薬剤の製造、哺乳類における糖血値の抑制用薬剤の製造、過剰な11-HSD1活性から生じる疾患の治療用薬剤の製造、哺乳類における糖尿病及び他のメタボリックシンドローム障害の治療用薬剤の製造、並びに糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満症、高血糖、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、発作、神経病変及び不良な損傷回復の治療用薬剤の製造への、式Iの化合物若しくはその製薬塩の使用方法の提供に関する。 30

【0026】

本発明は更に、哺乳類における過剰な11-HSD1活性から生じる疾患の治疗方法、哺乳類における11-HSD1活性の阻害方法、11-HSD1活性により媒介される哺乳類の細胞応答の阻害方法、哺乳類における糖血値の低減方法、哺乳類における糖尿病及び他のメタボリックシンドローム障害の治疗方法、並びに糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満症、高血糖、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、発作、神経病変及び不良な損傷回復の治疗方法であって、かかる治療を必要とする哺乳類に、11-HSD1活性の阻害に十分な量の、式Iの化合物若しくはその薬理学的に許容できる塩、又は式Iの化合物若しくはその製薬塩、並びに薬理学的に許容できる担体、希釈剤若しくは添加剤を含んでなる医薬組成物を投与することを含んでなる前記方法の提供に関する。 40

【0027】

本発明は更に、式Iの化合物若しくはその製薬塩、並びに薬理学的に許容できる担体、希釈剤若しくは添加剤を含んでなる医薬組成物であって、11-HSD1活性の阻害、11-HSD1活性により媒介される細胞応答の阻害、哺乳類における糖血値の減 50

少、哺乳類における糖尿病及び他のメタボリックシンドローム障害の治療、並びに糖尿病、メタボリックシンドローム、肥満症、高血糖、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、発作、神経病変及び不良な損傷回復の予防又は治療用に調製された、前記医薬組成物の提供に関する。

【0028】

本発明の更なる態様では本発明の化合物は更なる1つ以上の活性物質と適切な比率で組み合わされて投与される。かかる更なる活性物質は例えば抗糖尿病剤、抗肥満症剤、降圧剤、糖尿病に起因若しくは関連する合併症の治療剤、並びに肥満症に起因若しくは関連する合併症及び障害の治療剤から選択されていてもよい。以下のリストにおいて、かかる組合せの幾つかのグループを列挙する。以下に名称を列挙する各々の薬剤を、同様に名称を列挙する他の薬剤と混合して、更なる組合せを提供してもよいことが理解されよう。

10

【0029】

すなわち、本発明の別の実施形態では本発明の化合物を、1つ以上の抗糖尿病剤との組み合わせで投与してもよい。

【0030】

好適な抗糖尿病剤としては、インシュリン、インシュリンアナログ及び誘導体（欧洲特許出願公開第792290号（Novo Nordisk A/S）に記載の例えばN_B²₉ - テトラデカノイル・デス（B30）ヒトインスリン、欧洲特許出願公開第214826号及び第705275号（Novo Nordisk A/S）に記載の例えばA_{s p}^B₂₈ヒトインスリン、米国特許第5504188号（イーライ・リリー）に記載の例えばLys^B₂₈Pro^B₂₉ヒトインスリン、欧洲特許出願公開第368187号、アベンティス）に記載の例えばLantus、登録商標、GLP-1及びGLP-1誘導体（例えば国際公開第98/08871号（Novo Nordisk A/S）に記載のもの）、並びに経口投与において、有効な血糖降下剤が挙げられる。

20

【0031】

経口投与で有効な血糖降下剤としては、以下のものが含まれる：イミダゾリン、スルホニル尿素、ビグアニド、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、インシュリン抵抗性改善薬、インシュリン分泌促進物質（例えばグリメピリド）、-グルコシダーゼ阻害剤、及び-細胞のATP依存性カリウムチャネルに作用する物質（例えば国際公開第97/26265号パンフレット、国際公開第99/03861号パンフレット及び国際公開第00/37474号パンフレット（Novo Nordisk A/S）において開示されるようなカリウムチャネル開放物質、又はミチグリニド、又はカリウムチャネルブロッカー（例えばBTS-67582）、ナテグリニド、グルカゴンアンタゴニスト（例えば国際公開第99/01423号パンフレットおよび国際公開第00/39088号パンフレット（Novo Nordisk A/SおよびAgouron Pharmaceuticals, Inc.）に記載されるもの）、GLP-1アンタゴニスト、DPP-IV（ジペプチジルペプチダーゼ-IV）阻害剤、PTPアーゼ（タンパク質チロシンホスファターゼ）阻害剤、糖新生及び/又は糖原分解の刺激に関係する肝酵素阻害剤、グルコース取り込み調節因子、グルコキナーゼ（GK）の活性剤（例えば、国際公開第00/58293号パンフレット、国際公開第01/44216号パンフレット、国際公開第01/83465号パンフレット、国際公開第01/83478号パンフレット、国際公開第01/85706号パンフレット、国際公開第01/85707号パンフレット及び国際公開第02/08209号パンフレット（Hoffmann-La Roche社）に開示されるもの、又は国際公開第03/00262号パンフレット、国際公開第03/00267号パンフレット及び国際公開第03/15774号パンフレット（AstraZeneca社）において開示されるもの）、GSK-3（グリコゲン合成酵素キナーゼ-3）阻害剤、HMG CoA阻害剤（スタチン）などの抗脂質物質などの脂質代謝調節化合物、摂食を低下させる化合物、PPAR- α 、PPAR- β 及びPPAR- γ サブタイプを含むPPAR（ペルオキシソーム増殖剤で活性化する受容体）リガンド及びRXR（レチノイドX受容体）アゴニスト（例えばALR-T-268、L

30

G）リガンド））の活性剤（例えば、国際公開第00/58293号パンフレット、国際公開第01/44216号パンフレット、国際公開第01/83465号パンフレット、国際公開第01/83478号パンフレット、国際公開第01/85706号パンフレット、国際公開第01/85707号パンフレット及び国際公開第02/08209号パンフレット（Hoffmann-La Roche社）に開示されるもの、又は国際公開第03/00262号パンフレット、国際公開第03/00267号パンフレット及び国際公開第03/15774号パンフレット（AstraZeneca社）において開示されるもの）、GSK-3（グリコゲン合成酵素キナーゼ-3）阻害剤、HMG CoA阻害剤（スタチン）などの抗脂質物質などの脂質代謝調節化合物、摂食を低下させる化合物、PPAR- α 、PPAR- β 及びPPAR- γ サブタイプを含むPPAR（ペルオキシソーム増殖剤で活性化する受容体）リガンド及びRXR（レチノイドX受容体）アゴニスト（例えばALR-T-268、L

40

G）リガンド））の活性剤（例えば、国際公開第00/58293号パンフレット、国際公開第01/44216号パンフレット、国際公開第01/83465号パンフレット、国際公開第01/83478号パンフレット、国際公開第01/85706号パンフレット、国際公開第01/85707号パンフレット及び国際公開第02/08209号パンフレット（Hoffmann-La Roche社）に開示されるもの、又は国際公開第03/00262号パンフレット、国際公開第03/00267号パンフレット及び国際公開第03/15774号パンフレット（AstraZeneca社）において開示されるもの）、GSK-3（グリコゲン合成酵素キナーゼ-3）阻害剤、HMG CoA阻害剤（スタチン）などの抗脂質物質などの脂質代謝調節化合物、摂食を低下させる化合物、PPAR- α 、PPAR- β 及びPPAR- γ サブタイプを含むPPAR（ペルオキシソーム増殖剤で活性化する受容体）リガンド及びRXR（レチノイドX受容体）アゴニスト（例えばALR-T-268、L

50

- 1 2 6 8 又は L G - 1 0 6 9) 。

【 0 0 3 2 】

もう 1 つの実施形態では、本発明の化合物はインスリン又は N^{B29} - テトラデカノイルデス (B 3 0) ヒトイ ns ンスリン、 $A s p^{B28}$ ヒトイ ns ンスリン、 $L y s^{B28} P r o^{B29}$ ヒトイ ns ンスリン、 L a n t u s (登録商標) などのインスリンアナログ又は誘導体、又はこれらの 1 つ又はそれ以上からなる混合製剤と併用して投与される。

【 0 0 3 3 】

本発明の更なる実施形態では本発明の化合物はグリベンクラミド、グリビジド、トルブタマイド、クロロバミデム、トラザミド、グリメブリド、グリカジド及びグリブリドなどのスルホニル尿素と併用して投与される。

10

【 0 0 3 4 】

本発明の他の実施形態では本発明の化合物はビグアニド例えばメトホルミンと併用して投与される。

【 0 0 3 5 】

本発明の更に他の実施形態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ナテグリニドと併用して投与される。

【 0 0 3 6 】

本発明の更に別の実施形態では本発明の化合物はチアゾリジンジオンインスリン抵抗性改善薬、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、イサグリタゾン、ダルグリタゾン、エングリタゾン、 C S - 0 1 1 / C I - 1 0 3 7 又は T 1 7 4 又は国際公開第 9 7 / 4 1 0 9 7 号パンフレット、国際公開第 9 7 / 4 1 1 1 9 号パンフレット、国際公開第 9 7 / 4 1 1 2 0 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 4 1 1 2 1 号パンフレット及び国際公開第 9 8 / 4 5 2 9 2 号パンフレット (Dr . Reddy ' s Research Foundation) に開示された化合物と併用して投与される。

20

【 0 0 3 7 】

本発明の更に他の実施形態では本発明の化合物は例えば G I 2 6 2 5 7 0 、 Y M - 4 4 0 、 M C C - 5 5 5 、 J T T - 5 0 1 、 A R - H 0 3 9 2 4 2 、 K R P - 2 9 7 、 G W - 4 0 9 5 4 4 、 C R E - 1 6 3 3 6 、 A R - H 0 4 9 0 2 0 、 L Y 5 1 0 9 2 9 、 M B X - 1 0 2 、 C L X - 0 9 4 0 、 G W - 5 0 1 5 1 6 などのインスリン抵抗性改善薬と、又はラガグリタザール (N N - 6 2 2 又は (-) D R F - 2 7 2 5) (Dr . Reddy ' s Research Foundation) などの国際公開第 9 9 / 1 9 3 1 3 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 5 0 4 1 4 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 6 3 1 9 1 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 6 3 1 9 2 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 6 3 1 9 3 号パンフレットなどに開示される、及び本明細書に援用する国際公開第 0 0 / 2 3 4 2 5 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 2 3 4 1 5 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 2 3 4 5 1 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 2 3 4 4 5 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 2 3 4 1 7 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 2 3 4 1 6 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 6 3 1 5 3 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 6 3 1 9 6 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 6 3 2 0 9 号パンフレット、国際公開第 0 0 / 6 3 1 9 0 号パンフレット及び国際公開第 0 0 / 6 3 1 8 9 号パンフレット (Novo Nordisk A / S) に開示される化合物と併用して投与してもよい。

30

40

【 0 0 3 8 】

本発明の更なる実施形態では本発明の化合物は - グルコシダーゼ阻害剤、例えばボグリボース、エミグリテート、ミグリトール又はアカルボースと併用して投与される。

【 0 0 3 9 】

本発明の他の実施形態では本発明の化合物は - 細胞の A T P - 依存性のカリウムチャ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、グリビジド、グリカジド、 B T S - 6 7 5 8 2 又はレパグリニドと併用して投与される。

【 0 0 4 0 】

50

本発明の更に他の実施形態ではナテグリニドと併用して本発明の化合物を投与してもよい。

【0041】

本発明の更に他の実施形態では本発明の化合物は抗脂血薬又は抗高脂血薬、例えばコレステラミン、コレステチポル、クロフィブレート、ゲムフィプロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シムバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、プロブコル、デキストロチロキシン、フェノフィブレート又はアトロバスチンと併用して投与される。

