

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-504278

(P2008-504278A)

(43) 公表日 平成20年2月14日 (2008. 2. 14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 D 207/08 (2006.01)</b>	C 0 7 D 207/08	4 C 0 3 1
<b>C 0 7 D 215/14 (2006.01)</b>	C 0 7 D 215/14 C S P	4 C 0 5 0
<b>A 6 1 K 31/472 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/472	4 C 0 5 4
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 3
<b>A 6 1 P 3/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/04	4 C 0 6 9
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 105 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-518299 (P2007-518299)	(71) 出願人	505193450 インサイト・コーポレーション INCYTE CORPORATION アメリカ合衆国19880デラウェア州ウ ィルミントン、ルート141・アンド・ヘ ンリー・クレイ・ロード、ビルディング・ イー336、イクスペリメンタル・ステー ション
(86) (22) 出願日	平成17年6月23日 (2005. 6. 23)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月26日 (2007. 2. 26)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/022411	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 国際公開番号	W02006/002349		
(87) 国際公開日	平成18年1月5日 (2006. 1. 5)		
(31) 優先権主張番号	60/582, 556		
(32) 優先日	平成16年6月24日 (2004. 6. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/639, 179		
(32) 優先日	平成16年12月22日 (2004. 12. 22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アミド化合物およびその医薬としての使用

## (57) 【要約】

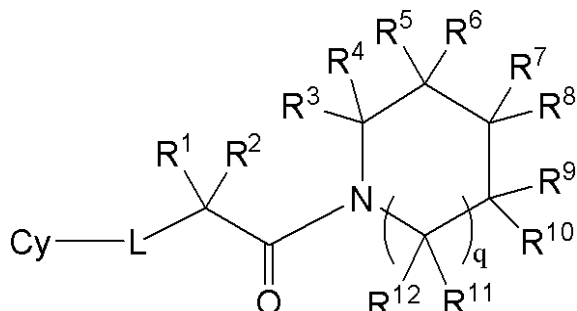
本発明は、11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の阻害剤、鉍質コルチコイド受容体 (MR) のアンタゴニスト、およびその医薬組成物に関する。本発明の化合物は11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の発現または活性に関連する様々な疾患および/またはアルドステロン過剰に関連する疾患の治療に有用であり得る。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 1 の化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッグ：

## 【化 1】



10

[ 式中：

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい、アリー  
ル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル；

Lは、非存在、 $(CR^{13}R^{14})_m$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nSO(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$ 、または $(CR^{13}R^{14})_nNR^{15}(CR^{13}R^{14})_p$ ；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、ハロによって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C  
(O)OR<sup>a</sup>またはC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それぞれ独立に、H または-W'-  
X'-Y'-Z'；

あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の-W'-X'-  
Y'-Z'によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環  
ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の-W'-X'-  
Y'-Z'によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環  
ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の-W'-X'-  
Y'-Z'によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環  
ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の-W'-X'-  
Y'-Z'によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員  
環 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の-W'-X'-  
Y'-Z'によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20  
員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>12</sup>は共に1または2の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されて  
いてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>10</sup>は共に1または2の-W'-X'-Y'-Z'によって置換され  
ていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>8</sup>は共に1または2の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されて  
いてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>12</sup>は共に1または2の-W'-X'-Y'-Z'によって置換され  
ていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>10</sup>は共に1または2の-W'-X'-Y'-Z'によって置換され  
ていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>12</sup>は共に1または2の-W'-X'-Y'-Z'によって置換され  
ていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

40

50

$R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ ；

$R^{15}$ は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OH、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ ；

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $SO_2$ 、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X'およびX''は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-8}$  アルキレニル、 $C_{2-8}$  アルケニレニル、 $C_{2-8}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキルアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクロアルキルアルキニル、そのそれぞれは 1 以上の ハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $SO_2$ 、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Z、Z'およびZ''は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3のハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $NR^c$ 、 $C(=NCN)NR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ によって置換されていてもよい；

ここで2つの-W-X-Y-Zは、それら両方が結合している原子と共に、1、2または3の-W'、-X'、-Y'、-Z'によって置換されていてもよい 3-20 員環 シクロアルキル基または3-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで2つの-W'、-X'、-Y'、-Z'は、それら両方が結合している原子と共に、1、2または3の-W''、-X''、-Y''、-Z''によって置換されていてもよい3-20 員環 シクロアルキル基または3-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで-W-X-Y-Z は、H以外；

ここで-W'、-X'、-Y'、-Z' は、H以外；

ここで-W''、-X''、-Y''、-Z'' は、H以外；

$R^a$ および $R^a$ 'は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

$R^b$ および $R^b$ 'は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アル

10

20

30

40

50

ケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

$R^c$  および  $R^d$  は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいは  $R^c$  および  $R^d$  は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

$R^{c'}$  および  $R^{d'}$  は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

10

あるいは  $R^{c'}$  および  $R^{d'}$  は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

$R^e$  および  $R^f$  は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいは  $R^e$  および  $R^f$  は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

m は1、2、3 または4；

n は0、1、2 または3；

p は 0、1、2 または3；そして、

20

q は 0、1または2；

ただし以下を条件とする：

(a)  $R^3$  および  $R^4$  は共にH以外である、あるいは  $R^5$  および  $R^6$  は共にH以外である、あるいは  $R^7$  および  $R^8$  は共にH以外である、あるいは  $R^9$  および  $R^{10}$  は共にH以外である；

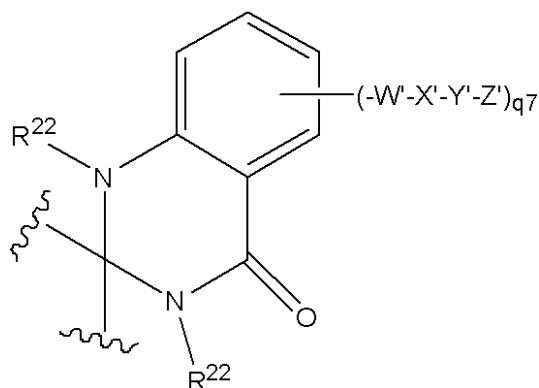
(b) q が1 であり  $R^7$  および  $R^8$  の一方がフェニルである場合、 $R^7$  および  $R^8$  の他方は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、またはシクロアルキル；

(c) q が1 であり  $R^7$  および  $R^8$  の一方がOHである場合、 $R^7$  および  $R^8$  の他方は、3-(トリフルオロメチル)-フェニル以外；そして、

(d) q が1の場合、 $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合している炭素と共に、下記構造を有する部分以外の部分を形成する：

30

【化 2】



40

ここで、各  $R^{22}$  は独立に、H または  $-W' - X' - Y' - Z'$  であり、q7は0、1、2 または3である]。

【請求項 2】

Cyが、1、2、3、4または5の  $-W-X-Y-Z$  によって置換されていてもよいアリールである、請求項 1の化合物。

【請求項 3】

Cyが、1、2、3、4または5の  $-W-X-Y-Z$  によって置換されていてもよいフェニルである、請求項 1の化合物。

50

## 【請求項 4】

Cyが、1または2のハロ、CN、シアノアルキル、またはピリジルによって置換されていてもよいフェニルである、請求項 1の化合物。

## 【請求項 5】

Cyが非置換である、請求項 1の化合物。

## 【請求項 6】

Lが非存在である、請求項 1の化合物。

## 【請求項 7】

Lが、 $(CR^6R^7)_nO(CR^6R^7)_p$ または $(CR^6R^7)_nS(CR^6R^7)_p$ である、請求項 1の化合物。

## 【請求項 8】

LがSである、請求項 1の化合物。

## 【請求項 9】

LがOである、請求項 1の化合物。

## 【請求項 10】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が共にメチルである、請求項 1の化合物。

## 【請求項 11】

-W-X-Y-Zが、ハロ、シアノ、C<sub>1-4</sub> シアノアルキル、ニトロ、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-8</sub> アルケニル、C<sub>1-8</sub> ハロアルキル、C<sub>10-</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、OH、C<sub>1-8</sub> アルコキシアルキル、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールオキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキル；

ここで該C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-8</sub> アルケニル、C<sub>1-8</sub> ハロアルキル、C<sub>1-8</sub> アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールオキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルのそれぞれは1、2または3のハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル-(C<sub>1-6</sub> アルキル)、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、OH、C<sub>1-8</sub> アルコキシアルキル、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、(C<sub>1-4</sub> アルキル)スルホニル、アリールスルホニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい、請求項 1の化合物。

## 【請求項 12】

-W-X-Y-Zが、ハロ、シアノ、C<sub>1-4</sub> シアノアルキル、ニトロ、C<sub>1-4</sub> ニトロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、OH、C<sub>1-8</sub> アルコキシアルキル、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルである、請求項 1の化合物。

## 【請求項 13】

-W-X-Y-Zが、ハロ、シアノ、シアノアルキルまたはピリジルである、請求項 1の化合物。

## 【請求項 14】

-W'-X'-Y'-Z' が、ハロ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキ

10

20

30

40

50

シ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、ヒドロキシアシル、アルコキシアシル、アリール、ヘテロアリール、ハロで置換されたアリール、ハロで置換されたヘテロアリールである、請求項 1 の化合物。

【請求項 15】

$R^3$  および  $R^4$  が、それらが結合している C 原子と共に、1 または 2 の  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい 4-20 員環 シクロアルキル基または 4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1 の化合物。

【請求項 16】

$R^5$  および  $R^6$  が、それらが結合している C 原子と共に、1 または 2 の  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい 4-20 員環 シクロアルキル基または 4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1 の化合物。

10

【請求項 17】

$R^7$  および  $R^8$  が、それらが結合している C 原子と共に、1 または 2 の  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい 4-20 員環 シクロアルキル基または 4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1 の化合物。

【請求項 18】

$R^9$  および  $R^{10}$  が、それらが結合している C 原子と共に、1 または 2 の  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい 4-20 員環 シクロアルキル基または 4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1 の化合物。

20

【請求項 19】

$R^{11}$  および  $R^{12}$  が、それらが結合している C 原子と共に、1 または 2 の  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい 4-20 員環 シクロアルキル基または 4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項 1 の化合物。