【0042】

本発明の更に他の実施形態では本発明の化合物は食物摂取を低下させる化合物と併用して投与される。

10

【0043】

本発明の他の実施形態では本発明の化合物は一種以上の上記化合物と併用して、例えば、メトホルミンとグリブライドなどのスルホニル尿素、スルホニル尿素とアカルボース、ナテグリニドとメトホルミン、レパグリニドとメトホルミン、アカルボースとメトホルミン、スルホニル尿素、メトホルミンとトログリタゾン、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、メトホルミン及びスルホニル尿素、インスリンとトログリタゾン、インスリンとロバスタチン等と併用して投与される。

【0044】

本願明細書における化合物の説明に使用される用語はそれらの通常の意味を有する。

【0045】

本発明の用語「(C₁ - C₃)アルキル」、「(C₁ - C₄)アルキル」又は「(C₁ - C₆)アルキル」は示された炭素原子数の直鎖又は分岐鎖状の飽和脂肪族基(例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルなど)を指す。用語「(C₁ - C₆)アルコキシ」は酸素原子を介して結合したC₁ - C₆アルキル基を指し、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソブロポキシ基などが含まれる。「ハロゲン」という用語はフッ素、塩素、臭素及びヨウ素のことを指す。用語「(C₃ - C₈)シクロアルキル」は3~8個の炭素原子数(通常3~7個の炭素原子数)の飽和若しくは部分的に飽和した炭素環式環のことを指す。(C₃ - C₈)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、シクロヘプチル基などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0046】

本願明細書で用いられる「任意に置換されていてもよい」又は「任意の置換基」という用語は対象となる基が、非置換でもよく、又は1つ以上の特定の置換基で置換されていてもよいことを意味する。その対象となる基が複数の置換基で置換されるとき、それらの置換基は同じでもよく、異なってもよい。更に、用語「独立に」、「独立に...である」及び「独立に...から選択される」とは対象となる基が同じでもよく、あるいは異なってもよいことを意味する。本願明細書で定義される具体的な用語は構造式中で複数回用いられてよく、また各々の用語は各々の出現の際に個別的に定義されるものとする。

【0047】

例えばモルモット、イヌ、ネコ、ネズミ、マウス、ハムスター及び靈長類(ヒトを含む)は本発明の用語「患者」の範囲内に含まれるものと理解される。好適な患者はヒトである。「患者」という用語には家畜が含まれる。家畜は食糧生産のために飼育される動物である。乳牛、種牛、雌牛、去勢ウシ、ヒツジ、バッファロ、バイソン、ヤギ及びアンテロープのようないわゆる反芻動物が、家畜の例として挙げられる。家畜の他の例としてはブタ及び鳥(家禽)(例えばニワトリ、カモ、シチメンチョウ及びガチョウ)などが挙げられる。治療対象となる患者は好ましくは哺乳類(特にヒト)である。

40

【0048】

本願明細書に用いられる用語「治療」、「処置する」及び「治療する」はそれら的一般的に容認される意味を包含し、即ち、所定の状態または疾患に罹患するかまたは進行させるリスクを予防または低下させ、本明細書に記載の疾患、障害又は病理的状態の進行又は

50

重症化を防止、阻害、抑制、緩和、改善、緩慢化、停止、遅延又は逆転させ、予防し、及び／又は現存する症状を治療するための、患者の管理及び看護を含み、例えば症状又は合併症の緩和又は軽減、又はその疾患、障害又は病理的状態の治癒又は排除を包含する。本発明の方法は必要に応じて、医学的な治療及び／又は予防的治療の両方を含んでなる。

【0049】

本発明の用語「治療上有効量」とは本願明細書に記載の様々な病的状態の症候を緩和するのに十分な、本発明の化合物の量を意味する。本発明により投与される化合物の具体的な投与量は当然ながら、例えば投与される化合物、投与経路、患者健康状態及び治療対象の病的状態などの、個別的な状態を取り巻く具体的な状況を考慮して決定される。

【0050】

「組成物」とは医薬組成物を意味し、1つ以上の式Iの化合物を含有する1つ以上の主成分と、担体を構成する1つ以上の不活性成分を含んでなる医薬製剤が含まれる。したがって、本発明の医薬組成物には本発明の化合物と、薬理学的に許容できる担体とを混ぜることにより調製されるあらゆる組成物が含まれる。

【0051】

用語「適切な溶媒」とは反応物質を十分に溶解させ、進行中の反応に影響を与えず、所望の反応のための場を提供する、あらゆる溶媒又は溶媒の混合物のことを指す。

【0052】

用語「ユニットドーズの形態」とは被験者及び他の非ヒト動物に対する単位の薬用量として適切な物理的に個別の単位を意味し、各単位は適当な医薬担体との組み合わせで所望の治療効果を生じると計算された活性物質の所定量を含有する。

【0053】

本発明の化合物は1つ以上のキラル中心を有してもよく、種々の立体異性配置を有してもよい。本発明の化合物はこれらのキラル中心の結果として、ラセミ化合物として存在してもよく、個々の鏡像異性体若しくは鏡像異性体の混合物として存在してもよく、あるいはジアステレオマー若しくはジアステレオマー混合物として存在してもよい。全てのかかるラセミ化合物、鏡像異性体、ジアステレオマー及び混合物は純粋であっても、部分的に精製されても、未精製の混合物であっても、本発明の範囲内に含まれる。本願明細書において提供される例において、キラル中心又は周知の立体配置中心を含有する分子を示すときはその立体化学を、化合物名と分子の構造表示を用いて示すものとする。立体化学が不明若しくは未定義である場合、その立体化学は化合物名又は分子の構造表示では示さない。本発明の実施形態には本願明細書において提供される実施例が含まれ、その実施例においては1つのキラル若しくは立体配座の形又はその塩のみが記載されているが、当然ながら、本発明の別の実施形態には他の全ての立体異性体及び／又構造異性体、並びにその薬理学的に許容できる塩が含まれる。これらの実施形態にはあらゆる単離された鏡像異性体、ジアステレオマー、及び／又はこれらの構造異性体、並びに複数の形を含んでいるいかなる混合物も含まれる。

【0054】

更に、分子中に、二重結合、完全若しくは部分的に飽和した環系、又は1以上の不斉中心又は回転が制限された結合が存在するとき、ジアステレオマーが形成されうる。本発明では単離された、純粋な、部分的に精製されたジアステレオマー又はそれらの混合物としてのいかなるジアステレオマーであってもよく、本発明の範囲内に含まれることに留意すべきである。更にまた、本発明の化合物の幾つかは異なる互変異性体の形として存在してもよく、当該化合物がとることができるいかなる互変異性体の形態も本発明の範囲内に含まれることに留意すべきである。

【0055】

本願明細書で用いられる用語「鏡像異性体富化」は一方の鏡像異性体の量の、他方の鏡像異性体と比較しての増大を指す。達成された鏡像異性体富化を表現する簡単な方法は鏡像異性体過剰率の概念、すなわち「e e」の概念であって、以下の式を用いて表される。

10

20

30

40

【数1】

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

式中、 E^1 は第1の鏡像異性体の量であり、 E^2 は第2の鏡像異性体の量である。すなわち、二つの鏡像異性体の最初の比がラセミ体混合物のように 50 : 50 であり、かつ、70 : 30 の最終比を生じるに十分な鏡像異性体富化が達成される場合、第1の鏡像異性体に関する上記 ee (鏡像異性体過剰率) は 40 % である。しかしながら、最終比が 90 : 10 である場合、第1の鏡像異性体に関する上記 ee (鏡像異性体過剰率) は 80 % である。 90% を超えない ee が好ましく、 95% を超えない ee が最も好ましく、 99% を超えない ee が特に最も好ましい。鏡像異性体富化は当業者によりキラルカラムによるガスクロマトグラフィ又は高速液体クロマトグラフィなどの標準の技法及び方法を使用して容易に決定される。鏡像異性体対の分離実施に必要な適切なキラルカラム、溶出液及び条件の選択は当業者にとって公知である。更に、式 I の化合物の個別の立体異性体及び鏡像異性体は当業者によって、J. J. Jacquesら、「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」, John Wiley and Sons, Inc. 1981、及び E. L. Eliel と S. H. Wilen, 「Stereochimistry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience 1994)、並びに 1998 年 4 月 29 日発行の欧洲特許出願公開第 838448 号明細書に開示されたような周知の技法及び分離法を利用して調製できる。分離の例としては再結晶技法又はキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

【0056】

式 I の化合物は種々の手順により当該技術の当業者により調製できるが、その幾つかに關して、以下に記載の手順及び反応式において、示すこととする。式 I の化合物の生成に必要な具体的な工程の順序は合成しようとする具体的な化合物、出発物質及び置換基の相対的反応性などにより変化する。試薬又は出発物質は当業者であれば容易に入手でき、市販品でない材料の場合には当業者に公知の通常用いられる標準的な手順に従い、下記の種々の工程及び反応式に沿って容易に合成できる。

【0057】

以下の反応式、調製例、実施例及び手順は本発明の実施をより詳細に説明するために提供されるものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。当業者であれば、本発明の技術思想と範囲から逸脱することなく多様な改善を実施できることを認識するであろう。本願明細書で言及される全ての刊行物は本発明が属する分野の当業者のレベルを示す。

【0058】

反応式、調製例、実施例及び手順における最適反応時間は反応の進行を通常のクロマトグラフィによりモニターすることにより決定できる。更に、本発明の化学反応はアルゴン又は窒素などの不活性雰囲気下で実施することが好ましい。溶媒の選択はその使用する溶媒が進行中の反応に不活性で、かつ反応物質を十分に可溶化して所望の反応を実施するものである限り、通常問題とはならない。化合物はその後の反応に供する前に分離・精製することが好ましい。化合物形成反応の間に反応溶液から化合物を析出させ、濾過して回収してもよいし、あるいは反応溶媒を抽出、蒸発又は流出させて除去してもよい。中間体及び式 I の最終生成物は、必要に応じ、再結晶又はシリカゲル又はアルミナなどの固体支持体上のクロマトグラフィ等、通常の方法で更に精製してもよい。

【0059】

熟練した当業者は全ての置換基が全ての反応条件と適合するわけではないことを認識する。これらの化合物は合成の際、公知の方法により適切なタイミングで保護又は修飾してもよい。

【0060】

10

20

30

40

50

本願明細書の反応式、調製例、実施例及び手順に用いられる用語並びに略語は、特に指示されない限り通常の意味を有する。例えば、本願明細書では以下の用語はそれぞれ以下の意味を有する。「psi」は平方インチ当たりのポンド(圧力)を指す。「TLC」は薄層クロマトグラフィを指す。「HPLC」は高速液体クロマトグラフィを指す。「R_f」は保持係数を指す。「R_t」は保持時間を指す。「」はテトラメチルシランからのppm低磁場を指す。「MS」は質量分析法を指す。測定された分子量は、特に明記しない限り[M+H]のことを指す。「MS(APCI)」は大気圧化学イオン化質量分析法のことを指す。「UV」は紫外線分光測定法を指す。「¹H NMR」はプロトン核磁気共鳴分光測定法を指す。「LCMS」は液体クロマトグラフィ-質量分析法のことを指す。「GC/MS」はガスクロマトグラフィ/質量分析法のことを指す。「IR」は赤外線分光測定法を指す。IRスペクトルとして列挙される吸収極大は対象となる部分のみを示し、観察した全ての吸収極大を示したものではない。「RT」は室温のことを指す。

【0061】

「THF」はテトラヒドロフランのことを指す。「LAH」は水素化アルミニウムリチウムのことを指す。「LDA」はリチウムジイソプロピルアミドのことを指す。「DMSO」はジメチルスルホキシドのことを指す。「DMF」はジメチルホルムアミドのことを指す。「EtOAc」は酢酸エチルのことを指す。「Pd-C」はパラジウム/炭素のことを指す。「DCM」はジクロロメタンのことを指す。「DMAP」はジメチルアミノピリジンのことを指す。「LiHMDS」はリチウムヘキサメチルジシリザンのことを指す。「TFA」はトリフルオロ酢酸のことを指す。「EDAC」はN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩のことを指す。「HOBt」は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのことを指す。「Bn-9-BBN」はベンジル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンのことを指す。「Pd(dppf)Cl₂」は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のことを指す。「EDCI」はN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩のことを指す。「DBU」は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7のことを指す。「TBSCl」はtert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチルクロリドのことを指す。「NBS」はN-ブロモスクシニミドのことを指す。「TsoH」はp-トルエンスルホン酸のことを指す。「DCE」はジクロロエタンのことを指す。「DAST」は三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄のことを指す。「EA/H」は酢酸エチル/ヘキサン混合物のことを指す。「Pd₂(dba)₃」はビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムのことを指す。「BINAP」は2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフタレン)のことを指す。「NMP」はN-メチルピロリジンのことを指す。「TMSCN」はトリメチルシリルシアニドのことを指す。「TBAF」はテトラブチルアンモニウムフルオライドのことを指す。「Tf₂O」はトリフルオロメタンスルホン酸無水物のことを指す。「TBSO」はtert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシのことを指す。「OTf」はトリフルオロメタンスルホネートのことを指す。「MeTi(Oi-Pr)₃」はトリイソプロポキシメチルチタンのことを指す。「BBr₃」は三臭化ホウ素のことを指す。「PBr₃」は三臭化リンのことを指す。「Pd(PPh₃)₄」はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)のことを指す。「OAc」はアセテートのことを指す。「DME」はジメチルエタンのことを指す。「Et₂O」はジエチルエーテルのことを指す。「(Ph₃P)₄Pd」はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)のことを指す。「DMFDMA」はN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールのことを指す。「Et₃N」はトリエチルアミンのことを指す。「tBu」はt-ブチルのことを指す。「Dipea」はジイソプロピルエチルアミンのことを指す。「EDC」は-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩のことを指す。「HOAc」は酢酸のことを指す。「boc」はt-ブトキシカルボニルのことを指す。構造式中、「Ph」はフェニル基のことを指し、「Me」はメチル基のことを指し、「Et」はエチル基のことを指し、「Bn」はベンジル基のことを指し、「MeOH」はメタノールのことを指し、「OTf」はトリフ

10

20

30

40

50

ルオロメタンスルホネートのことを指し、「TIPS O」はトリイソプロピルシラニルオキシ基のことを指し、「TBSO」はtert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ基のことを指す。

【実施例】

【0062】

本願明細書に記載する実施例は本発明を例示するものであり、請求項に記載された本発明の範囲を限定することを目的とするものではない。調製例及び実施例ではChemDraw UltraのAutonom 2.2又はMDL Information Systems社製のMDL ISIS/Draw Version 2.5 SP1のAutonom 2000を使用するか、又はChemical Abstracts Servicesを利用することにより命名した。 10

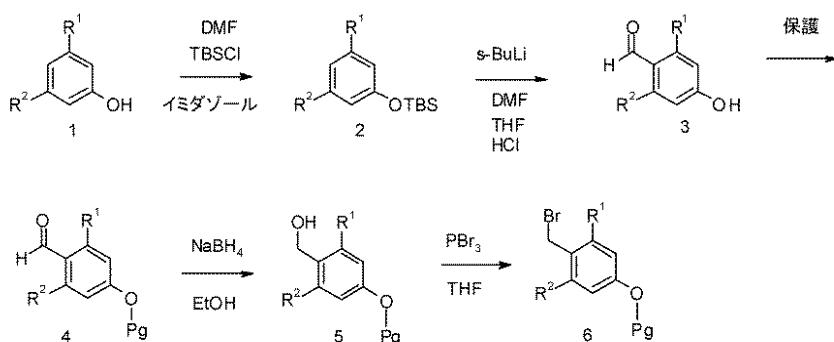
【0063】

Varian INOVA 400MHzスペクトロメータを用い、¹H NMRスペクトル(溶媒中)を得た。Mass Spectrometer(Agilent MSD SL)を備えたAgilent HP1100計測器を用いてLCMSを実施した。Waters Xterra C18(2.1×50mm、3.5ミクロン)を固定相として用い、標準的な方法として、50のカラム温度で1.0mL/分の流速で、5-100%のアセトニトリル/メタノール(50:50)(0.2%のギ酸アンモニウムを含有)の勾配で3.5分間処理し、更に0.5分間、100%のB液で処理する方法を用いた。他の標準的な方法として、50のカラム温度で1.0mL/分の流速で、5-100%のアセトニトリル/メタノール(50:50)(0.2%のギ酸アンモニウムを含有)の勾配で7分間処理し、更に1分間、100%のB液で処理する方法を用いた。Agilent MSD(ループマシン)を経た更なるMS分析は標準的なフロー注入分析(FIA)であり、カラムを用いず、0.5mL/分の流速で、80%のMeOH(6.5mMの酢酸アンモニウムを含有)で、30秒のラン時間で処理することにより実施した。 20

【0064】

反応式A

【化66】



反応式Aにおいて、任意に置換されていてもよいフェノール(1)を(例えばTBS C 1で)保護して化合物2を形成し、更に化合物2をアルデヒド(3)に変換させる。化合物3を、保護基(Pg)及び脱離基(Lg)を含む化合物と反応させ、エーテル化合物4を得る。Pgは-CH₃又は-CH₂-フェニルであってもよく、Lgはメシレート又はハロであってもよい。好ましくはLg-Pg化合物はI-CH₃又はBr-CH₂-フェニルである。アルデヒドを還元してアルコール(5)を形成させ、更に化合物6に変化させる。好ましくは化合物5をPBr₃でハロゲン化し、2-プロモメチル化合物を調製する。 40

【0065】

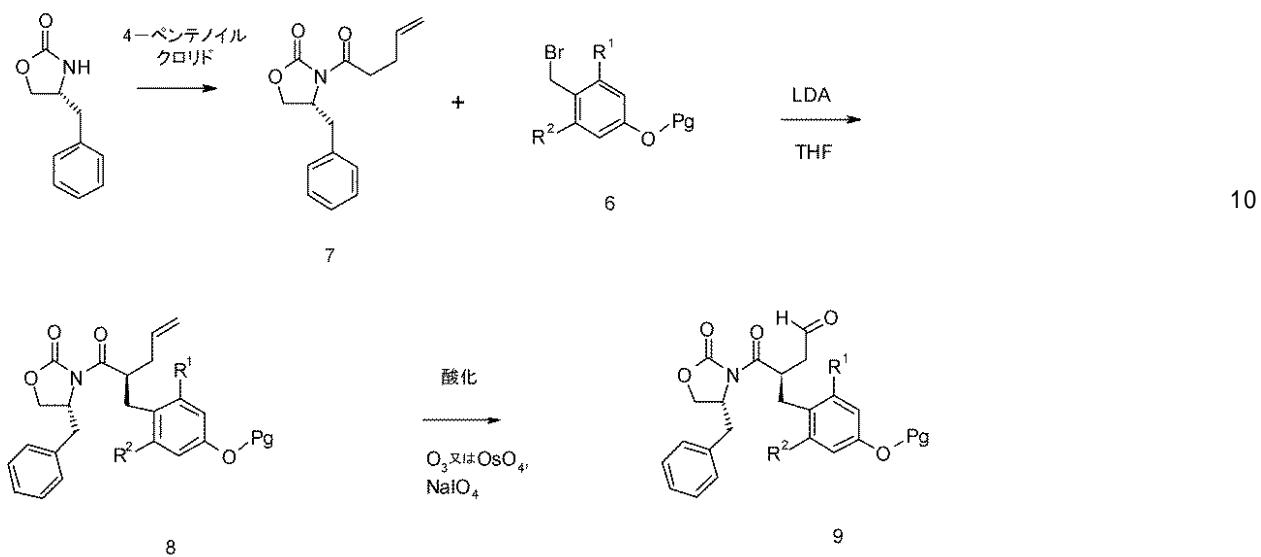
式Iの化合物およびその他の化合物を形成するための化合物の保護及び脱保護は当業者にとり周知であり、文献にも記載されている(例えばGreen及びWuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、J 50

ohn Wiley and Sons Inc.、1999を参照)。

【0066】

反応式B

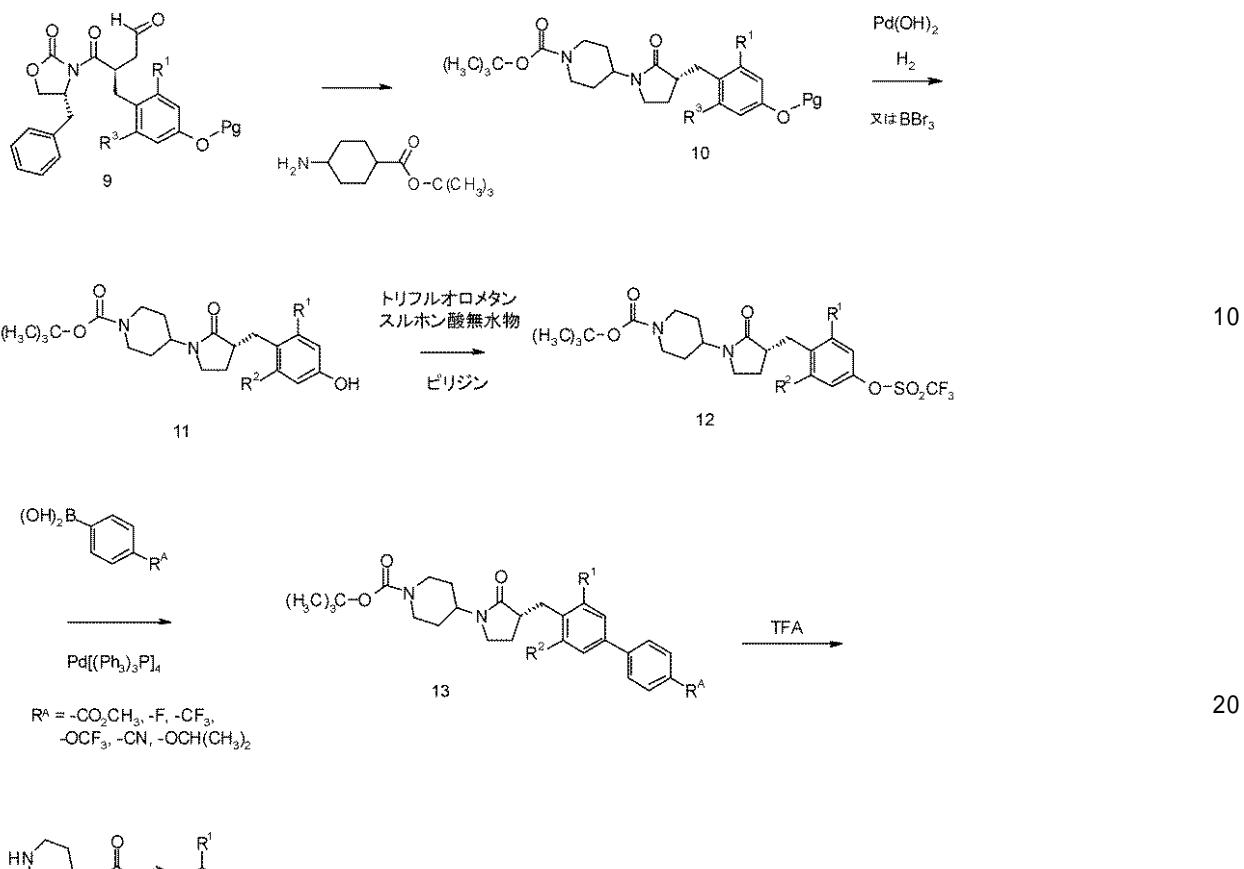
【化67】



反応式Bは、立体選択的合成による、中間体化合物9の形成を示す。化合物7は、市販の(R)-4-ベンジル-オキサゾリジン-2-オンを4-ペンテノイルクロリドでアシル化することにより形成される。更に任意に置換した化合物6(反応式Aを参照)でアルキル化し、化合物8を得る。化合物8を、オゾン及びトリフェニルホスフィン、又は酸化オスミウム(VIII)及びメタ過ヨウ素酸ナトリウムなどの酸化剤を用いて酸化し、アルデヒド中間化合物9を形成させる。