【請求項 20】

$q$  が 1 である、請求項 1 の化合物。

【請求項 21】

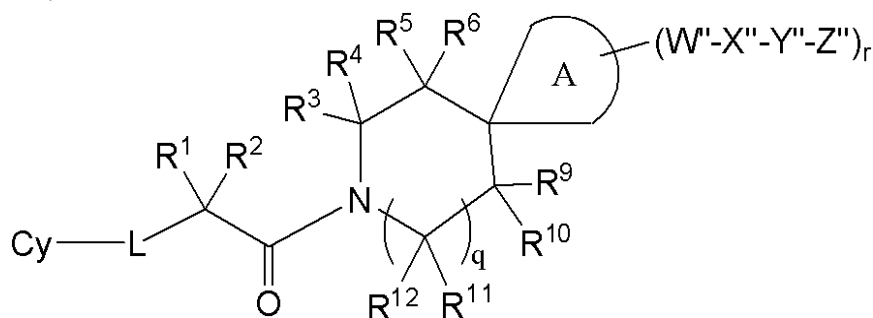
$q$  が 0 である、請求項 1 の化合物。

【請求項 22】

式 II を有する請求項 1 の化合物：

30

【化 3】



II

[ 式中：

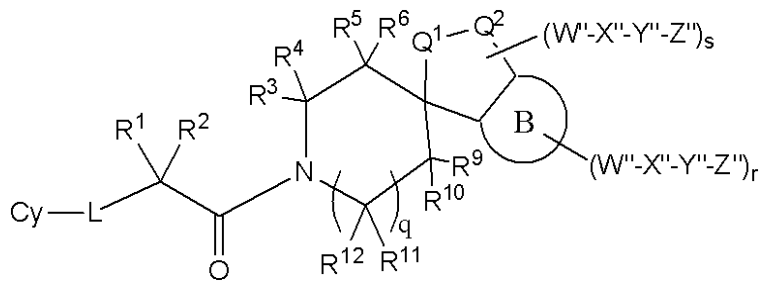
40

環 A は、4-20 員環 シクロアルキル基または 4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基；そして  $r$  は 0、1 または 2 ]。

【請求項 23】

式 IIIa または IIIb を有する、請求項 1 の化合物：

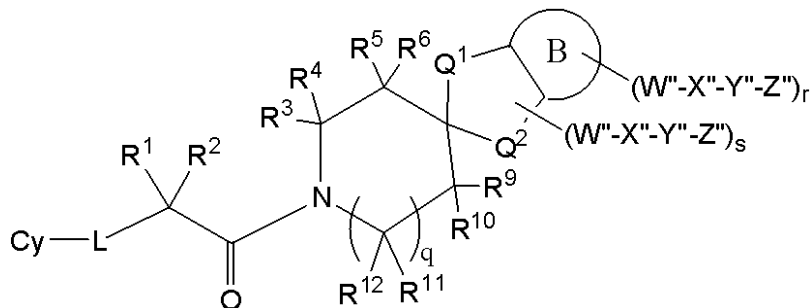
## 【化 4】



IIIa

10

## 【化 5】



IIIb

20

[ 式中:

環Bは、縮合5または6-員環 アリールまたは縮合5または6-員環 ヘテロアリール基;

Q<sup>1</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>NH;Q<sup>2</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>NH;

rは0、1または2;

sは0、1または2;そして、

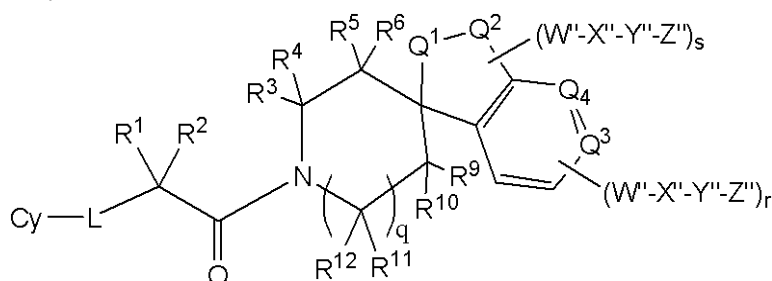
rおよびsの和は0、1または2]。

## 【請求項 2 4】

30

式 IVを有する、請求項 1の化合物:

## 【化 6】



IV

40

[ 式中:

Q<sup>1</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>NH;Q<sup>2</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>NH;Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は、それぞれ独立に、CHまたはN;

rは0、1または2;

sは0、1または2;そして、

rおよびsの和は0、1または2]。

50

## 【請求項 25】

$Q^1$  が、O、NH、 $CH_2$  または CO であり、ここで該 NH および  $CH_2$  のそれぞれが  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい、請求項 24 の化合物。

## 【請求項 26】

$Q^2$  が、O、S、NH、 $CH_2$ 、CO、または  $SO_2$  であり、ここで該 NH および  $CH_2$  のそれぞれが  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい、請求項 24 の化合物。

## 【請求項 27】

$Q^1$  および  $Q^2$  の一方が CO であり、他方が O、NH、または  $CH_2$  であり、ここで該 NH および  $CH_2$  のそれぞれが  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい、請求項 24 の化合物。

10

## 【請求項 28】

$Q^1$  および  $Q^2$  の一方が  $CH_2$  であり、他方が O、S、NH、または  $CH_2$  であり、ここで該 NH および  $CH_2$  のそれぞれが  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい、請求項 24 の化合物。

## 【請求項 29】

$Q^1$  および  $Q^2$  の一方が O であり、他方が CO または CONH であり、ここで該 CONH が  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい、請求項 24 の化合物。

## 【請求項 30】

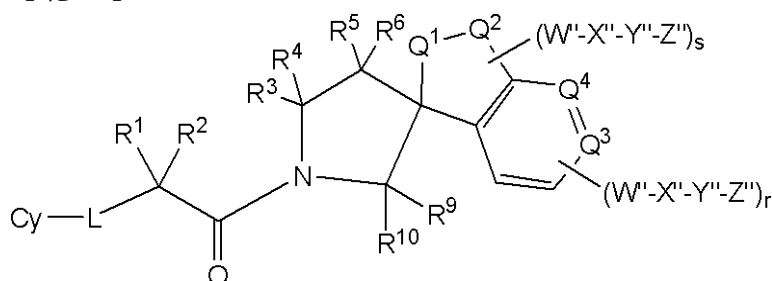
$Q^3$  が  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい CH である、請求項 24 の化合物。

20

## 【請求項 31】

式 V を有する請求項 1 の化合物：

## 【化 7】



30

V

[ 式中：

$Q^1$  は、O、S、NH、 $CH_2$ 、CO、CS、SO、 $SO_2$ 、 $OCH_2$ 、 $SCH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $COCH_2$ 、CONH、 $COO$ 、 $SOCH_2$ 、 $SONH$ 、 $SO_2CH_2$ 、または  $SO_2NH$ ；

$Q^2$  は、O、S、NH、 $CH_2$ 、CO、CS、SO、 $SO_2$ 、 $OCH_2$ 、 $SCH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $COCH_2$ 、CONH、 $COO$ 、 $SOCH_2$ 、 $SONH$ 、 $SO_2CH_2$ 、または  $SO_2NH$ ；

$Q^3$  および  $Q^4$  はそれぞれ独立に、CH または N；

r は 0、1 または 2；

s は 0、1 または 2；そして、

r および s の和は 0、1 または 2 ]。

40

## 【請求項 32】

$Q^1$  が O、NH、 $CH_2$  または CO であり、ここで該 NH および  $CH_2$  のそれぞれが  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい、請求項 31 の化合物。

## 【請求項 33】

$Q^2$  が、O、S、NH、 $CH_2$ 、CO、または  $SO_2$  であり、ここで該 NH および  $CH_2$  のそれぞれが  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい、請求項 31 の化合物。

## 【請求項 34】

$Q^1$  および  $Q^2$  の一方が CO であり、他方が O、NH、または  $CH_2$  であり、ここで該 NH および  $CH_2$  のそれぞれが  $-W' -X' -Y' -Z'$  によって置換されていてもよい、請求項 31 の化合物。

50



合物。

【請求項 3 5】

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方がCH<sub>2</sub>であり、他方が O、S、NH、またはCH<sub>2</sub>であり、ここで該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれが-W' '-X' '-Y' '-Z' 'によって置換されていてもよい、請求項 31の化合物。

【請求項 3 6】

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方がOであり、他方が COまたはCONHであり、ここで該 CONHが-W' '-X' '-Y' '-Z' 'によって置換されていてもよい、請求項 31の化合物。

【請求項 3 7】

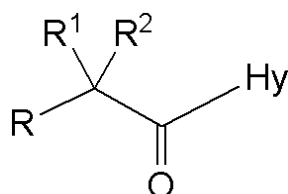
Q<sup>3</sup>が-W' '-X' '-Y' '-Z' 'によって置換されていてもよいCHである、請求項 31の化合物。

10

【請求項 3 8】

式 VIの化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッグ：

【化 8】



VI

20

[ 式中：

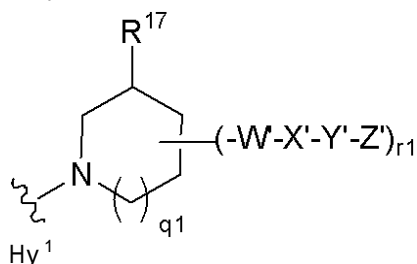
Rは、フェニル、Cy-S-、Cy-(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>m</sub>-S-またはCy<sup>1</sup>-(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>m</sub>-、ここで該フェニルは1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい；

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル；

Cy<sup>1</sup>は、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい、アリール、またはシクロアルキル；

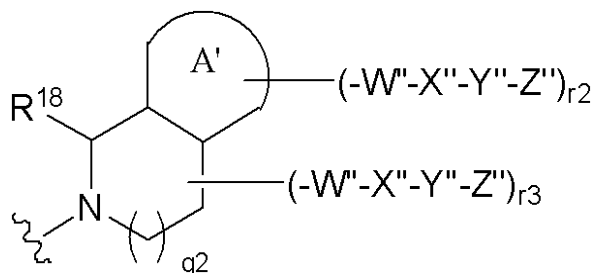
Hyは：

【化 9】



30

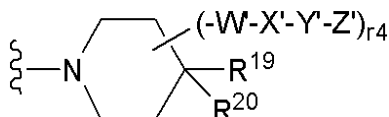
【化 1 0】



40

Hy<sup>2</sup>

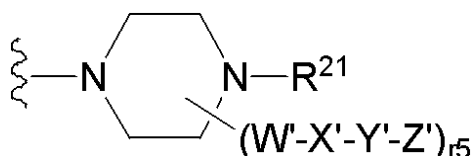
【化 1 1】



50

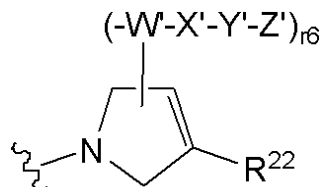
Hy<sup>3</sup>

【化 1 2】

Hy<sup>4</sup>

または、

【化 1 3】

Hy<sup>5</sup>

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、ハロによって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C(O)OR<sup>a</sup>またはC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、それぞれ独立に、H、ハロ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

R<sup>17</sup>は、それぞれ1以上の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル;

R<sup>18</sup>は、Hまたは-W'-X'-Y'-Z';

R<sup>19</sup>は、それぞれ1以上の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール;

R<sup>20</sup>は、Hまたは-W'-X'-Y'-Z';

R<sup>21</sup>は、Hまたは-W-X-Y-Z;

R<sup>22</sup>は、それぞれ1以上の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル;