反応式C

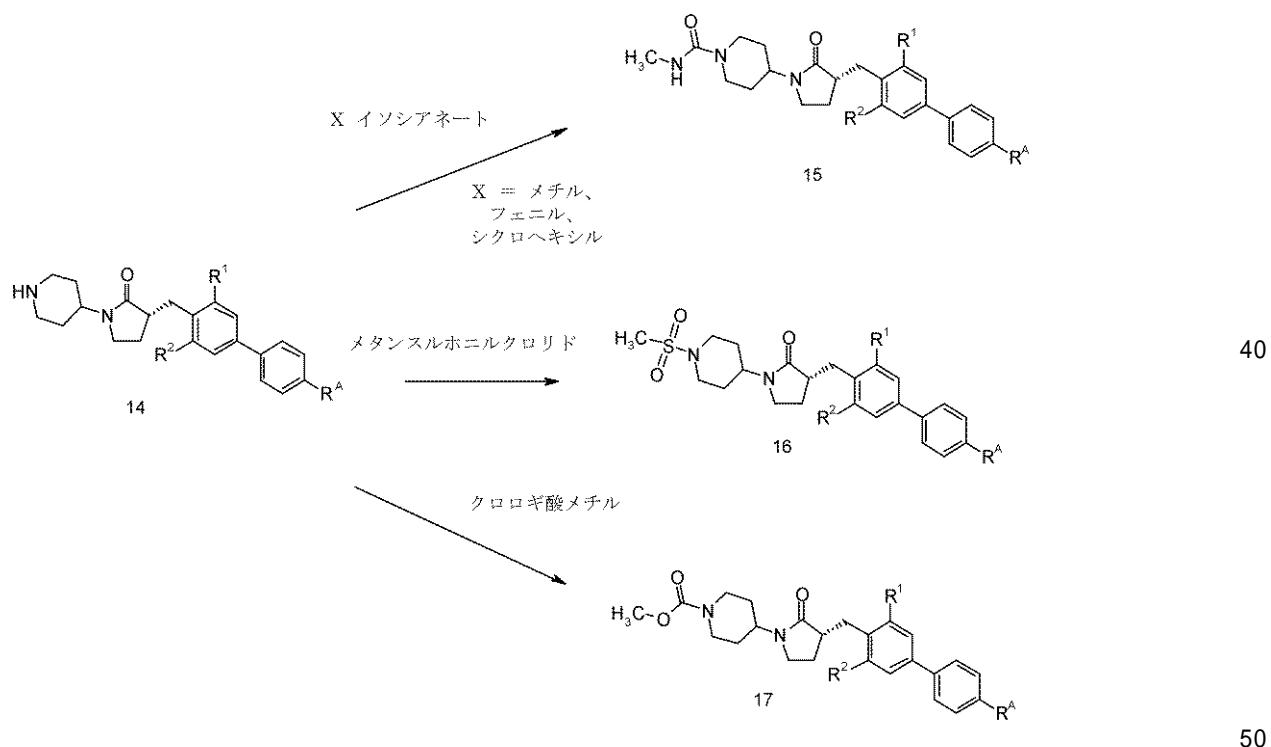
【化 6 8】



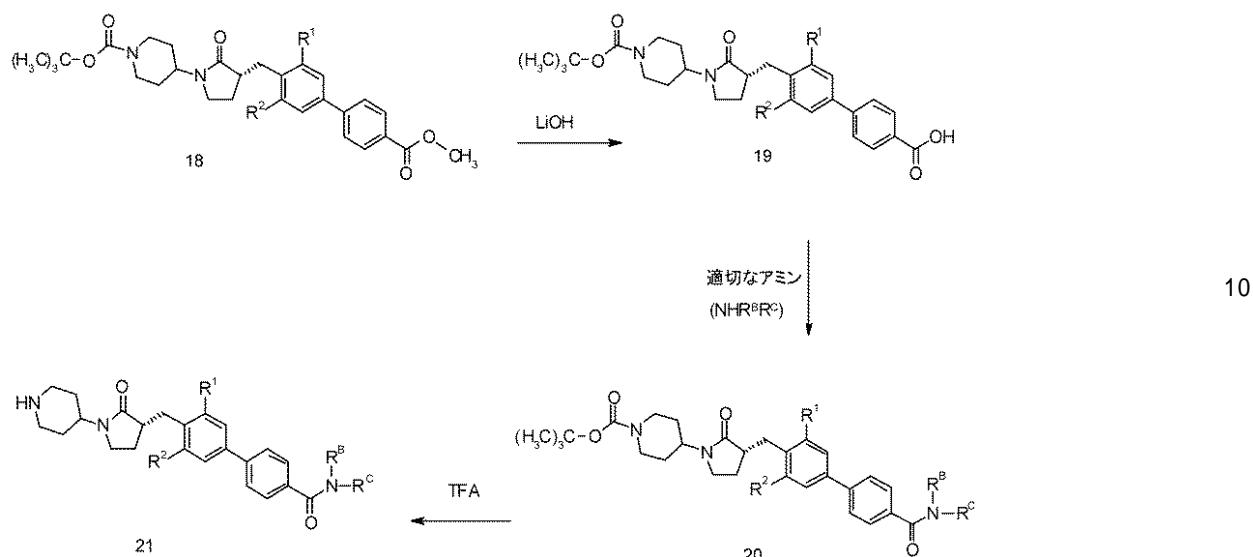
反応式 D

【化 6 9】

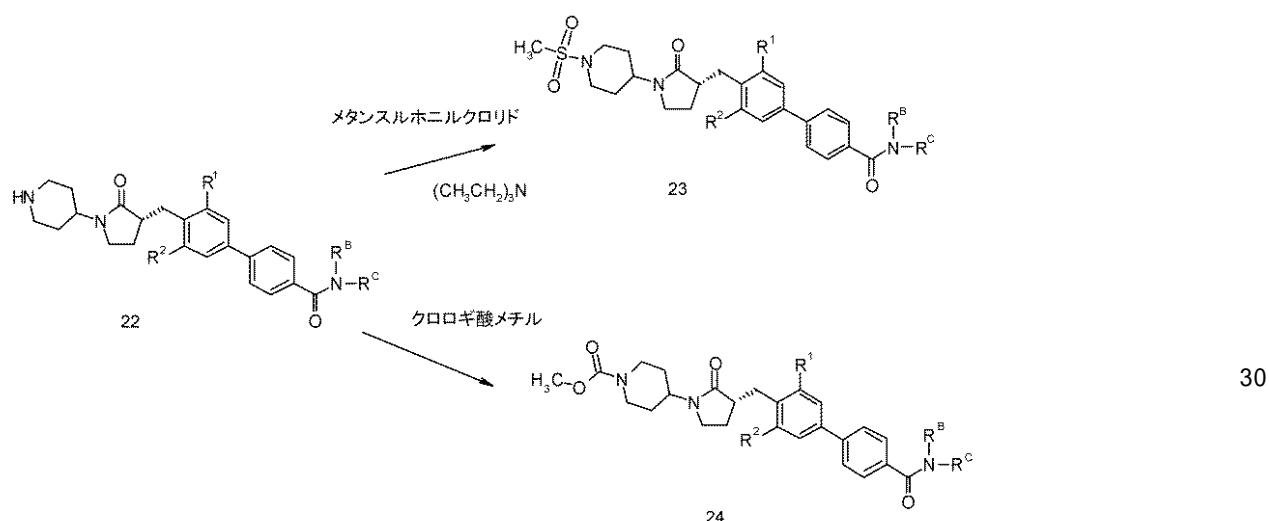
30



反応式曰 【化70】



反應式 F



【 0 0 6 7 】

(調製例 1)

2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド
 3 L のジメチルホルムアミド (DMF) 中に、3,5ジクロロフェノール (1 kg、6.13 mol) を溶解し、0 に冷却した。イミダゾール (918.74 g、6.75 mol)、更に tert-ブチルジメチルシリルクロライド (1017.13 g、6.75 mol) を添加した。室温に混合物を加温し、15分間攪拌した。水 (6 L) 中に注ぎ、エーテル (4 L) で抽出した。水で2回、10% の塩化リチウム水溶液、更にブラインで有機層を洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、真空下で濃縮し、油状物として tert-ブチル-(3,5-ジクロロフェノキシ)-ジメチル-シラン (1700 g) を得た。 40

〔 0 0 6 8 〕

4 L の無水テトラヒドロフラン中に *tert* - ブチル - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) - ジメチル - シラン (425 g, 1.5 mol) を溶解させ、-68 に冷却した。徐々に *sec* - ブチルリチウム 1.1 当量 (103.1 g, 1.61 mol) を -68 で添加した (約 1.75 時間)。添加終了後、反応液を -70 で 30 分間攪拌した。ジメ

チルホルムアミド (168.5 g, 2.3 mol) を添加し、反応液を -70 で 1 時間攪拌した。1 M の塩酸水溶液 (3.5 L) を添加し、反応液を室温に加温した。

【0069】

反応混合物をエーテル (5 L) に注入し、水、更にブラインで洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥させ、橙色固体となるまで真空濃縮した。冷却したジクロロメタンでリヌスして粉末状とし、濾過し、250 g (80%) の淡黄色の固体を得た。

【0070】

(調製例 2)

2,6-ジクロロ-4メトキシベンズアルデヒド

900 mL のジメチルホルムアミド中で 2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド (120 g, 628.24 mmol) 及び炭酸カリウム (173.65 g, 1256.5 mmol) を混合し、ヨウ化メチル (107 g, 753.9 mmol) で処理した。室温で 3 時間反応液を攪拌した。固体を濾別し、6 L の水に注いだ。固体を濾過し、水で数回洗浄し、空気乾燥し、酢酸エチル中に溶解させた。水、更にブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、約 1000 mL の容積となるまで真空濃縮し、固体を析出させた。更に濾過し、濾液を濃縮し、第 2 の生成物を得た。ヘキサンで洗浄し、全ての固体を混合し、真空乾燥し、112.3 g のオフホワイトの固体を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.41 (s, 1 H), 6.90 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H)。

【0071】

(調製例 3)

2,6-ジクロロ-4-ベンジルオキシ-ベンズアルデヒド

2 L のジメチルホルムアミド中の、2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (250 g, 1.3 mol) 及び炭酸カリウム (361.8 g, 2.62 mol) の混合物を、臭化ベンジル (268.64 g, 1.57 mol) で処理した。室温で 1 時間、反応液を攪拌した。固体を濾別し、12 L の水に注いだ。固体を濾別し、水で数回洗浄し、空気乾燥し、酢酸エチル中に溶解させた。硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、約 1.5 L となるまで真空濃縮した。一晩静置し、濾過した。最少量のヘキサンで固体を洗浄し、真空乾燥した。濾液を真空下で濃縮し、ヘキサンでトリチュレートして第 2 の生成物を得、それを第 1 の生成物と混合し、245 g の白色の結晶を得た。同様の操作を繰り返し、淡い褐色の粉末として 80 g の第 3 の生成物を得た (88% の全収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.26 (s, 1 H), 7.43 (m, 5 H), 7.28 (s, 2 H), 5.25 (s, 2 H)。

【0072】

(調製例 4)

(2,6-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-メタノール

1500 mL のエタノール中に 2,6-ジクロロ-4-メトキシ-ベンズアルデヒド (112 g, 546 mmol) を懸濁し、氷浴中で 7 に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (20.67, 546 mmol) を徐々に添加し、溶液を調製した。氷浴を除去し、2 時間攪拌した。反応混合物に慎重に飽和塩化アンモニウム溶液 (約 4 L) を添加し、完全に反応が停止するまで攪拌した。ジクロロメタン (3 × 1 L) で抽出し、硫酸ナトリウム上で混合有機抽出液を乾燥させた。濾過し、真空下で濃縮し、淡褐色の固体 113 g を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.86 (s, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.07 (s, 1 H)。

【0073】

(調製例 5)

(2,6-ジクロロ-4-ベンジルオキシ-フェニル)-メタノール

基本的に調製例 4 の方法に従い、標記の化合物を調製した。NMR (DMSO-d₆) 7.38 (m, 4 H), 7.33 (m, 1 H), 7.12 (s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 5.05 (t, 1 H), 4.59 (d, 2 H)。

10

20

30

40

50

【0074】

(調製例6)

2-ブロモメチル-1,3-ジクロロ-5メトキシベンゼン

1200mLの無水THF中に(2,6-ジクロロ-4-メトキシ-フェニル)-メタノール(113g、545.76mmol)を溶解させ、窒素雰囲気下で0まで冷却した。窒素雰囲気下でPBr₃(59.1g、218.3mmol)を添加し、0で30分間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液中に注ぎ、EtOAcで抽出した。乾燥させ、真空濃縮し、オフホワイトの固体として129.4gの生成物を得た。NMR(CDCl₃) 6.88(s, 2H) 4.73(s, 2H) 3.79(s, 3H)。

【0075】

10

(調製例7)

2-ブロモメチル-1,3-ジクロロ-5-ベンジルオキシ-ベンゼン

基本的に調製例6の方法に従い、89%の収率で標記化合物を調製した。ESMS(m/z): 347(M+1)。

【0076】

(調製例8)

(R)-4-ベンジル-3-ペント-4-エノイル-オキサゾリジン-2-オン

攪拌装置、内部温度プローブ/N₂導入口及び1Lの滴下漏斗を備えた12Lの3口丸底フラスコを、20分間窒素フラッシュし、(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(250g、1.41mol)を添加した。テトラヒドロフラン(THF)(1.8L)で希釈し、ドライアイス/アセトン浴槽中で内部温度が-74となるまで冷却した。カニューレを介してn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(970mL、1.552mol)を滴下漏斗へ移し、内部温度が-65を超えない速度でオキサゾリジノン溶液に添加した。添加終了後、反応液を30分間、冷却浴中で攪拌した。4-ペンテノイルクロリド(175mL、1.585mol)を滴下漏斗へ移し、滴下しながら25分間にわたりアニオン溶液に添加した。冷却浴中で45分間反応液を攪拌した。冷却浴を除去し、徐々に室温まで加温しながら18時間反応液を攪拌した。混合液を、1N塩酸水溶液(1.5L)及びジエチルエーテル(1L)で希釈した。層分離させ、水(2×1L)、次にブライン(1L)で有機相を洗浄した。合わせた洗浄水をエーテル(1L)で抽出した。無水硫酸マグネシウム上で混合有機相を乾燥させ、濾過し、淡い黄褐色の油状物390gとなるまで濃縮した。ヘキサン:酢酸エチルを使用し、シリカゲルクロマトグラフィによってこの物質を精製し、澄んだ黄色の油状物345g(94.5%)を得た。

20

【0077】

30

(調製例9)

(R)-4-ベンジル-3-[(S)-2-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-ペント-4-エノイル]-オキサゾリジン-2-オン

内部温度プローブ/窒素導入口及び滴下漏斗を備える12Lの3口丸底フラスコ中で(R)-4-ベンジル-3-ペント-4-エノイル-オキサゾリジン-2-オン(345g、1.33mol)及びTHF(1.8L)の混合液を窒素雰囲気下で攪拌し、-75に冷却した。1M LiHMDS(1.6L)を滴下漏斗へ移し、内部温度が-60を超えない速度で添加した。添加終了後、-25で30分間反応液を攪拌し、約-60に冷却した。この時点で、5分間にわたり固体状の2-ブロモメチル-1,3-ジクロロ-5-ベンジルオキシ-ベンゼンを徐々に添加した。添加終了後、反応容器を-10アセトン浴槽に移し、内部反応温度を10未満に1時間維持した。0に混合物を冷却し、2Lの1N塩酸水溶液でクエンチした。混合物を22Lの分液漏斗へ移し、2.5Lの水及び2Lのエーテルで希釈した。層を分離させ、エーテルで水層を抽出した。無水硫酸マグネシウム上で混合有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮し、高粘度の油状物800gを得た。ヘキサン:酢酸エチルを使用し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、無色油状物597g(86%)を得た。

40

【0078】

50

(調製例 10)

(R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒド

(R) - 4 - ベンジル - 3 - [(S) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - ペント - 4 - エノイル] - オキサゾリジン - 2 - オン (100 g, 190.68 mmol) 及びジクロロメタン (800 mL) の混合液を -74 に冷却した。オゾン (75 % の速度で A - 113 オゾン発生器から発生) を、5 CFM の速度でキャリアーエアーと共に反応液に供給してバブリングし、溶液が青色となるまで (約 3 時間) 反応させた。トリフェニルホスフィン (60 g, 228.8 mmol) の 200 mL ジクロロメタン溶液を添加し、反応液を攪拌し、一晩かけて室温に加温した。真空下で溶液を濃縮し、20 ~ 50 % の酢酸エチル / ヘキサン勾配を用いてシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、白いフォーム状物として生成物 82.1 g (82 %) を得た: MS (m/z) : 526 (M+).

【0079】

(R) - 4 - ((R) - 4 - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロベンジル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒドの代替調製方法: (R) - 4 - ベンジル - 3 - [(S) - 2 - (4 - ベンジルオキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - ペント - 4 - エノイル] - オキサゾリジン - 2 - オン (0.96 g, 1.8 mmol)、THF (21 mL) 及び水 (7 mL) の混合物を、2.5 % の酸化オスミウム (VIII) (46 mg, 0.18 mmol) の t - ブタノール溶液で処理した。過ヨウ素酸ナトリウム (1.17 g, 5.5 mmol) を添加し、室温で 4 時間反応液を攪拌した。水で反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。1 N チオ硫酸ナトリウム水溶液、更にブラインで有機相を洗浄した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。ヘキサン: 酢酸エチルを使用し、シリカゲルクロマトグラフィで粗生成物を精製し、純粋な生成物を溶出させた。真空下で生成物を含有する画分を濃縮し、所望の生成物 0.46 g (48 %) を得た: MS (m/z) : 526 (M+).

【0080】

(調製例 11)

(R) - 4 - ベンジル - 3 - [(S) - 2 - (4 - メトキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - ペント - 4 - エノイル] - オキサゾリジン - 2 - オン

(R) - 4 - ベンジル - 3 - ペント - 4 - エノイル - オキサゾリジン - 2 - オン (5.0 g, 19.3 mmol) およびテトラヒドロフラン (75 mL) の混合物を 250 mL の丸底フラスコ中で -75 で攪拌した。シリングを用いて 2 M LDA (14.5 mL) をこのフラスコに移し、内部温度が -60 を超えない速度で添加した。添加が完了した後、-25 で 30 分間反応液を攪拌し、それから約 -60 に冷却した。この時点で、THF (25 mL) 中の 2 - ブロモメチル - 1 , 3 - ジクロロ - 5 - メトキシ - ベンゼン (7.76 g, 28.96 mmol) の溶液を添加した。添加が完了した後、反応容器を 0 までゆっくりと加温させ、内部反応温度を 0 に 4 時間維持した。反応液を 30 mL の 1 N 塩酸水溶液でクエンチした。混合液を 500 mL の分液ロートに移し、100 mL の水および 100 mL のエーテルで希釈した。層分離させ、水層をエーテルで抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮し、高粘度の油状物を得た。ヘキサン: 酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィによって精製し、6.65 g (76 %) の淡黄色の油状物を得た。

【0081】

(調製例 12)

(R) - 4 - ((R) - ベンジル - 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - メトキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - 4 - オキソ - ブチルアルデヒド

(R) - 4 - ベンジル - 3 - [(S) - 2 - (4 - メトキシ - 2 , 6 - ジクロロ - ベンジル) - ペント - 4 - エノイル] - オキサゾリジン - 2 - オン (6.65 g, 14.87

mmol)、テトラヒドロフラン(140mL)および水(45mL)の混合物をt-ブタノール中の2.5%酸化オスミウム(VIII)(378mL、1.487mmol)で処理した。過ヨウ素酸ナトリウム(9.55g、44.63mmol)を添加し、室温で4時間反応液を攪拌した。水で反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。1Nチオ硫酸ナトリウム水溶液、更にブラインで有機相を洗浄した。硫酸マグネシウム上で有機層を乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。ヘキサン：酢酸エチルを使用し、シリカゲルクロマトグラフィで粗生成物を精製し、純粋な生成物を溶出させた。生成物を含む画分を真空下で濃縮し、3.35g(49%)の所望の生成物を得た。MS(m/z)：451(M⁺)。

【0082】

10

(調製例13)

4-[^(R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t_{er}t-ブチルエステル C₁₁H₁₈O₃(100mL)中の(^(R)-4-[^(R)-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル]-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-4-オキソ-ブチルアルデヒド(調製例10)(4.0g、7.6mmol)および4-アミノ-1N-Boc-ピペリジン(1.5g、7.6mmol)の溶液を酢酸(0.4mL、7.6mmol)で処理し、室温で1時間反応液を攪拌した。反応液をトリアセトキシホウ素化ナトリウム(3.2g、15mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。反応液を水でクエンチし、有機層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。ヘキサン：EtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、純粋生成物を溶出した。溶媒を除去し、2.35g(58%)の所望の生成物を得た。MS(m/e)：555(M⁺Na⁺)。

【0083】

20

(調製例14)

4-[^(R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t_{er}t-ブチルエステル EtOAc(50mL)中の4-[^(R)-3-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジクロロ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t_{er}t-ブチルエステル(調製例13)(2.2g、4.1mmol)の溶液を炭素担持水酸化パラジウム(0.1g)で処理した。この溶液に水素をバージし、1気圧の水素の下で一晩反応液を攪拌した。セライトを通して反応液濾過し、触媒を除去した。溶媒を除去し、1.6g(87%)の所望の生成物を得た。MS(m/e)：441(M-1)。

30

【0084】

(調製例15)

4-[^(R)-3-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t_{er}t-ブチルエステル

ピリジン(15mL)中の4-[^(R)-3-(2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t_{er}t-ブチルエステル(調製例14)(1.5g、3.3mmol)の溶液を0に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.8mL、4.9mmol)で処理した。反応液を室温まで加温した。室温で2時間攪拌した後、反応液を1N HClでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過した。溶媒を除去し、1.6g(86%)の所望の生成物を得た。MS(m/e)：597(M⁺Na⁺)。

40

【0085】

(調製例16)

4-[^(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-メトキシカルボニル-ビフェニル-4-

50

- イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸
t e r t - ブチルエステル

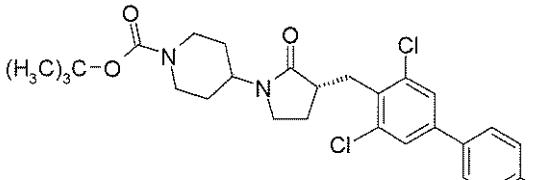
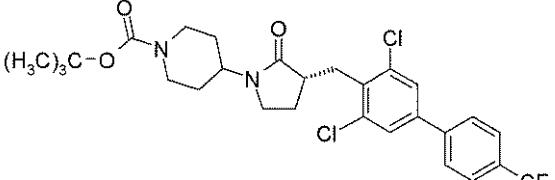
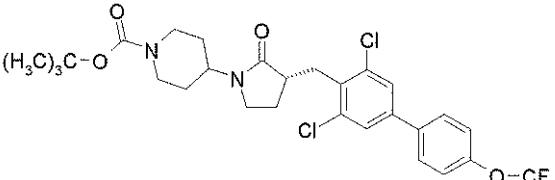
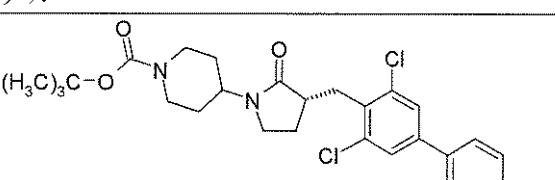
D M E (5 m L) 中の 4 - [3 - (2 , 6 - ジクロロ - 4 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - ベンジル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (調製例 15) (0 . 5 g, 0 . 9 m m o l) 、 4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (0 . 31 g, 1 . 7 m m o l) 、 および テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0 . 1 g, 0 . 1 m m o l) の溶液を 2 M K₂CO₃ 水溶液 (1 . 3 m L) で処理し、 反応液を 80 °C に加熱し、 一晩攪拌した。 反応液を冷却し、 1 N HCl でクエンチした。 水相を EtOAc で抽出した。 有機相をブラインで洗浄し、 MgSO₄ 上で乾燥し、 濾過した。 ヘキサン : EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、 純粹生成物を溶出した。 溶媒を除去し、 0 . 43 g (88 %) の所望の生成物を得た。 MS (m / e) : 583 (M + Na⁺) 10