環A'は、縮合5または6-員環 アリールまたは縮合5または6-員環 ヘテロアリール基、縮合 3-14 員環 シクロアルキル基または縮合 3-14 員環 ヘテロシクロアルキル基;

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、O、S、NR<sup>e</sup>、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該 C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノまたはC<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

X、X'およびX''は、それぞれ独立に、非存在、C<sub>1-8</sub> アルキレニル、C<sub>2-8</sub> アルケニレニル、C<sub>2-8</sub> アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキルアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクロアルキルアルキニル、そのそれぞれは1以上のハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノまたはC<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、O、S、NR<sup>e</sup>、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該 C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニルは、

10

20

30

40

50

それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Z、Z' およびZ'' は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3のハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>によって置換されていてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z' は、それら両方が結合している原子と共に、1、2または3の-W''-X''-Y''-Z'' によって置換されていてもよい3-20 員環 シクロアルキル基または3-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで-W-X-Y-Z は、H以外；

ここで-W'-X'-Y'-Z' は、H以外；

ここで-W''-X''-Y''-Z'' は、H以外；

R<sup>a</sup>およびR<sup>a</sup>' は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R<sup>b</sup>およびR<sup>b</sup>' は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいはR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R<sup>c</sup>' およびR<sup>d</sup>' は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいはR<sup>c</sup>' およびR<sup>d</sup>' は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいはR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup> それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

m は1、2、3 または4；

r1、r2、r3、r4およびr6は、それぞれ独立に、0、1、2 または3；

r5 は1、2、3 または4；そして、

q1およびq2は、それぞれ独立に、0、1または2；

ただし以下を条件とする：

(a) 環A' がフェニルである場合、R<sup>18</sup>はCOOR<sup>a</sup>またはC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>以外である；

(b) R<sup>19</sup>がフェニルである場合、R<sup>20</sup>は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、またはシクロアルキルである；そして、

(c) R<sup>20</sup>がOHである場合、R<sup>19</sup>は、3-(トリフルオロメチル)-フェニル以外である ]。

#### 【請求項 39】

以下から選択される化合物またはその医薬上許容される塩：

{(1S)-2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}メタノール;

2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン;

6-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン;

3-フェニル-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピペリジン;

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン];

2-メチル-1-フェニル-4-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピペラジン;

2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール;

3-(3-フルオロフェニル)-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン;

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;

((1S)-2-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノール;

2-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン;

6-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン;

3-フェニル-1-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]ピペリジン;

1'-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン];

2-メチル-1-フェニル-4-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]ピペラジン;

2-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール;

3-(3-フルオロフェニル)-1-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]ピロリジン;

1'-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;

((1S)-2-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノール;

2-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン;

6-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン;

3-フェニル-1-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}ピペリジン;

1'-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン];

2-メチル-1-フェニル-4-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}ピペラジン;

2-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール;

3-(3-フルオロフェニル)-1-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}ピロリジン;

1'-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;

4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]ベンゾニトリル;

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;

10

20

30

40

50

- {4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-1' H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]フェニル}アセトニトリル;  
 {4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(1' H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]フェニル}アセトニトリル;  
 1'-[2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 1'-{2-[(4'-フルオロピフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 1'-{2-[(4'-フルオロピフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン];  
 (1R)-1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 (1R)-1'-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 (1R)-1'-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 (1R)-1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-7H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-5,3'-ピロリジン]-7-オン;  
 (4aR,8aS)-2-{2-[(4-クロロフェニル)チオ]-2-メチルプロパノイル}デカヒドロイソキノリン;  
 1'-{2-[(4-クロロフェニル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;  
 1'-{2-[(4-クロロフェニル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン];  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン;  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン;  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール;  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]アゼバン;  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3-フェニル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール;  
 3-{1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-イル}ピリジン;  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-メチル-4-フェニルピペリジン;  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(2-メチルフェニル)ピペリジン;  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3-(2-フェニルエチル)ピロリジン;  
 3-(3-クロロフェニル)-1-[2-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン;  
 4-{1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-イル}ピリジン;  
 3-(3-クロロフェニル)-1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン;  
 4-{1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-イル}ピリジン;  
 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-フェニルピロリジン-2-イル}メタノール;  
 {(2S,4R)-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-フェニルピロリジン-2-イ

ル}メタノール；

2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロクロメノ  
[3,4-c]ピロール；

(1R)-1'-[(2-メチル-2-ピリジン-3-イルプロパノイル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-  
-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,  
3'-ピロリジン]-3-オン；

メチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラ  
ン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート；

プロピル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフ  
ラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート；

イソブチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾ  
フラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート；

イソプロピル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベン  
ゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラ  
ート；

エチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラ  
ン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート；

(1R)-1'-[(2-メチル-2-{4-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}プロパノ  
イル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-[(2-{4-[4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-メチルプロパノ  
イル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-[(2-{4-[4-(ブチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-メチルプロパノ  
イル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-[2-メチル-2-(4-{4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}フ  
ェニル)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-{2-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2-メチルプロパノイル}-3H-  
スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-{2-メチル-2-[4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)フェニル]プロパノイル}-  
3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-{2-[4-[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-メチル  
プロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-{2-[4-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)フェニル]-2-メチルプロパノイル}-  
3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-{2-メチル-2-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]プロパノイル}-3H-ス  
ピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-[3-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラ  
ン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジ  
ン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

(1R)-1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-7H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジ  
ン-5,3'-ピロリジン]-7-オン；

tert-ブチル 3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-3-メ  
チル-4-オキソブタノアート；

3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-4-オキソ  
ブタン酸；

3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-N,N,3-トリメチル-  
4-オキソブタンアミド；

(1R)-1'-[(2-メチル-2-フェノキシプロパノイル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロ  
リジン]-3-オン；

10

20

30

40

50

- (1R)-1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- (1R)-1'-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- (1R)-1'-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- (1R)-1'-{2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- (1R)-1'-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- (1R)-1'-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- (1R)-1'-{2-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- 1'-[2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- 4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]ベンゾニトリル;
- {4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]フェニル}アセトニトリル;
- {4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]フェニル}アセトニトリル;
- 1'-{2-[(4'-フルオロピフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- tert-ブチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エトキシ}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート;
- (1R)-1'-[2-メチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェノキシ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン ヒドロクロリド;
- メチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エトキシ}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート;
- 1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- 1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-7-フルオロ-3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
- 1-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3-フェニルピペラジン;
- 1'-{2-[(4'-フルオロピフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン];
- 5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;
- 5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド;
- 5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド;
- 5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;
- 5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボ

10

20

30

40

50

キサミド；

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1' H,3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド；

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1' H,3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド；および、

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1' H,3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミド。

10

#### 【請求項 4 0】

請求項1、38、または39の化合物および医薬上許容される担体を含む組成物。

#### 【請求項 4 1】

11 HSD1またはMRを請求項 1、38、または39の化合物と接触させることを含む11 HSD1またはMRの調節方法。

#### 【請求項 4 2】

11 HSD1またはMRを請求項 1、38、または39の化合物と接触させることを含む11 HSD1またはMRの阻害方法。

#### 【請求項 4 3】

患者における11 HSD1またはMRの発現または活性に関連する疾患の治療方法であって、該患者に治療上有効量の請求項 1、38、または39の化合物を投与することを含む方法。

20

#### 【請求項 4 4】

該疾患が、肥満、糖尿病、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血糖、高血圧、高脂血症、認知障害、抑鬱、認知症、緑内障、心血管障害、骨粗鬆症、炎症、心血管、腎臓または炎症性疾患、心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、血栓症、アンギナ、末梢血管疾患、血管壁損傷、脳卒中、異脂肪血症、高リポタンパク質血症、糖尿病性異脂肪血症、混合性異脂肪血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、メタボリック症候群または汎アルドステロン関連標的器官損傷である、請求項43の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

30

#### 【技術分野】

#### 【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1 (11 HSD1) および/または 鉱質コルチコイド受容体 (MR) のモジュレーター、その組成物およびそれを用いる方法に関する。

#### 【背景技術】

#### 【0 0 0 2】

発明の背景

糖質コルチコイドは、脂肪代謝、機能および分布を調節するステロイドホルモンである。脊椎動物において、糖質コルチコイドは、発生、神経生物学、炎症、血圧、代謝およびプログラム細胞死に対する顕著かつ多様な生理効果も有する。ヒトにおいて、主要な内因的に産生される糖質コルチコイドはコルチゾールである。コルチゾールは視床下部-下垂体-副腎系 (HPA) 軸と称される短期神経内分泌フィードバック回路の制御下で副腎皮質の束状層において合成される。コルチゾールの副腎による産生は、下垂体前葉によって産生および分泌される因子である副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の制御下で進行する。下垂体前葉におけるACTHの産生はそれ自体、視床下部の室傍核によって産生される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) によって高度に調節され、誘導される。HPA 軸は制限された限界内に循環コルチゾール濃度を維持し、日内最高 (diurnal maximum) にて、またはストレスの多い時期に正に駆動し、下垂体前葉におけるACTH 産生および視床下部におけるCRH

40

50



産生を抑制するコルチゾールの能力に起因する、負のフィードバックループによって迅速に減弱される。

#### 【0003】

アルドステロンは副腎皮質によって産生されるもう一つのホルモンである；アルドステロンは、ナトリウムおよびカリウムの恒常性を調節する。50年前、ヒト疾患におけるアルドステロン過剰の役割が、原発性アルドステロン症候群の説明において報告された(Conn、(1955)、J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17)。現在では、アルドステロンのレベル上昇が心臓および腎臓に対する有害な効果に関連しており、心不全と高血圧との両方における罹患率と死亡率とに対する主な寄与因子であることが明らかになっている。

#### 【0004】

核内ホルモン受容体スーパーファミリーの2つのメンバー、即ち糖質コルチコイド受容体 (GR)および鉱質コルチコイド受容体 (MR)が、コルチゾール機能をインピボで媒介している一方、アルドステロンの主な細胞内受容体はMRである。これらの受容体は「リガンド依存的転写因子」とも称される。というのは、それらの機能性は、そのリガンド(例えば、コルチゾール)に結合している受容体に依存するからである；リガンドが結合すると、これらの受容体は、DNA-結合ジンクフィンガードメインおよび転写活性化ドメインを介して直接的に転写を調節する。

#### 【0005】

歴史的には、糖質コルチコイド作用の主な決定因子は3つの主な因子に起因するとされていた：1) (主にHPA 軸によって駆動される)糖質コルチコイドの循環レベル、2)循環中の糖質コルチコイドのタンパク質結合、および3) 標的組織内の細胞内受容体密度。最近、糖質コルチコイド機能の第四の決定因子が同定された：それは糖質コルチコイド-活性化および不活性化酵素による組織特異的プレ受容体代謝である。これらの11-ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (11-β-HSD) 酵素は、糖質コルチコイドホルモンの調節によりGRおよびMRの活性化を調節するプレ受容体制御酵素として作用する。現在までに、2つの異なる11-ベータ-HSDのアイソザイムがクローニングされ、特徴決定されている：11 HSD1 (11-ベータ-HSD タイプ1、11ベータHSD1、HSD11B1、HDL、およびHSD11Lとも称される)および11 HSD2である。11 HSD1および11 HSD2はホルモンの活性のコルチゾール(げっ歯類におけるコルチコステロン)と不活性のコルチゾン(げっ歯類における11-デヒドロコルチコステロン)との相互変換を触媒する。11 HSD1はラットおよびヒト組織において広範に分布している；この酵素と対応するmRNAの発現は、肺、精巣において検出され、肝臓および脂肪組織においてもっとも豊富に検出されている。11 HSD1はインタクタン細胞および組織においては主にNADPH-依存的 オキシレダクターゼとして作用して、不活性コルチゾンからのコルチゾールの活性化を触媒し(Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)、糖質コルチコイドの GRへのアクセスを調節することが報告されているが、11 HSD1は11-ベータ-脱水素および逆の11-オキシレダクション反応の両方を触媒する。逆に、11 HSD2 発現は主に腎臓、胎盤、結腸および唾液腺といった鉱質コルチコイド標的組織において見られ、コルチゾールからコルチゾンへの不活性化を触媒するNAD-依存的デヒドロゲナーゼとして作用し(Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17)、高レベルの受容体-活性コルチゾールなどの糖質コルチコイド過剰からMRを保護することが見いだされている(Blum、et al.、(2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216)。

#### 【0006】

インピトロでは、MRは同じ親和性にてコルチゾールおよびアルドステロンに結合する。しかしアルドステロン活性の組織特異性は、11 HSD2 の発現によって与えられる(Funder et al. (1988)、Science 242: 583-585)。コルチゾールからコルチゾンへの11 HSD2によるMRの部位での不活性化により、アルドステロンがこの受容体にインピボで結合することが可能となる。アルドステロンのMRへの結合の結果、リガンドにより活性化されたMRがシャペロンタンパク質を含む複数タンパク質複合体から解離し、MRが核内に移行し、そしてそれは標的遺伝子プロモーターの調節領域におけるホルモン 応答要素に結合する。腎

10

20

30

40

50

臓の遠位ネフロン内において、血清および糖質コルチコイド誘導性キナーゼ-1 (sgk-1) 発現の誘導により、上皮 ナトリウムチャンネルを介したNa<sup>+</sup>イオンおよび水の吸収、およびカリウム排出が導かれ、次いで、体液量過剰および高血圧がもたらされる(Bhargava et al., (2001)、Endo 142: 1587-1594)。

【0007】

ヒトにおいて、アルドステロン濃度の上昇は、内皮機能不全、心筋梗塞、左心室萎縮、および死亡に関係する。これらの悪影響を調節する試みにおいて、多数の処置戦略がアルドステロン過敏性の制御およびその結果として起こる高血圧およびそれに関連する心血管への影響の減弱に用いられている。アンジオテンシン-変換酵素 (ACE) の阻害およびアンジオテンシントイプ1受容体 (AT1R) の遮断は、レンニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)に直接に影響する2つの戦略である。しかし、ACE 阻害およびAT1R アンタゴニズムは最初にアルドステロン濃度を低下させるが、長期治療ではこのホルモンの循環濃度はベースラインレベルに戻ってしまう(「アルドステロンエスケープ」として知られる)。重要なことに、MR アンタゴニストであるスピロノラクトンまたはエプレレノンの共投与は直接的にこのエスケープ機構の有害効果を阻止し、劇的に患者の死亡率を低下させる(Pitt et al., New England J. Med. (1999)、341: 709-719; Pitt et al., New England J. Med. (2003)、348: 1309-1321)。それゆえ、MR アンタゴニズムは、高血圧および心血管疾患の多くの患者、特に、標的器官損傷の危険がある高血圧の患者の重要な治療戦略であり得る。

【0008】

11-ベータ-HSD 酵素をコードする遺伝子のいずれかにおける突然変異は、ヒトの病理と関係している。例えば、11 HSD2は、そのコルチゾールデヒドロゲナーゼ活性が、コルチゾールによる間違った占有から本質的に非選択性のMRを保護する役割をする、アルドステロン-感受性組織、例えば、遠位ネフロン、唾液腺、および結腸粘膜において発現している(Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989)。11 HSD2に突然変異を有する個体は、このコルチゾール-不活性化活性に欠損があり、その結果、高血圧、低カリウム血症、およびナトリウム貯留を特徴とする明らかな鉱質コルチコイド過剰(「SAME」とも称される)の症候を示す(Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205)。同様に、組織特異的糖質コルチコイドバイオアベイラビリティの主要な調節因子である11 HSD1、および共に局在する NADPH-産生酵素、ヘキサース 6-ホスファートデヒドロゲナーゼ (H6PD) をコードする遺伝子における突然変異は、コルチゾン還元酵素欠乏症 (CRD) を導き得、ここで、コルチゾンのコルチゾールへの活性化は起こらず、その結果、副腎皮質刺激ホルモン-媒介性アンドロゲン過剰が起こる。CRD 患者は実質的にすべての糖質コルチコイドをコルチゾン代謝産物(テトラヒドロコルチゾン)として排出し、この中にはコルチゾール代謝産物(テトラヒドロコルチゾール)は少ないかまたは存在しない。経口コルチゾンにより攻撃されると、CRD 患者は異常に低い血漿コルチゾール濃度を示す。これら個体はACTH-媒介性アンドロゲン過剰(多毛症、月経不順、高アンドロゲン症)という、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)と類似した表現型を示す(Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439)。

【0009】

糖質コルチコイド可動域(excursions)の制御におけるHPA 軸の重要性は、分泌または作用の過剰または欠損によるHPA 軸における恒常性の破壊の結果、それぞれ、クッシング症候群またはアジソン病となるという事実から明らかである(Miller and Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York)、4<sup>th</sup> Ed.: 387-524)。クッシング症候群(副腎または下垂体腫瘍から起こる全身的な糖質コルチコイド過剰を特徴とする希な疾患)患者または糖質コルチコイド治療を受ける患者は可逆的内臓脂肪型肥満を発症する。興味深いことに、クッシング症候群患者の表現型はリーベン(Reaven's)メタボリック症候群(シンドロームXまたはインスリン抵抗性症候群としても知られる)と非常に類似しており、その症状としては、内臓肥満、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血圧、2型糖尿病および高脂血症が挙げられる(Reaven (1993)

Ann. Rev. Med. 44: 121-131)。しかし、ヒト肥満に多い形態における糖質コルチコイドの役割は未だに明らかではない。というのは、循環糖質コルチコイド濃度はメタボリック症候群患者の多くにおいて上昇していないからである。実際、標的組織に対する糖質コルチコイド作用は、循環レベルのみならず、細胞内濃度にも依存し、脂肪組織および骨格筋において局所的に増強した糖質コルチコイドの作用がメタボリック症候群において証明されている。活性糖質コルチコイドを不活性形態から再生し、細胞内糖質コルチコイド濃度の調節において中心的な役割を果たす<sup>11</sup> HSD1の酵素活性が、肥満個体からの蓄積脂肪において一般的に上昇していることを示す証拠が蓄積されてきている。これは肥満およびメタボリック症候群における局所糖質コルチコイド再活性化のための役割を示唆する。

#### 【0010】

10

不活性循環コルチゾンからコルチゾールを再生する能力を<sup>11</sup> HSD1が有しているため、糖質コルチコイド機能の増幅におけるその役割についてかなりの注目が集まっている。<sup>11</sup>

HSD1は多くの重要なGRに富む組織、例えば、代謝に非常に重要な組織、例えば、肝臓、脂肪、および骨格筋において発現しており、それ自体、インスリン機能の糖質コルチコイド-媒介性アンタゴニズムの組織特異的増強を補助すると考えられている。a)糖質コルチコイド過剰(クッシング症候群)とメタボリック症候群との表現型が類似しており、後者においては正常な循環糖質コルチコイドであること、およびb)組織特異的に不活性コルチゾンから活性コルチゾールを<sup>11</sup> HSD1が作ることが出来ることを考慮すると、中心性肥満および脂肪組織における<sup>11</sup> HSD1の活性上昇に起因するシンドロームXにおける関連する代謝合併症の結果、「網の(omentum)クッシング疾患」が起こることが示唆される(Buja Iska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213)。実際、<sup>11</sup> HSD1は肥満げっ歯類およびヒトの脂肪組織において上方制御されることが示されている(Livingstone et al. (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988)。

20

#### 【0011】

この知見のさらなる支持がマウストラנסジェニックモデルにおける研究から得られた。マウスにおける<sup>11</sup> HSD1のaP2プロモーターの制御下での脂肪-特異的過剰発現によって、ヒトメタボリック症候群を顕著に想起させる表現型が生じる(Masuzaki et al. (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。重要なことに、この表現型は、総循環コルチコステロンの上昇なしに起こり、むしろ蓄積脂肪内のコルチコステロンの局所的産生によって引き起こされる。これらマウスにおける<sup>11</sup> HSD1の活性上昇(2-3倍)は、ヒト肥満において観察されるものと非常に類似している(Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421)。これは、不活性糖質コルチコイドから活性糖質コルチコイドへの局所的な<sup>11</sup> HSD1-媒介性変換が全身インスリン感受性に顕著な影響をもたらしていることを示唆する。

30

#### 【0012】

このデータに基づくと、<sup>11</sup> HSD1の欠失は活性糖質コルチコイドレベルの組織特異的欠損に起因するインスリン感受性の上昇および耐糖性を導きうると予測される。これは、実際、相同的組換えにより作られた<sup>11</sup> HSD1-欠損マウスを用いた研究において示された通りである(Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938)。これらマウスは完全に<sup>11</sup>-ケトレダクターゼ活性を欠いており、<sup>11</sup> HSD1は、不活性<sup>11</sup>-デヒドロコルチコステロンから活性コルチコステロンを作成することが出来る唯一の活性をコードしているということが確認される。<sup>11</sup> HSD1-欠損マウスは食餌およびストレス誘導性高血糖に耐性であり、肝臓糖新生酵素(PEPCK、G6P)の誘導の減弱を示し、脂肪内におけるインスリン感受性の上昇を示し、脂質プロファイルが改善されている(トリグリセリドの低下および心保護的HDLの上昇)。さらに、これら動物は高脂肪食-誘導性肥満に対する抵抗性を示す。これらから、これらトランスジェニックマウス研究により、肝臓および末梢インスリン感受性の制御における糖質コルチコイドの局所的再活性化