【 0086 】

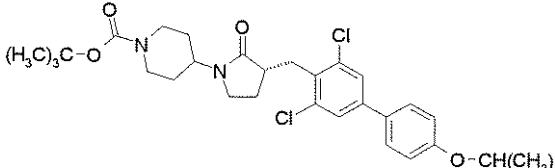
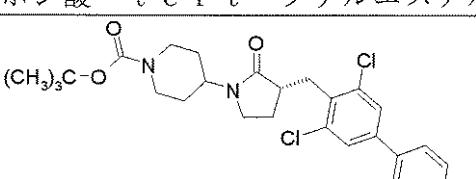
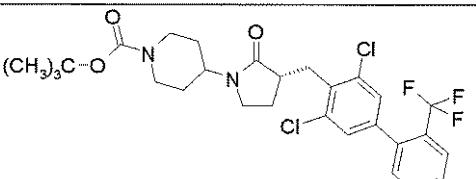
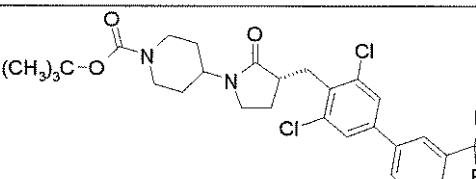
表 1 :

4 - メトキシカルボニルフェニルボロン酸を第 3 欄に示した試薬で置き換えた以外は基本的に調製例 16 にて説明したようにして、表 1 中の調製例を調製した。

【表1-1】

調製例	構造および化合物名	試薬	質量スペクトル
17	 <p>4-[(R) - 3 - (3, 5-ジクロロ-4' - フルオロロビフェニル-4-イルメチル) - 2 - オキソ-ピロリジン-1-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	4 - フルオロロビフェニルボロン酸	MS (m/z) : 421 (M-BOC ⁺)
18	 <p>4-[(R) - 3 - (3, 5-ジクロロ-4' - トリフルオロメチルビフェニル-4-イルメチル) - 2 - オキソ-ピロリジン-1-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	4 - (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸	MS (m/z) : 471 (M-BOC ⁺)
19	 <p>4-[(R) - 3 - (3, 5-ジクロロ-4' - トリフルオロメトキシビフェニル-4-イルメチル) - 2 - オキソ-ピロリジン-1-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	4 - (トリフルオロメトキシ) フェニルボロン酸	MS (m/z) : 487 (M-BOC ⁺)
20	 <p>4-[(R) - 3 - (3, 5-ジクロロ-4' - シアノビフェニル-4-イルメチル) - 2 - オキソ-ピロリジン-1-イル] - ピペリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i>-ブチルエステル</p>	4 - シアノフェニルボロン酸	MS (m/z) : 428 (M-BOC ⁺)

【表 1 - 2】

21	 <p>4 - [(R) - 3 - (3, 5 -ジクロロ - 4' - イソプロポキシ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル</p>	4 - イソプロポキシフェニルボロン酸	MS (m/z) : 461 (M-BOC ⁺)	10
22	 <p>4 - [3 - (3, 5 -ジクロロ - 4' - メチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル</p>	4 - メチルボロン酸	MS (m/z) : 418 (M-BOC ⁺)	20
23	 <p>4 - [3 - (3, 5 -ジクロロ - 2' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル</p>	2 - トリフルオロメチルボロン酸	MS (m/z) : 428 (M-BOC ⁺)	30
24	 <p>4 - [3 - (3, 5 -ジクロロ - 3' - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル</p>	3 - トリフルオロメチルボロン酸	MS (m/z) : 428 (M-BOC ⁺)	40

【0088】

(調製例 25)

4 - [(R) - 3 - (4' - カルボキシ - 3, 5 -ジクロロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

THF (5 mL) 中の 4 - [(R) - 3 - (3, 5 -ジクロロ - 4' - メトキシカルボニル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (調製例 16) (0.4 g, 0.7 mmol) の溶液を 1 N LiOH 水溶液 (3.6 mL) で処理した。反応液を室温で一晩攪

拌した。反応液を 1 N HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過した。溶媒を除去し、0.37 g (96%) の所望の生成物を得た。MS (m/e) : 569 (M + Na⁺)。

【0089】

(調製例 26)

4 - { (R) - 3 - [3, 5 - ジクロロ - 4' - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ピフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル} - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の 4 - [(R) - 3 - (4' - カルボキシ - 3, 5 - ジクロロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (調製例 25) (0.1 g, 0.18 mmol)、4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン塩酸塩 (42 mg, 0.22 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (42 mg, 0.22 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (73 mg, 0.22 mmol) および 4 - メチルモルホリン (0.08 mL, 0.73 mmol) の溶液を室温で 6 時間攪拌した。反応液を 1 N HCl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過した。ヘキサン : EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、純粋生成物を溶出した。溶媒を除去し、0.10 g (80%) の所望の生成物を得た。MS (m/e) : 582 (M - BOC⁺)。

【0090】

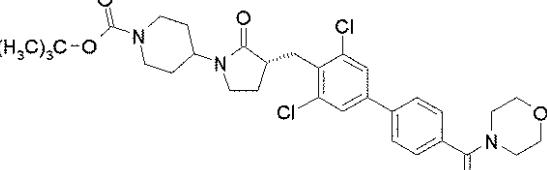
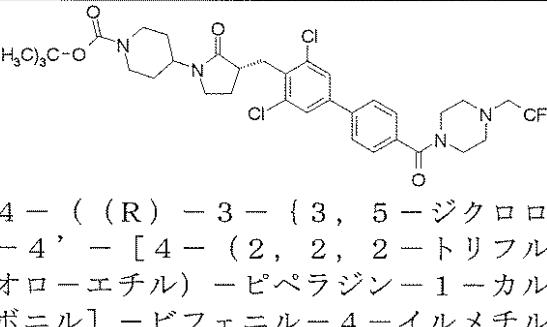
表 2 :

4 - (トリフルオロメチル) ピペリジン塩酸塩を第 3 欄に示した試薬で置き換えた以外は基本的に調製例 26 にて説明したようにして表 2 中の調製例を調製した。

10

20

【表2】

調製例	構造および化合物名	試薬	質量スペクトル
27	 <p>4 - { (R) - 3 - [3, 5 - 二ジクロロ - 4' - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ピ ペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル</p>	モルホリン	MS (m/z) : 516 (M-BOC ⁺)
28	 <p>4 - ((R) - 3 - { 3, 5 - 二ジクロロ - 4' - [4 - (2, 2, 2 - トリフォル オロ - エチル) - ビペラジン - 1 - カル ボニル] - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル</p>		1 - (2, 2 , 2 - トリフォ ルオロ - エチ ル) - ピペラ ジン トリフ ルオロ酢酸*

* *Journal of Organic Chemistry*, 第31卷, 第11号, 3867頁(1966)。

(0 0 9 1)

(調製例 2 9)

(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸

CH_2Cl_2 (10 mL) 中の 4-[(R) - 3 - (3,5-ジクロロ - 4' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (調製例 17) (0.85 g, 0.18 mol) の溶液をトリフルオロ酢酸 (2 mL) で処理した。反応液を室温で 1 時間攪拌した。真空中で反応液を濃縮した。MeOH 中の 2 M NH_4 を用いる SCX カラムで粗生成物を精製し、純粋生成物を溶出した。溶媒を除去し、0.59 g (85%) の生成物を得た。MS (m/e) : 421 ($\text{M} + 1$)。

[0 0 9 2]

表 3 :

4 - [(R) - 3 - (3, 5 - ジクロロ - 4' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - プチルエステルを第3欄に列挙した調製例で置き換えた以外は基本的に調製例29にて説明したようにして、表3中の調製例を調製した。

【表3-1】

調製例	構造および化合物名	試薬調製例	質量スペクトル
30	(R) - 3 - [3, 5-ジクロロ-4', - (4-トリフルオロメチル-ビペリジン-1-カルボニル) -ビフェニル-4-イルメチル] -1-ビペリジン-4-イル-ビロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	26	MS (m/z) : 582 (M+1)
31	(R) - 3 - [3, 5-ジクロロ-4', - (モルホリン-4-カルボニル) -ビフェニル-4-イルメチル] -1-ビペリジン-4-イル-ビロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	27	MS (m/z) : 516 (M+1)
32	(R) - 3 - {3, 5-ジクロロ-4', - [4 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -ビペラジン-1-カルボニル] -ビフェニル-4-イルメチル} -1-ビペリジン-4-イル-ビロリジン-2-オン	28	MS (m/z) : 597 (M+1)
33	(R) - 3 - (3, 5-ジクロロ-4', -トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル) -1-ビペリジン-4-イル-ビロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	19	MS (m/z) : 487 (M+1)
34	(R) - 3 - (3, 5-ジクロロ-4', -シアノ-ビフェニル-4-イルメチル) -1-ビペリジン-4-イル-ビロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	20	MS (m/z) : 428 (M+1)
35	(R) - 3 - (3, 5-ジクロロ-4', -イソプロポキシ-ビフェニル-4-イルメチル) -1-ビペリジン-4-イル-ビロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	21	MS (m/z) : 461 (M+1)
36	(R) - 3 - (3, 5-ジクロロ-4', -トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルメチル) -1-ビペリジン-4-イル-ビロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	18	MS (m/z) : 471 (M+1)

【0093】

【表 3 - 2】

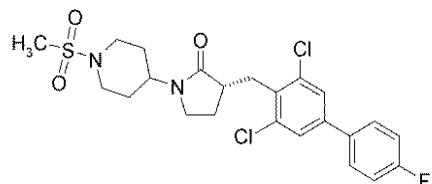
37	3-(3,5-ジクロロ-4'-メチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	22	MS (m/z) : 418 (M+1)
38	3-(3,5-ジクロロ-2'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	23	MS (m/z) : 428 (M+1)
39	3-(3,5-ジクロロ-3'-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸	24	MS (m/z) : 428 (M+1)

(0 0 9 4)

(实施例 1)

(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 7 2】



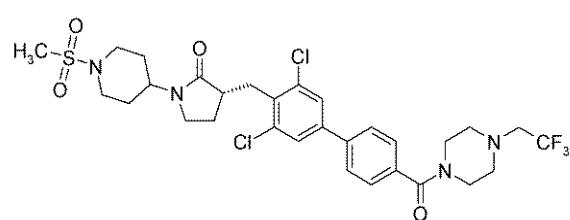
CH_2Cl_2 (3 mL) 中の (R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ口酢酸 (調製例 29) (0.10 g, 0.19 mmol) の溶液をメタンスルホニルクロライド (0.02 mL, 0.28 mmol) およびトリエチルアミン (0.07 mL, 0.48 mmol) で処理し、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を 1 N HCl でクエンチし、 Et_2O で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過した。溶媒を除去し、0.07 g (73%) の生成物を得た。MS (m/e) : 500 (M^+)。

〔 0 0 9 5 〕

(実施例2)

3 - { 3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペラジン - 1 - カルボニル] - ビフェニル - 4 - イルメチル } - 1 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イル) - ピロリジン - 2 - オン

【化 7 3】



(R)-3-{3,5-ジクロロ-4'-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペラジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル}-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン(調製例28)を使用したこと以外は基本的に実施例1にて説明したようにして、実施例2を調製した。MS(m/z):675(M+1)。

10

20

30

40

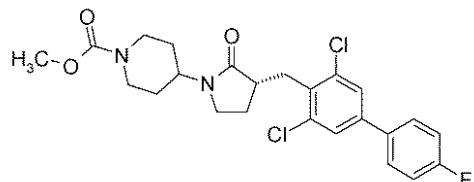
50

【0096】

(実施例3)