40

50

のための役割が確認され、11 HSD1 活性の障害は、多数の糖質コルチコイド-関連障害、例えば、肥満、インスリン抵抗性、高血糖、および高脂血症の治療における利益を有していることが示唆される。

#### 【0013】

この仮説を支持するデータが公表された。最近、11 HSD1がヒトにおける中心性肥満の発病およびメタボリック症候群の出現における役割を果たしているということが報告された。11 HSD1遺伝子の発現の上昇は肥満女性における代謝異常に関連しており、この遺伝子の発現上昇は肥満個体の脂肪組織におけるコルチゾンからコルチゾールへの局所的変換の上昇に寄与していると考えられる(Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17)。

#### 【0014】

新規クラスの11 HSD1 阻害剤である、アリアルスルホンアミドチアゾールは、マウス高血糖性株において、肝臓インスリン感受性を改善し、血糖値を低下させることが示された(Barf et al. (2002) *J. Med. Chem.* 45: 3813-3815; Alberts et al. *Endocrinology* (2003) 144: 4755-4762)。さらに最近、11 HSD1の選択的阻害剤は遺伝的に糖尿病の肥満マウスにおける重篤な高血糖を寛解させることができることが報告された。したがって、11 HSD1はメタボリック症候群の治療のための有望な医薬標的である(Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62)。

#### 【0015】

##### A. 肥満およびメタボリック症候群

上記のように、多数の証拠により、11 HSD1 活性の障害が、肥満および/またはメタボリック症候群集団の症状、例えば、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血糖、高血圧、および/または高脂血症との戦いにおいて有効であり得ることが示唆されている。糖質コルチコイドはインスリン作用の公知のアンタゴニストであり、細胞内コルチゾンからコルチゾールへの変換の障害による局所的糖質コルチコイドレベルの低下は、肝臓および/または末梢インスリン感受性を向上させ、内臓脂肪蓄積を強力に低減する。上記のように、11 HSD1ノックアウトマウスは高血糖に抵抗性であり、重要な肝臓糖新生酵素の誘導の減弱を示し、脂肪におけるインスリン感受性の顕著な上昇を示し、改善された脂質プロファイルを有する。さらに、これら動物は高脂肪食-誘導性肥満に対する抵抗性を示す(Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938)。したがって、11 HSD1の障害は、肝臓、脂肪、および/または骨格筋において多数の有益効果を有すると予測され、特にメタボリック症候群および/または肥満の成分の軽減に関する有益効果を有すると予測される。

#### 【0016】

##### B. 膵臓機能

糖質コルチコイドは膵臓ベータ細胞からのインスリンのグルコース刺激性分泌を阻害することが知られている(Billaudel and Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11: 555-560)。クッシング症候群および糖尿病のズッカーfa/faラットの両方において、グルコース刺激性インスリン分泌が顕著に低下している(Ogawa et al. (1992) *J. Clin. Invest.* 90: 497-504)。11 HSD1 mRNAおよび活性は、ob/ob マウスの膵島細胞において報告されており、この活性の、11 HSD1 阻害剤であるカルベノキサロンによる障害は、グルコース刺激性インスリン放出を改善する(Davani et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 34841-34844)。したがって、11 HSD1の障害は、膵臓に対する有益効果、例えば、グルコース刺激性インスリン 放出の促進効果を有すると予測される。

#### 【0017】

##### C. 認知および痴呆症

穏やかな 認知障害は老化の一般的な特徴であり、最終的には痴呆症の進行につながる。老化した動物およびヒトの両方において、一般的認知機能の個体間相違は糖質コルチコイドに対する長期曝露における可変性に関係していた(Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73)。さらに、特定の脳小領域における糖質コルチコイド過剰に対する慢

10

20

30

40

50

性曝露を引き起こすHPA 軸の調節不全は認知機能の減退に寄与していると提案されている (McEwen and Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216)。11 HSD1 は脳において豊富であり、複数の小領域、例えば、海馬、前頭葉、および小脳において発現している (Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition*: 1-6)。一次(primary)海馬細胞の11 HSD1 阻害剤であるカルベノキシロンによる処理は、細胞を興奮性アミノ酸神経毒性の糖質コルチコイド-媒介性悪化から保護する(Rajan et al. (1996) *J. Neurosci.* 16: 65-70)。さらに、11 HSD1-欠損マウスは老化と関係する糖質コルチコイド-関連海馬機能不全から保護される (Yau et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 4716-4721)。2つの無作為二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー研究において、カルベノキシロンの投与は、言語の流暢性および言語の記憶を改善した(Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition*: 1-6)。したがって、11 HSD1の阻害は、脳における糖質コルチコイドへの曝露を低減し、神経細胞機能に対する有害な糖質コルチコイド効果、例えば、認知障害、痴呆症、および/または抑鬱に対して保護を与えると予測される。

#### 【0018】

##### D. 眼圧

糖質コルチコイドは、臨床眼科における広範な症状のために局所的および全身的に利用できる。これら治療計画に伴う一つの特定の合併症は、副腎皮質ステロイド誘導性緑内障である。この病理は、眼圧 (IOP)の顕著な上昇によって特徴づけられる。そのもっとも進行した非治療形態において、IOPは部分的視野欠損を導き得、最終的に失明を導きうる。IOPは水性体液産生と排水との関係によって生じる。水性体液産生は非色素上皮細胞(NPE)において起こり、その排水は小柱網の細胞を介して行われる。11 HSD1はNPE 細胞に局在しており(Stokes et al. (2000) *InvespHthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *InvespHthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042)、その機能はおそらくこれら細胞における糖質コルチコイド活性の増幅と関係している。この知見は遊離コルチゾール濃度が水性体液中のコルチゾンを大幅に上回っている (14:1の比)という観察により確認された。眼における11 HSD1の機能的な重要性は、健康ボランティアにおいて阻害剤であるカルベノキシロンを用いて評価された (Rauz et al. (2001) *InvespHthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042)。カルベノキシロン処置の7日後、IOPは18%低下した。したがって、11 HSD1の眼における阻害は、局所的糖質コルチコイド濃度およびIOPを低下させ、緑内障およびその他の視覚障害の管理において有益効果をもたらすと予測される。

#### 【0019】

##### E. 高血圧

脂肪細胞に駆動される高血圧性物質、例えば、レプチンおよびアンジオテンシノゲンは、肥満関連高血圧の発病に関与していると提案されている(Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892: 146-154; Wajchenberg (2000) *Endocr. Rev.* 21: 697-738)。aP2-11 HSD1 トランスジェニックマウスにおいて過剰に分泌されるレプチンは(Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)、様々な交感神経系経路、例えば、血圧を調節する経路を活性化できる(Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892: 146-154)。さらに、レニン-アンジオテンシン系(RAS)は血圧の主な決定因子であることが示されている(Walker et al. (1979) *Hypertension* 1: 287-291)。肝臓および脂肪組織によって産生されるアンジオテンシノゲンはレニンの重要な基質であり、RAS 活性化を引き起こす。血漿アンジオテンシノゲンレベルはaP2-11 HSD1 トランスジェニックマウスにおいて顕著に上昇し、アンジオテンシン IIおよびアルドステロンも同様である(Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。これらの力によりおそらくaP2-11 HSD1 トランスジェニックマウスにおいて観察される血圧の上昇が導かれる。これらマウスの低用量のアンジオテンシン II 受容体アンタゴニストによる処理により、この高血圧が解消した(Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。このデータにより脂肪組織および肝臓における局所的糖質コルチコイド再活性化の重要性が例証され、高血圧が11 HSD1 活性により引き起こされるか、または悪化することが示唆される。

したがって、11 HSD1の阻害および脂肪および/または肝臓糖質コルチコイドレベルの低下は、高血圧および高血圧関連心血管障害に対して有益効果を有すると予測される。

【0020】

#### F. 骨疾患

糖質コルチコイドは骨組織に対する有害効果を有しうる。中程度の糖質コルチコイド用量への連続した曝露により骨粗鬆症が導かれ得(Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447)、骨折の危険が上昇する。インビトロでの実験により、骨再吸収細胞(破骨細胞としても知られる)と骨形成細胞(造骨細胞)との両方に対する糖質コルチコイドの有害効果が確認された。11 HSD1はおそらく破骨細胞と造骨細胞との混合物であるヒト一次造骨細胞および成体骨からの細胞の培養物中に存在していることが示され(Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381)、11 HSD1 阻害剤であるカルベノキシロンは、骨小塊形成に対する糖質コルチコイドの負の効果を減弱することが示された(Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125)。したがって、11 HSD1の阻害は、造骨細胞と破骨細胞内の局所的糖質コルチコイド濃度を低下させ、様々な形態の骨疾患、例えば、骨粗鬆症において有益効果をもたらすと予測される。

【0021】

11 HSD1の低分子阻害剤が、現在、例えば上記のような11 HSD1-関連疾患の治療または予防のために開発されつつある。例えば、特定のアミドに基づく阻害剤がWO 2004/089470、WO 2004/089896、WO 2004/056745、およびWO 2004/065351において報告されている。

【0022】

11 HSD1のアンタゴニストがヒト臨床試験において評価された(Kurukulasuriya, et al., (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53)。

【0023】

糖質コルチコイド-関連障害、メタボリック症候群、高血圧、肥満、インスリン抵抗性、高血糖、高脂血症、2型糖尿病、アンドロゲン過剰(多毛症、月経不順、高アンドロゲン症)および多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)における11 HSD1の役割を示す実験データを考慮すると、11 HSD1レベルでの糖質コルチコイドシグナル伝達を調節することによるこれら代謝経路の増強または抑制を目的とする治療薬が望ましい。

【0024】

さらに、MRは同じ親和性にてアルドステロン(その天然のリガンド)およびコルチゾールに結合するため、11 HSD1の(コルチゾン/コルチゾールに結合する)活性部位と相互作用するように設計される化合物は、MRとも相互作用し得、そしてアンタゴニストとして作用しうる。MRは心不全、高血圧、および関連病状、例えば、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、血栓症、アングナ、末梢血管疾患、血管壁損傷、および脳卒中に関係するため、MR アンタゴニストが望ましく、そしてそれは複合性の、心血管、腎臓、および炎症性病状、例えば、脂質代謝障害、例えば、異脂肪血症または高リポタンパク質血症、糖尿病性異脂肪血症、混合性異脂肪血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、ならびに1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、メタボリック症候群、およびインスリン抵抗性、および汎(general)アルドステロン関連標的器官損傷に関連する病状の治療に有用であり得る。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

上記に示したように、11 HSD1および/またはMRを標的とする新規かつ改良された薬剤が未だに必要とされている。本明細書に記載する化合物、組成物および方法はこの問題およびその他の要求の解決を助ける。