4-[*(R*)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル

【化74】



10

CH₂Cl₂ (3 mL) 中の (*R*)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸 (調製例29) (0.10 g, 0.19 mmol) の溶液をクロロギ酸メチル (0.03 mL, 0.36 mmol) およびトリエチルアミン (0.07 mL, 0.48 mmol) で処理した。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を1N HClでクエンチし、Et₂Oで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過した。溶媒を除去し、0.085 g (74%) の生成物を得た。MS (m/e) : 479 (M+1)。

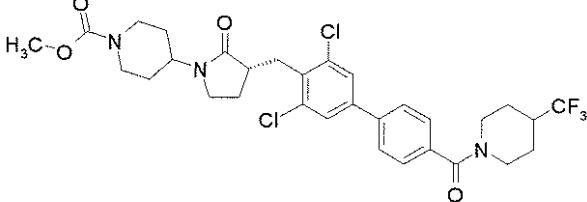
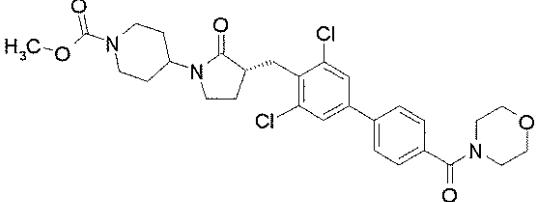
20

【0097】

表4:

(*R*)-3-(3,5-ジクロロ-4'-フルオロ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸を第3欄に列挙した調製例で置き換えた以外は基本的に実施例3にて説明したようにして、表4中の実施例を調製した。

【表4】

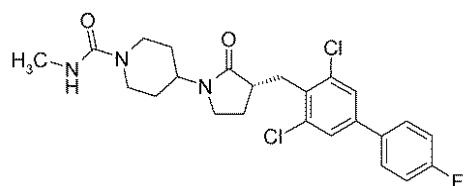
実施例 または 調製例	構造および化合物名	試薬調製例	質量スペ クトル
4	 <p>4 - { (R) - 3 - [3 , 5 - ディクロロ - 4 ' - (4 - トリフォルオロメチル - ピペリジン - 1 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル</p>	30	MS (m/z) : 640 (M+1) 10
調製例 5a	 <p>4 - { (R) - 3 - [3 , 5 - ディクロロ - 4 ' - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル } - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル</p>	31	MS (m/z) : 574 (M+1) 20

【0098】

(実施例6)

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ディクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド 30

【化75】

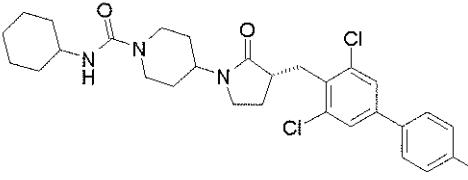
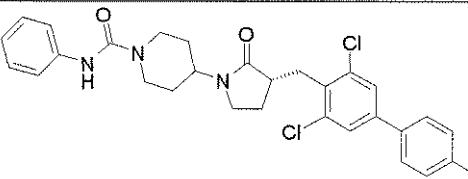
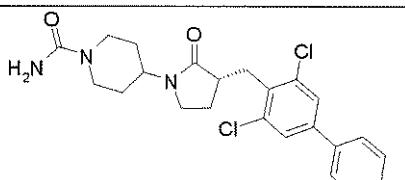
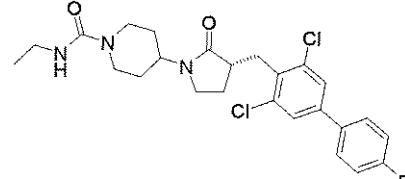


CH_2Cl_2 (3 mL) 中の (R) - 3 - (3 , 5 - ディクロロ - 4 ' - フルオロ - ピフェニル - 4 - イルメチル) - 1 - ピペリジン - 4 - イル - ピロリジン - 2 - オン トリフルオロ酢酸 (調製例29) (0.10 g, 0.19 mmol) の溶液をメチルイソシアネート (21 mg, 0.36 mmol) およびトリエチルアミン (0.07 mL, 0.48 mmol) で処理した。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を 1 N HCl でクエンチし、 Et_2O で抽出した。有機相をブライインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥し、濾過した。ヘキサン : EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、純粹生成物を溶出した。溶媒を除去し、0.097 g (84%) の生成物を得た。MS (m/e) : 478 (M+1)。 40

【0099】

表5 : メチルイソシアネートを第3欄に示した試薬で置き換えた以外は基本的に実施例6にて説明したようにして、表5の実施例を調製した。 50

【表5】

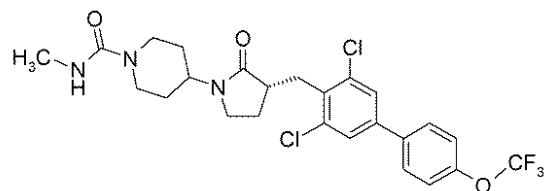
実施例	構造および化合物名	試薬	質量スペクトル
7	 <p>4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸シクロヘキシリルアミド</p>	シクロヘキシリイソシアネート	MS (m/z) : 546 (M+1)
8	 <p>4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸フェニルアミド</p>	フェニルイソシアネート	MS (m/z) : 540 (M+1)
9	 <p>4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボキシアミド</p>	トリメチルシリルイソシアネート	MS (m/z) : 465 (M+1)
10	 <p>4 - [3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - フルオロ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸エチルアミド</p>	エチルイソシアネート	MS (m/z) : 493 (M+1)

【0100】

(実施例11)

4 - [(R) - 3 - (3 , 5 - ジクロロ - 4 ' - トリフルオロメトキシ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルアミド

【化76】



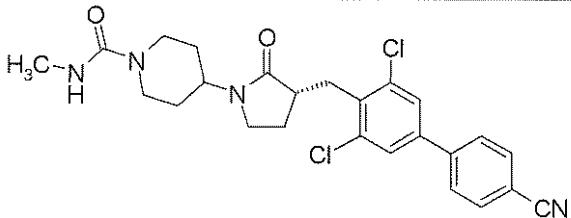
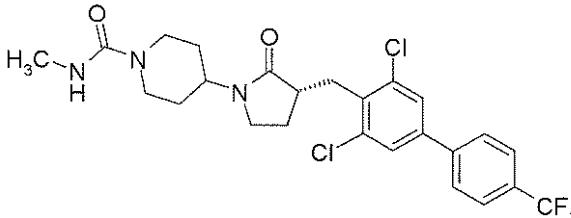
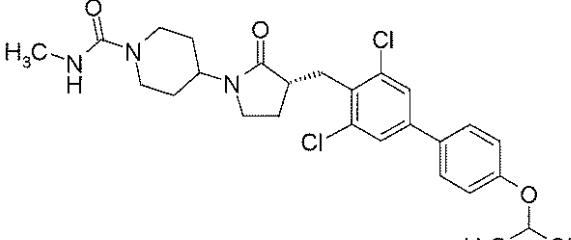
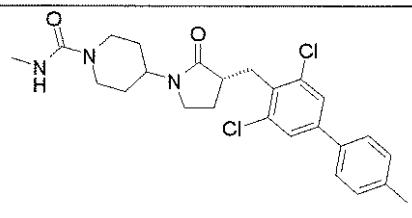
CH₂Cl₂ (4 mL) 中の (R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸 (調製例33) (85 mg, 0.17 mmol) の溶液をメチルイソシアネート (11 mg, 0.19 mmol) で処理した。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を1N HClでクエンチし、Et₂Oで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過した。ヘキサン：EtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、純粋生成物を溶出した。溶媒を除去し、0.035 g (37%) の生成物を得た。MS (m/e) : 544 (M+1)。

【0101】

表6：

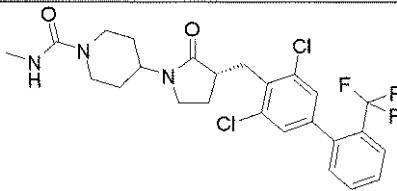
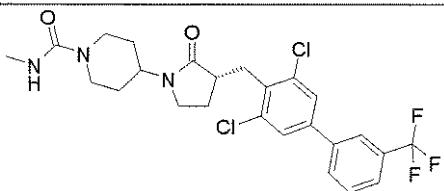
(R)-3-(3,5-ジクロロ-4'-トリフルオロメトキシ-ビフェニル-4-イルメチル)-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸を第3欄に列挙した調製例で置き換えたこと以外基本的に実施例11にて説明したようにして、表6中の実施例を調製した。

【表 6 - 1】

実施例	構造および化合物名	試薬調製例	質量スペクトル
12	 $4 - [(R) - 3 - (3, 5 - \text{ジクロロ} - 4' - \text{シアノ} - \text{ビフェニル} - 4 - \text{イルメチル}) - 2 - \text{オキソ} - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸メチルアミド}$	34	MS (m/z) : 485 (M+1) 10
13	 $4 - [(R) - 3 - (3, 5 - \text{ジクロロ} - 4' - \text{トリフルオロメチル} - \text{ビフェニル} - 4 - \text{イルメチル}) - 2 - \text{オキソ} - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸メチルアミド}$	36	MS (m/z) : 540 (M+1) 20
14	 $4 - [(R) - 3 - (3, 5 - \text{ジクロロ} - 4' - \text{イソプロポキシ} - \text{ビフェニル} - 4 - \text{イルメチル}) - 2 - \text{オキソ} - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸メチルアミド}$	35	MS (m/z) : 518 (M+1) 30
15	 $4 - [3 - (3, 5 - \text{ジクロロ} - 4' - \text{メチル} - \text{ビフェニル} - 4 - \text{イルメチル}) - 2 - \text{オキソ} - \text{ピロリジン} - 1 - \text{イル}] - \text{ピペリジン} - 1 - \text{カルボン酸メチルアミド}$	37	MS (m/z) : 475 (M+1) 40

【0102】

【表 6 - 2】

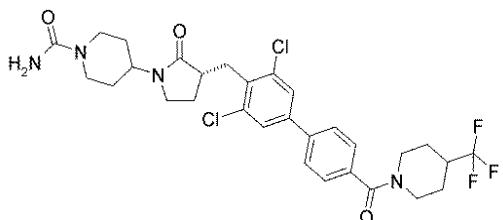
16	 <p>4-[3-((3,5-dichloro-2'-trifluoromethylbiphenyl-4-yl)methyl)-2-oxo-2-azabicyclo[3.1.0]hex-5-en-5-yl]cyclopentanecarboxamide</p>	38	MS (m/z): 529 (M+1)	10
17	 <p>4-[3-((3,5-dichloro-3'-trifluoromethylbiphenyl-4-yl)methyl)-2-oxo-2-azabicyclo[3.1.0]hex-5-en-5-yl]cyclopentanecarboxamide</p>	39	MS (m/z): 529 (M+1)	20

【0103】

(実施例 18)

(R)-4-[3-[3,5-ジクロロ-4'-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-2-オキソ-ピロリジン-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルアミド

【化77】



アセトン (5 mL) 中の (R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸 (調製例 30) (112 mg、0.16 mmol) および炭酸カリウム (40 mg、0.32 mmol) の溶液をトリメチルシリル-イソシアネート (30 mg、0.24 mmol) で処理した。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を 1 N HCl でクエンチし、Et₂O で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過した。ヘキサン : EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィによって粗生成物を精製し、純粋生成物を溶出した。溶媒を除去し、0.038 g (38%) の生成物を得た。MS (m/e) : 626 (M+1)。

【0104】

表 7 :

(R)-3-[3,5-ジクロロ-4'-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-カルボニル)-ビフェニル-4-イルメチル]-1-ピペリジン-4-イル-ピロリジン-2-オン トリフルオロ酢酸を第 3 欄に列挙した調製例で置き換えたこと以外は基本

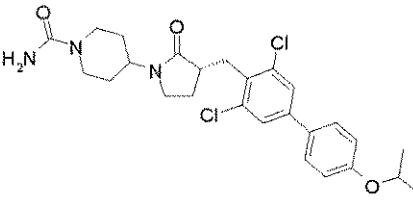
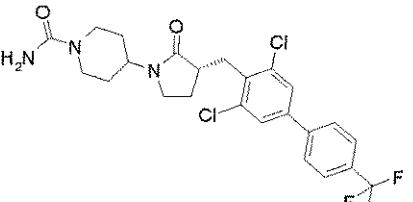
30