【課題を解決するための手段】

【0026】

#### 発明の概要

本発明は、とりわけ、式 Iの化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッ

10

20

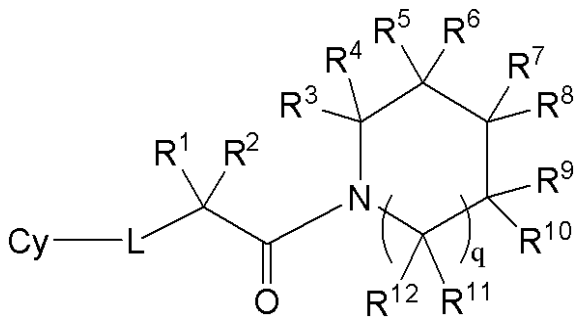
30

40

50

グを提供する：

【化 1】



10

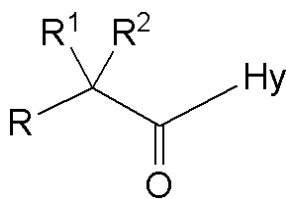
I

[ 式中、構成メンバーは以下に定義するとおりである ]。

【 0 0 2 7 】

別の側面において、本発明は、式 VI の化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッグを提供する：

【化 2】



20

VI

[ 式中、構成メンバーは以下に定義するとおりである ]。

【 0 0 2 8 】

本発明はさらに、本発明の化合物および医薬上許容される担体を含む組成物を提供する。

【 0 0 2 9 】

本発明はさらに、11 HSD1またはMRと本発明の化合物とを接触させることによる、該 11 HSD1またはMRを調節する方法を提供する。

【 0 0 3 0 】

本発明はさらに、11 HSD1またはMRと本発明の化合物とを接触させることによる、該11 HSD1またはMRを阻害する方法を提供する。

【 0 0 3 1 】

本発明はさらに、細胞におけるコルチゾンからコルチゾールへの変換の阻害方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

本発明はさらに、細胞におけるコルチゾールの産生の阻害方法を提供する。

【 0 0 3 3 】

本発明はさらに、細胞におけるインスリン感受性を上昇させる方法を提供する。

【 0 0 3 4 】

本発明はさらに、11 HSD1またはMRの活性または発現に関連する疾患の治療方法を提供する。

【 0 0 3 5 】

本発明はさらに、治療における本発明の化合物および組成物の使用を提供する。

【 0 0 3 6 】

本発明はさらに、治療において使用するための医薬の調製における使用のための本発明の化合物および組成物を提供する。

【 0 0 3 7 】

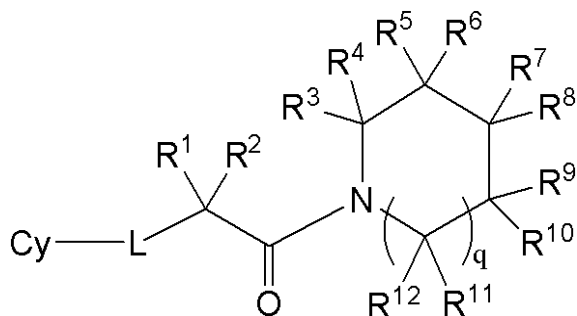
詳細な説明

本発明は、とりわけ、式 I の化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッ

50

グを提供する：

【化 3】



10

I

[ 式中：

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル；

Lは、非存在、 $(CR^{13}R^{14})_m$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nSO(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$ 、または $(CR^{13}R^{14})_nNR^{15}(CR^{13}R^{14})_p$ ；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、八口によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C(O)OR<sup>a</sup>またはC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびR<sup>12</sup>は、それぞれ独立に、H または-W ' -X ' -Y ' -Z ' ；

あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれらが結合しているC原子と共に、1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれらが結合しているC原子と共に、1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれらが結合しているC原子と共に、1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれらが結合しているC原子と共に、1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれらが結合しているC原子と共に、1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよい4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>12</sup>は共に1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>3</sup>およびR<sup>10</sup>は共に1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する ；

あるいは R<sup>3</sup>およびR<sup>8</sup>は共に1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>12</sup> は共に1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>5</sup>およびR<sup>10</sup> は共に1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

あるいはR<sup>7</sup>およびR<sup>12</sup> は共に1または2の-W ' ' -X ' ' -Y ' ' -Z ' ' によって置換されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルキレン架橋を形成する；

R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、それぞれ独立に、H、八口、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup> '、SR

20

30

40

50



$R^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ ；

$R^{15}$ は、H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、OH、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ ；

W、W' およびW'' は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X' およびX'' は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-8}$  アルキレニル、 $C_{2-8}$  アルケニレニル、 $C_{2-8}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキルアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクロアルキルアルキニル、そのそれぞれは1以上のハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Y、Y' およびY'' は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニルはそれぞれ1、2または3のハロ、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Z、Z' およびZ'' は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3のハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ によって置換されていてもよい；

ここで2つの-W-X-Y-Zは、それら両方が結合している原子と共に、1、2または3の-W'、-X'、-Y'、-Z'によって置換されていてもよい3-20 員環 シクロアルキル基または3-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それら両方が結合している原子と共に、1、2または3の-W''、-X''、-Y''、-Z''によって置換されていてもよい3-20 員環 シクロアルキル基または3-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで-W-X-Y-Z は、H以外；

ここで-W'-X'-Y'-Z' は、H以外；

ここで-W''-X''-Y''-Z'' は、H以外；

$R^a$ および $R^a$ ' は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

$R^b$ および $R^b$ ' は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

10

20

30

40

50

$R^c$ および $R^d$ は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいは $R^c$ および $R^d$ は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

$R^{c'}$ および $R^{d'}$ は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいは $R^{c'}$ および $R^{d'}$ は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

$R^e$ および $R^f$ は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいは $R^e$ および $R^f$ は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

m は1、2、3 または4；

n は0、1、2 または3；

p は0、1、2 または3；そして、

q は0、1または2]。

【0038】

ある態様において、 $R^3$ および $R^4$ は共にH以外である。

【0039】

ある態様において、 $R^5$ および $R^6$ は共にH以外である。

【0040】

ある態様において、 $R^7$ および $R^8$ は共にH以外である。

【0041】

ある態様において、 $R^9$ および $R^{10}$ は共にH以外である。

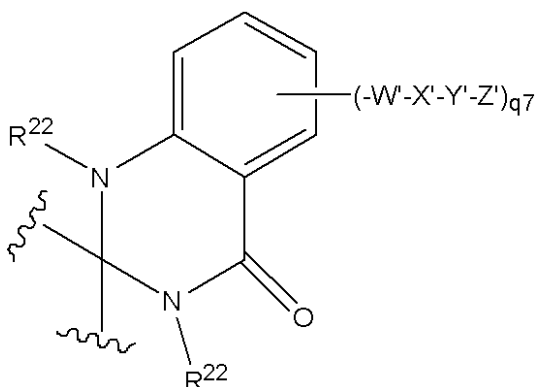
【0042】

ある態様において、qが1であり $R^7$ および $R^8$ の一方がフェニルである場合、 $R^7$ および $R^8$ の他方は $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、またはシクロアルキル；

ある態様において、qが1であり $R^7$ および $R^8$ の一方がOHである場合、 $R^7$ および $R^8$ の他方は3-(トリフルオロメチル)-フェニル以外；そして、

ある態様において、qが1である場合、 $R^7$ および $R^8$ はそれらが結合している炭素と共に以下の構造以外を有する部分を形成する：

【化4】



[式中、各 $R^{22}$ は独立に、Hまたは $-W'-X'-Y'-Z'$ であり、 $q7$ は0、1、2または3である]。

【0043】

ある態様において、Cyは、1、2、3、4または5の $-W-X-Y-Z$ によって置換されていてもよ

いアリールである。

【 0 0 4 4 】

ある態様において、Cyは、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいヘテロアリールである。

【 0 0 4 5 】

ある態様において、Cyは、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいフェニルである。

【 0 0 4 6 】

ある態様において、Cyは、1または2のハロ、シアノ、 $C_{1-4}$  シアノアルキル、ニトロ、 $C_{1-4}$  ニトロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、OH、 $C_{1-8}$  アルコキシアルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルによって置換されていてもよい6-員環 アリールまたは6-員環 ヘテロアリールである。

10

【 0 0 4 7 】

ある態様において、Cyは、1または2のハロ、CN、シアノアルキル、またはピリジルによって置換されていてもよいフェニルである。

【 0 0 4 8 】

ある態様において、Cyは置換されている。

20

【 0 0 4 9 】

ある態様において、Lは非存在である。

【 0 0 5 0 】

ある態様において、Lは、 $(CR^{13}R^{14})_m$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nO(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nS(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nSO_2(CR^{13}R^{14})_p$ 、 $(CR^{13}R^{14})_nCO(CR^{13}R^{14})_p$ 、または $(CR^{13}R^{14})_nNR^8(CR^{13}R^{14})_p$ である。

【 0 0 5 1 】

ある態様において、Lは、 $(CR^6R^7)_nO(CR^6R^7)_p$  または $(CR^6R^7)_nS(CR^6R^7)_p$ である。

【 0 0 5 2 】

ある態様において、Lは、Sまたは $SCH_2$ である。

30

【 0 0 5 3 】

ある態様において、Lは、Sである。

【 0 0 5 4 】

ある態様において、Lは、Oまたは $OCH_2$ である。

【 0 0 5 5 】

ある態様において、LはOである。

【 0 0 5 6 】

ある態様において、 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ独立に、メチル、エチルまたはプロピルである。

【 0 0 5 7 】

ある態様において、 $R^1$ および $R^2$ は共にメチルである。

40

【 0 0 5 8 】

ある態様において、-W-X-Y-Zは、ハロ、シアノ、 $C_{1-4}$  シアノアルキル、ニトロ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{10-}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、OH、 $C_{1-8}$  アルコキシアルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールオキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル

50

、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキル；

ここで該 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アリーールアルキルオキシ、ヘテロアリーールアルキルオキシ、ヘテロアリーールオキシアルキル、アリーールオキシアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールアルケニル、ヘテロアリーールアルキニル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルのそれぞれは1、2または3のハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル- ( $C_{1-6}$  アルキル)、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、OH、 $C_{1-8}$  アルコキシアルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^d$ 、( $C_{1-4}$  アルキル)スルホニル、アリーールスルホニル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい。

#### 【0059】

ある態様において、-W-X-Y-Zは、ハロ、シアノ、 $C_{1-4}$  シアノアルキル、ニトロ、 $C_{1-4}$  ニトロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、OH、 $C_{1-8}$  アルコキシアルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルである。

#### 【0060】

ある態様において、-W-X-Y-Zは、ハロ、シアノ、シアノアルキルまたはピリジルである。

#### 【0061】

ある態様において、-W'-X'-Y'-Z'は、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ハロで置換されたアリーール、ハロで置換されたヘテロアリーールである。

#### 【0062】

ある態様において、-W''-X''-Y''-Z''は、ハロ、シアノ、 $C_{1-4}$  シアノアルキル、ニトロ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、OH、 $C_{1-8}$  アルコキシアルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アリーールアルキルオキシ、ヘテロアリーールアルキルオキシ、ヘテロアリーールオキシアルキル、アリーールオキシアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールアルケニル、ヘテロアリーールアルキニル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキル；