40

50

的に実施例 18 にて説明したようにして、表 7 中の実施例を調製した。

【表 7】

実施例	構造	試薬調製例	物理データ
19	 <p>4-[3-((3,5-dichlorophenoxy)-4-(isopropoxycarbonyl)phenyl)-2-oxo-1-oxo-1,2-dihydro-1H-pyrazol-5(4H)-yl]amino]butanoic acid</p>	35 (R) - 3 - (3, 5 -ジクロロ-4' -イソプロポキシ-ビフェニル-4 -イルメチル) - 1 - ピペリジン-4 -イル - ピロリジン-2 - オン トリフルオロ酢酸	MS (m/z): 504 (M+1) 10
20	 <p>4-[3-((3,5-dichlorophenoxy)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-oxo-1-oxo-1,2-dihydro-1H-pyrazol-5(4H)-yl]amino]butanoic acid</p>	36 (R) - 3 - (3, 5 -ジクロロ-4' -トリフォルオロメチル - ビフェニル-4 -イルメチル) - 1 - ピペリジン-4 -イル - ピロリジン-2 - オン トリフルオロ酢酸	MS (m/z): 514 (M+1) 20 30

以下のセクションにおいて、酵素的及び機能的アッセイによる本発明の化合物の評価に関する記載する。

【0105】

(11 - HSD 1型酵素アッセイ)

ヒトの 11 - HSD 1型の活性は蛍光試験法を用い、NADPH 生成をアッセイすることにより測定した。固体の化合物は 10 mM の濃度となるように DMSO に溶解させた。各々の 20 μL を 96 穴ポリプロピレン製ヌンクプレートのカラムへ添加し、そこで更に 50 倍に希釈し、その後二段階滴定し、それを Tecan Genesis 200 自動化システムを使用して更に DMSO を添加しながら、プレート全体にわたり、10 回行った。プレートを更に、Tecan Temo 96 穴ヘッド及び Ultra 384 プレートリーダーを装備した Tecan Freedom 200 システムへ取付けた。96 穴ポリプロピレン製ヌンクプレートに試薬を添加し、以下のとおり、黒い 96 穴 Molecular Devices High Efficiency アッセイプレート (40 μL / ウェル) に個々に添加した。基質 (2.22 mM の NADP、55.5 μM コルチゾル、10 mM のトリス、0.25% の Prionex、0.1% のトリトン X-100) : 9 μL / ウェル、水: 3 μL / ウェル (化合物用のウェル又はコントロール及びスタンダードウェル)、組換えヒト 11 - HSD 1型酵素: 6 μL / ウェル、希釈した化合物: 2 μL / ウェル。最終的な阻害% の算出は最小及び最大のアッセイデータを示す一連のウェル (667 μM カルベノキソロンと共に基質を含有する 1 セット (パック 40

グラウンド)、及び化合物を含まず、基質及び酵素を含有する他のセット(最大シグナル)のデータを加算して行った。最終的なDMSO濃度は全ての化合物、コントロール及びスタンダードにおいて、0.5%であった。次にプレートを15秒間Tecanのロボットアームによってシェーカーに配置し、カバーをかけ、室温で3時間インキュベートした。インキュベート終了後、Tecanロボットアームによって、個々のスタッカから各プレートを取り出し、250 μMカルベノキソロン溶液を5 μL / ウェルで添加し、酵素反応を停止させた。プレートを更に15秒間振とうし、次にUltratra 384マイクロプレートリーダー(355EX / 460EM)でNADPHの蛍光を検出した。

【0106】

また本発明の化合物を、11-HSD1の場合と同様のアッセイ(代わりに11-HSD2酵素を用いた)で、11-HSD2に対する選択性を解析した。11-HSD2酵素を用いたアッセイは本願明細書に記載のとおりに実施し、公知の方法により補足してもよい。

【0107】

(ヒトの大動脈平滑筋細胞アッセイ)

ヒトの大動脈平滑筋細胞(AoSMC)の初代細胞を、継代数6となるまで5%ウシ胎児血清を含有する培地内で培養し、次に遠心分離してペレット化し、11-HSD1の発現を誘導するために、12ng / mLのhTNF_αを含有する0.5%ウシ胎児血清入りの試験培地中に 9×10^4 細胞 / mLの密度で再懸濁した。細胞を、100 μL / ウェル(9×10^3 細胞 / ウェル)で96穴の組織培養アッセイプレートに播き、37(5%のCO₂)で48時間インキュベートした。誘導後に、細胞を、試験化合物を含有する分析用培地で、37(5%のCO₂)で4時間インキュベートし、更に分析培地中に溶解させた10 μL / ウェルの10 μMコルチゾン溶液で処理し、37(5%のCO₂)で16時間インキュベートした。各ウェルの培地を、競合的蛍光共鳴時間分割イムノアッセイを使用する、コルチゾルによる次のアッセイ用のプレートへ移した。溶液中ではアロフィコシアニン(APC) - コルチゾルコンジュゲートと、遊離コルチゾル検体が、マウス抗コルチゾル抗体 / ヨーロピウム(Eu) - 抗マウスIgG複合体との結合に関して競合する。遊離コルチゾルの濃度増加により、ヨーロピウム - IgGからのAPC - コルチゾル複合体へのエネルギー移動が減少し、それによりAPC蛍光が減弱する。ヨーロピウム及びAPCの蛍光輝度を、LJL Analyst ADを使用して測定した。ヨーロピウム及びAPCの励起は360nmの励起により行い、各々615nm及び650nmの発光フィルターを使用して発光を測定した。ヨーロピウムの時間分割パラメータは200 μsの遅延を伴う、1000 μsインテグレーション時間とした。APCパラメータは50 μsの遅延を伴う150 μsインテグレーション時間とした。APCにおいて、測定する蛍光輝度はEu蛍光輝度で除算(APC / Eu)することにより修正した。更にこの比率を用い、4-パラメータロジスティック方程式にフィットさせたコルチゾル標準曲線を使用して内挿することにより、未知のコルチゾル濃度を測定した。更にこれらの濃度を用い、濃度対阻害%をプロットし、4-パラメータ曲線にフィットさせ、IC₅₀をレポートすることによって、化合物の活性を測定した。

【0108】

本願明細書において開示される全ての実施例は、300nM未満のIC₅₀で、ヒト大動脈平滑筋細胞アッセイにおいて活性を示した。ヒト大動脈平滑筋細胞アッセイにおける、実施例化合物のデータを以下に示す。

【0109】

【表8】

実施例	構造	IC ₅₀ (nM)
1		85
3		84.5
4		231
6		73
8		159

【0110】

(急性In Vivoコルチゾン転換アッセイ)

化合物をマウスに経口投与し、そのマウスに、化合物投与後、所定の時点でコルチゾンを皮下注射し、その後各マウスの血液を採取した。次に単離した血清をLC-MS/MSを用いてコルチゾン及びコルチゾルのレベルを分析し、更に平均コルチゾルレベル及び各投与群の阻害%の算出を行った。具体的にはオスのC57BL/6マウス(25gの平均体重)を、Harlan Sprague Dawleyから入手した。正確な体重を到着時点で測定し、同様の体重を有するマウス群に無作為に分けた。化合物は25gの推定平均重量で、様々な投与量となるように1% (w-w) HEC、0.25% (w-w) ポリソルベート80、0.05% (w-w) ダウコーニング消泡剤#1510-US混合液中で調製した。化合物を経口投与(動物につき200μl)し、更に化合物投与後、1~24時間において、30mg/kgのコルチゾンを、動物あたり200μlで皮下投与した。コルチゾン投与の10分後、各動物をCO₂室で1分間置いて安樂死させ、更に心臓穿刺を介して血清分離チューブ中に血液を採取した。完全に凝固させた後、チューブを2500×gで4で15分間遠心分離し、96穴プレート(Corning社、Costar #4410、クラスターチューブ、1.2ml、ポリプロピレン製)のウェルへ単離した血清を添加し、LC-MS/MS解析を行うまで、プレートを-20で凍結させ

た。解析時に血清サンプルを解凍し、アセトニトリルを含有する d 4 - コルチゾル内部標準を添加してタンパク質を析出させた。サンプルをボルテックスにかけて混合し、遠心分離した。加温した窒素流中で上澄を蒸発除去させた。抽出物をメタノール / 水 (1 : 1) 中で再調製し、L C - M S / M S システムへ注入した。コルチゾン及びコルチゾル濃度を、3 重の四重極子質量分光光度計上で陽 A C P I イオン化後に、選択的な反応モニタリングモードによりアッセイした。

【 0 1 1 1 】

実施例化合物による、急性 *in vivo* コルチゾン転換アッセイのデータを以下に示す。

【 0 1 1 2 】

10

【表 9】

実施例	構造	16時間後の阻害% (10(mg/kg)の投与量)
4		92
6		65

20

【 0 1 1 3 】

薬理学的に許容できる塩、及びそれらを調製するための一般方法は公知である。例えば、P. Stahlら、HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCH / Wiley - VCH, 2002)、S. M. Bergeら、"Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977を参照。本発明の化合物は好ましくは種々の経路で投与される医薬組成物として製剤化される。最も好ましくはかかる組成物は経口投与用に製剤化する。かかる医薬組成物及びその調製方法は公知技術である。例えばREMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaroら編、19版、Mack Publishing Co., 1995)を参照のこと。

30

【 0 1 1 4 】

本発明の有効量を構成するのに必要となる、式 (I) の化合物又はその薬理学的に許容できる塩の具体的な量は治療しようとする症状の具体的な状況により変化する。投与量、投与経路及び投与回数等は主治医により決定されるのが最も好ましい。通常、経口投与又は非経口投与のための許容・有効量範囲は約 0.1 mg / kg / 日 ~ 約 10 mg / kg / 日、ヒト患者に換算すると約 6 mg ~ 600 mg、より典型的には 30 mg ~ 200 mg である。本願明細書に記載されている疾患の治療においてはかかる投与は治療を必要とする患者に 1 ~ 3 回 / 日で行うか、又は効果的である限り、必要な頻度で行う。

40

【 0 1 1 5 】

製薬業者であれば、選択される化合物、処置する障害又は状態、障害又は状態のステージ及び他の関連した状況の特定の特徴によって、適当な投与形態及び投与様式を直ちに選択できる (Remington's Pharmaceutical Sciences)

50

, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))。本願明細書に係る化合物は種々の経路で投与できる。本願明細書に記載されている障害に罹患する、若しくはそれが進行するリスクを有する患者を治療する際、式(I)の化合物又はその薬理学的に許容できる塩を、有効量で生物学的に利用可能となる、いかなる形態又は方法(経口及び非経口経路など)によって、投与してもよい。例えば、有効成分を直腸内、経口、吸入、皮下、筋肉注射、経静脈、経皮、鼻腔内、眼内、局所、舌下、口腔及び他の任意の経路で投与できる。特に、経口投与が、本願明細書に記載の障害の治療においては好ましい。経口投与が不可能であるか、または望ましくない場合には、非経口的投与(例えば経静脈、腹腔内、または筋肉内)に適する形態で当該組成物を調製できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	3/06
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/06
			A 6 1 P	1/18
			A 6 1 P	1/00

(72)発明者 ヤンピン・シュ

アメリカ合衆国4 6 0 6 2 インディアナ州ノーブルスビル、ペナン・コート 6 6 7 6 番

(72)発明者 ジェレミー・シューレンバーグ・ヨーク

アメリカ合衆国4 6 0 6 0 インディアナ州ノーブルスビル、テナー・ウェイ 1 6 0 9 5 番

審査官 井上 明子

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

国際公開第2 0 0 6 / 1 0 4 2 8 0 (WO , A 1)

国際公開第2 0 0 5 / 1 0 8 3 6 0 (WO , A 1)

国際公開第2 0 0 5 / 1 0 8 3 6 1 (WO , A 1)

国際公開第2 0 0 4 / 0 3 3 4 2 7 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

C 0 7 D 4 0 1 / 1 4

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)