ここで該 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルケニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アリーールアルキルオキシ、ヘテロアリーールアルキルオキシ、ヘテロアリーールオキシアルキル、アリーールオキシアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、アリーールアルケニル、アリーールアルキニル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールアルケニル、ヘテロアリーールアルキニル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルのそれぞれは、1、2または3のハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル- ( $C_{1-6}$  アルキル)、アミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、OH、 $C_{1-8}$  アルコキシアルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cS(O)_2R^d$ 、( $C_{1-4}$  アルキル)スルホニル、アリーールスルホニル、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい。

## 【 0 0 6 3 】

ある態様において、 $-W$ 、 $-X$ 、 $-Y$ 、 $-Z$  は、ハロ、シアノ、 $C_{1-4}$  シアノアルキル、ニトロ、 $C_{1-4}$  ニトロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、OH、 $C_{1-8}$  アルコキシアルキル、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルである。

## 【 0 0 6 4 】

ある態様において、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。

## 【 0 0 6 5 】

ある態様において、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。

## 【 0 0 6 6 】

ある態様において、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。

## 【 0 0 6 7 】

ある態様において、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ はそれぞれHである。

## 【 0 0 6 8 】

ある態様において、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれHである。

## 【 0 0 6 9 】

ある態様において、 $R^3$ および $R^4$ は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の $-W$ 、 $-X$ 、 $-Y$ 、 $-Z$ によって置換されていてもよい4-20員環シクロアルキル基または4-20員環ヘテロシクロアルキル基を形成する。

## 【 0 0 7 0 】

ある態様において、 $R^5$ および $R^6$ は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の $-W$ 、 $-X$ 、 $-Y$ 、 $-Z$ によって置換されていてもよい4-20員環シクロアルキル基または4-20員環ヘテロシクロアルキル基を形成する。

## 【 0 0 7 1 】

ある態様において、 $R^7$ および $R^8$ は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の $-W$ 、 $-X$ 、 $-Y$ 、 $-Z$ によって置換されていてもよい4-20員環シクロアルキル基または4-20員環ヘテロシクロアルキル基を形成する。

## 【 0 0 7 2 】

ある態様において、 $R^9$ および $R^{10}$ は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の $-W$ 、 $-X$ 、 $-Y$ 、 $-Z$ によって置換されていてもよい4-20員環シクロアルキル基または4-20員環ヘテロシクロアルキル基を形成する。

## 【 0 0 7 3 】

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それらが結合しているC原子と共に、1または2の $-W$ 、 $-X$ 、 $-Y$ 、 $-Z$ によって置換されていてもよい4-20員環シクロアルキル基または4-20員環ヘテロシクロアルキル基を形成する。

## 【 0 0 7 4 】

ある態様において、 $q$  は1である。

## 【 0 0 7 5 】

ある態様において、 $q$ は0である。

## 【 0 0 7 6 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIを有する：

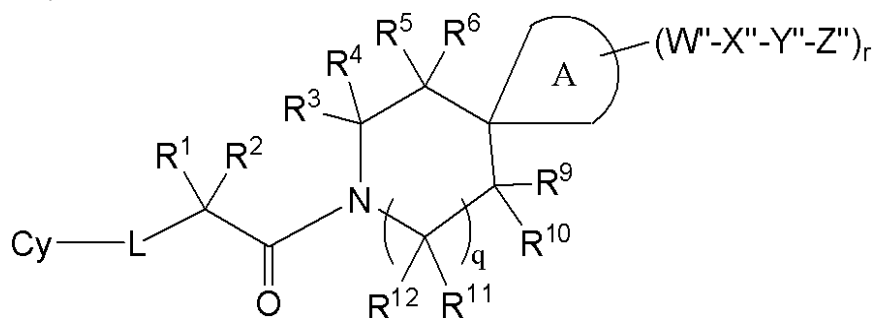
10

20

30

40

## 【化 5】



II

10

[ 式中:

環Aは、4-20 員環 シクロアルキル基または4-20 員環 ヘテロシクロアルキル基; そしてrは0、1または2、そして 残りの可変部は上記に定義した通りである ]。

【 0 0 7 7 】

ある態様において、環Aは、単環式、二環式、または三環式である。

【 0 0 7 8 】

ある態様において、環Aは、二環式または三環式である。

【 0 0 7 9 】

ある態様において、環Aは、二環式である。

【 0 0 8 0 】

ある態様において、環Aは、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の環形成炭素原子を有する。

20

【 0 0 8 1 】

ある態様において、環Aは、6、7、8、9、10、11、12、13、または14の環形成炭素原子および少なくとも1つのO、NおよびSから選択される環形成ヘテロ原子を有する。

【 0 0 8 2 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIを有し、そしてR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれHである。

【 0 0 8 3 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIを有し、q は1である。

30

【 0 0 8 4 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIを有し、q は0である。

【 0 0 8 5 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIを有し、rは0である。

【 0 0 8 6 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIを有し、r は1である。

【 0 0 8 7 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIを有し、rは2である。

【 0 0 8 8 】

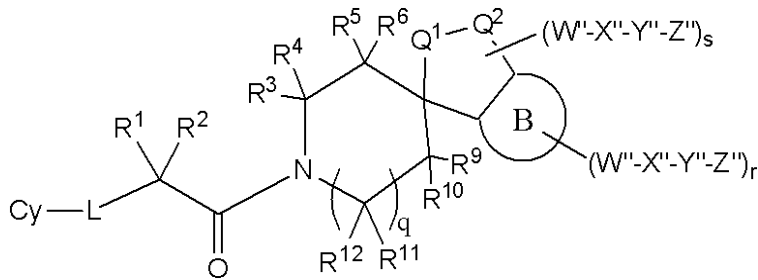
ある態様において、本発明の化合物は式 IIを有し、-W' '-X' '-Y' '-Z' 'は、ハロ、シアノ、C<sub>1-4</sub> シアノアルキル、ニトロ、C<sub>1-4</sub> ニトロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、OH、C<sub>1-8</sub> アルコキシアルキル、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、またはヘテロシクロアルキルアルキルである。

40

【 0 0 8 9 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIbを有する:

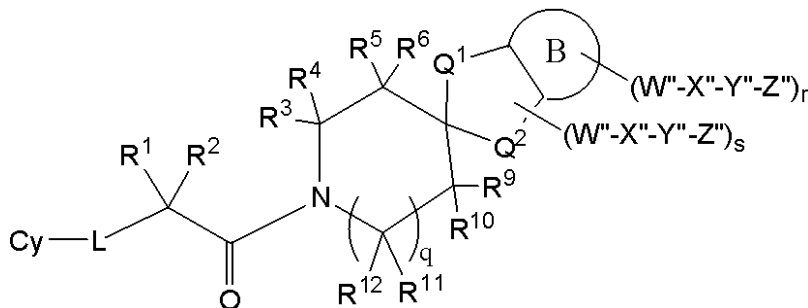
## 【化 6】



IIIa

10

## 【化 7】



IIIb

20

[ 式中:

環Bは、縮合5または6-員環 アリールまたは縮合5または6-員環 ヘテロアリール基;

Q<sup>1</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>NH;Q<sup>2</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>NH;

rは、0、1または2;

sは、0、1または2; そして、

rおよびsの和は0、1または2;そして残りの可変部 は上記に定義した通り ]。

## 【 0 0 9 0 】

30

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、Q<sup>1</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub> またはCOであり、ここで該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

## 【 0 0 9 1 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、Q<sup>2</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、またはSO<sub>2</sub>であり、該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

## 【 0 0 9 2 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方がCOであり、他方が O、NH、またはCH<sub>2</sub> であり、ここで該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

40

## 【 0 0 9 3 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方がCH<sub>2</sub>であり、他方が O、S、NH、またはCH<sub>2</sub>であり、ここで該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

## 【 0 0 9 4 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方がCOである。

## 【 0 0 9 5 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、環Bはフェニルまた

50

はピリジルである。

【 0 0 9 6 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、環Bはフェニルである。

【 0 0 9 7 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、rは0である。

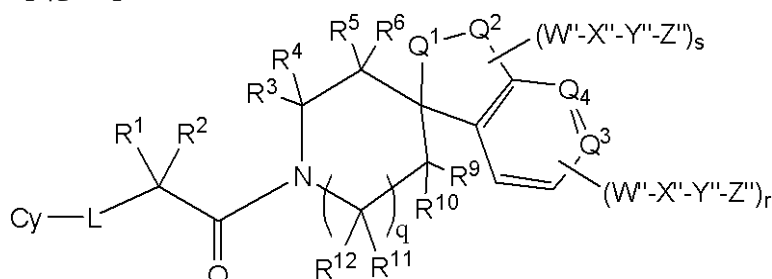
【 0 0 9 8 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IIIaまたはIIIb を有し、sは0または1である。

【 0 0 9 9 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有する：

【 化 8 】



IV

[ 式中：

Q<sup>1</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>NH；

Q<sup>2</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、CS、SO、SO<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、SCH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、COCH<sub>2</sub>、CONH、COO、SOCH<sub>2</sub>、SONH、SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、またはSO<sub>2</sub>NH；

Q<sup>3</sup>およびQ<sup>4</sup>は、それぞれ独立に、CHまたはN；

rは0、1または2；

sは0、1または2；そして

rおよびsの和は0、1または2；そして残りの可変部は上記に定義した通り ]。

【 0 1 0 0 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、Q<sup>1</sup>は、O、NH、CH<sub>2</sub>またはCOであり、ここで該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれは-W'-X''-Y''-Z''によって置換されている。

【 0 1 0 1 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、Q<sup>2</sup>は、O、S、NH、CH<sub>2</sub>、CO、またはSO<sub>2</sub>であり、ここで該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれは-W'-X''-Y''-Z''によって置換されている。

【 0 1 0 2 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、ここでQ<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方はCOであり、他方はO、NH、またはCH<sub>2</sub>であり、ここで該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれは-W'-X''-Y''-Z''によって置換されている。

【 0 1 0 3 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、ここでQ<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方はCH<sub>2</sub>であり、他方はO、S、NH、またはCH<sub>2</sub>であり、ここで該NHおよびCH<sub>2</sub>のそれぞれは-W'-X''-Y''-Z''によって置換されている。

【 0 1 0 4 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方はOであり、他方はCOまたはCONHであり、ここで該 CONHは-W'-X''-Y''-Z''によって置換されている。

10

20

30

40

50



## 【 0 1 0 5 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、 $Q^3$  は-W' '-X' '-Y' '-Z' ' によって置換されていてもよい CHである。

## 【 0 1 0 6 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、 $Q^3$ はNである。

## 【 0 1 0 7 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、 $Q^4$ は-W' '-X' '-Y' '-Z' ' によって置換されていてもよいCH である。

## 【 0 1 0 8 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、 $Q^4$ はNである。

10

## 【 0 1 0 9 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、 $r$ は0または1である。

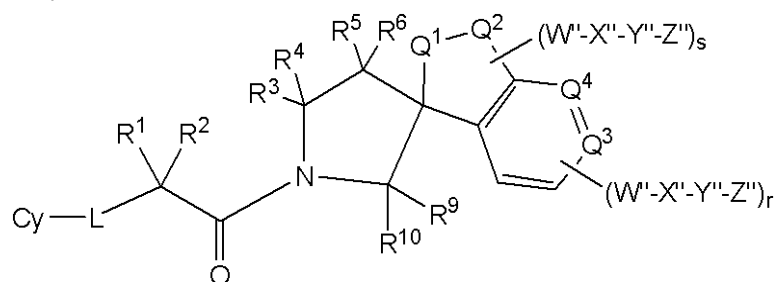
## 【 0 1 1 0 】

ある態様において、本発明の化合物は式 IVを有し、 $s$ は0または1である。

## 【 0 1 1 1 】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有する：

## 【 化 9 】



20

V

[ 式中：

$Q^1$ は、O、S、NH、 $CH_2$ 、CO、CS、SO、 $SO_2$ 、 $OCH_2$ 、 $SCH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $COCH_2$ 、CONH、 $COO$ 、 $SOCH_2$ 、 $SONH$ 、 $SO_2CH_2$ 、または $SO_2NH$ ；

$Q^2$ は、O、S、NH、 $CH_2$ 、CO、CS、SO、 $SO_2$ 、 $OCH_2$ 、 $SCH_2$ 、 $NHCH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $COCH_2$ 、CONH、 $COO$ 、 $SOCH_2$ 、 $SONH$ 、 $SO_2CH_2$ 、または $SO_2NH$ ；

30

$Q^3$ および $Q^4$ はそれぞれ独立に、CHまたはN；

$r$ は0、1または2；

$s$ は0、1または2；そして

$r$ および $s$ の和は0、1または2；そして残りの可変部は上記に定義した通り ]。

## 【 0 1 1 2 】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、 $Q^1$ はO、NH、 $CH_2$ またはCOであり、ここで該NHおよび $CH_2$ のそれぞれは-W' '-X' '-Y' '-Z' ' によって置換されていてもよい。

## 【 0 1 1 3 】

40

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、 $Q^2$ はO、S、NH、 $CH_2$ 、CO、または $SO_2$ であり、ここで該NHおよび $CH_2$ のそれぞれは-W' '-X' '-Y' '-Z' ' によって置換されていてもよい。

## 【 0 1 1 4 】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、ここで $Q^1$ および $Q^2$ の一方はCOであり、他方は O、NH、または $CH_2$ であり、ここで該NHおよび $CH_2$ のそれぞれは-W' '-X' '-Y' '-Z' ' によって置換されていてもよい。

## 【 0 1 1 5 】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、 $Q^1$ および $Q^2$ の一方は $CH_2$ であり、他方はO、S、NH、または $CH_2$ であり、ここで該NHおよび $CH_2$ のそれぞれは-W' '-X' '-Y' '-Z' ' によって置換されていてもよい。

50

-Z' 'によって置換されていてもよい。

【0116】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>の一方はOであり、他方はCOまたはCONHであり、ここで該 CONHは-W' '-X' '-Y' '-Z' 'によって置換されていてもよい。

【0117】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、Q<sup>3</sup>は-W' '-X' '-Y' '-Z' 'によって置換されていてもよいCHである。

【0118】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、Q<sup>3</sup>はNである。

10

【0119】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、Q<sup>4</sup>は-W' '-X' '-Y' '-Z' 'によって置換されていてもよいCHである。

【0120】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、Q<sup>4</sup>はNである。

【0121】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、rは0または1である。

【0122】

ある態様において、本発明の化合物は式 Vを有し、sは0または1である。

20

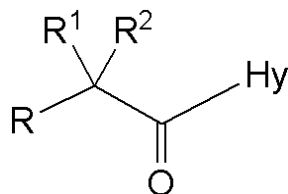
【0123】

ある態様において、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>は、1-、2-、または3- 原子のスペーサーを形成するよう選択される。さらなる態様において、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup> が共に結合する場合、O-OまたはO-S環形成結合以外を有するスペーサー基を形成する。

【0124】

別の側面において、本発明は式 VIの化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッグを提供する：

【化10】



30

VI

[ 式中：

Rは、フェニル、Cy-S-、Cy-(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>m</sub>-S-またはCy<sup>1</sup>-(CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>)<sub>m</sub>-、ここで該フェニルは1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい；

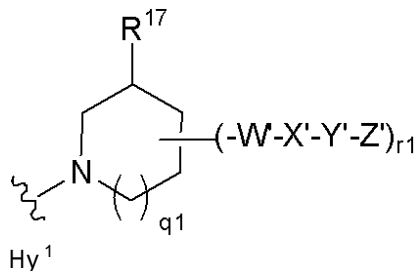
Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル；

Cy<sup>1</sup>は、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよい、アリーール、またはシクロアルキル；

40

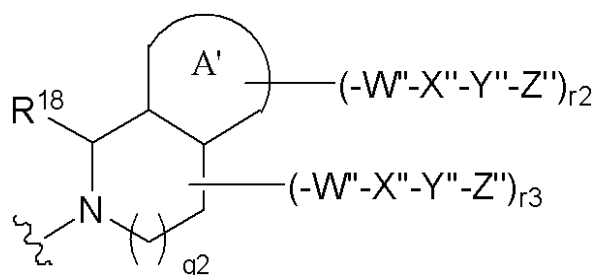
Hyは：

【化11】



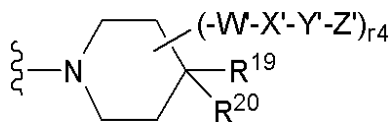
Hy<sup>1</sup>

## 【化 1 2】

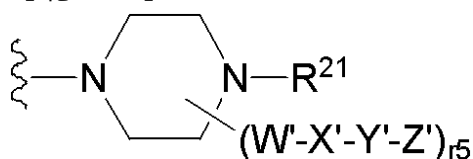
Hy<sup>2</sup>

10

## 【化 1 3】

Hy<sup>3</sup>

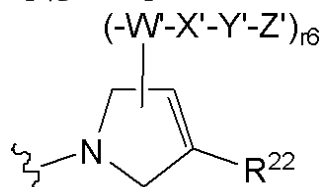
## 【化 1 4】

Hy<sup>4</sup>

20

または、

## 【化 1 5】

Hy<sup>5</sup> ;

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、ハロによって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C(O)OR<sup>a</sup>またはC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

30

R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は、それぞれ独立に、H、ハロ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a'</sup>、SR<sup>a'</sup>、C(O)R<sup>b'</sup>、C(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、C(O)OR<sup>a'</sup>、OC(O)R<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>a'</sup>、S(O)R<sup>b'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>;

R<sup>17</sup>は、それぞれ1以上の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル;

R<sup>18</sup>は、Hまたは-W'-X'-Y'-Z' ;

R<sup>19</sup>は、それぞれ1以上の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール;

40

R<sup>20</sup>は、Hまたは-W'-X'-Y'-Z' ;

R<sup>21</sup>は、Hまたは-W-X-Y-Z;

R<sup>22</sup>は、それぞれ1以上の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル;

環A'は、縮合5または6-員環 アリールまたは縮合5または6-員環 ヘテロアリール基、縮合 3-14 員環 シクロアルキル基または縮合 3-14 員環 ヘテロシクロアルキル基;

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、O、S、NR<sup>e</sup>、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該 C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニルは、

50

それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X' およびX'' は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-8}$  アルキレニル、 $C_{2-8}$  アルケニレニル、 $C_{2-8}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールアルケニル、シクロアルキルアルケニル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロシクロアルキルアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキルアルキニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクロアルキルアルキニル、そのそれぞれは 1 以上の ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Y、Y' およびY'' は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、NR<sup>e</sup>、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Z、Z' およびZ'' は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1、2または3のハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>d</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>によって置換されていてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z' は、それら両方が結合している原子と共に、1、2または3の-W''-X''-Y''-Z'' によって置換されていてもよい3-20 員環 シクロアルキル基または3-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで-W-X-Y-Z は、H以外；

ここで-W'-X'-Y'-Z' は、H以外；

ここで-W''-X''-Y''-Z'' は、H以外；

R<sup>a</sup>およびR<sup>a</sup>' は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R<sup>b</sup>およびR<sup>b</sup>' は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいはR<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R<sup>c</sup>' およびR<sup>d</sup>' は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいはR<sup>c</sup>' およびR<sup>d</sup>' は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup> は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシク

ロアルキルアルキル；

あるいはR<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

m は1、2、3 または4；

r1、r2、r3、r4およびr6は、それぞれ独立に、0、1、2 または3；

r5 は1、2、3 または4；そして、

q1およびq2は、それぞれ独立に、0、1または2】。

#### 【0125】

本発明の式 VIを有する化合物のある態様において、環A' がフェニルである場合、R<sup>18</sup>はCOOR<sup>a</sup>またはC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>以外である；

10

#### 【0126】

本発明の式 VIを有する化合物のある態様において、R<sup>19</sup>がフェニルである場合、R<sup>20</sup>はH、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、またはシクロアルキル；そして、

本発明の式 VIを有する化合物のある態様において、R<sup>20</sup>がOHである場合、R<sup>19</sup>は3-(トリフルオロメチル)-フェニル以外である。

#### 【0127】

本発明の式 VIを有する化合物のある態様において、R<sup>17</sup>は、それぞれ1以上の-W' '-X' '-Y' '-Z' 'によって置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである。

20

#### 【0128】

本明細書の様々な部分において本発明の化合物の置換基は群または範囲をもって開示される。本発明はかかる群および範囲のメンバーのすべての個々の組み合わせを含むことを特記する。例えば、「C<sub>1-6</sub> アルキル」の語は、個々にメチル、エチル、C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>5</sub> アルキル、および C<sub>6</sub> アルキルを具体的に開示する意図である。

#### 【0129】

明確にするために、別々の態様の関係で記載される本発明の特定の特徴は、単一の態様の組み合わせにおいて提供されうることさらに理解されたい。逆に、簡潔にするために単一の態様に関して記載される本発明の様々な特徴は、別々にまたはあらゆる好適な組み合わせとして提供されうる。

30

#### 【0130】

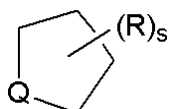
「n-員環」という用語において、nは、典型的には、環形成原子の数がnである部分における環形成原子の数を記載する整数である。例えば、ピペリジニルは6-員環ヘテロシクロアルキル環の例であり、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレンは10-員環シクロアルキル基の例である。

#### 【0131】

可変部が2回以上現れる本発明の化合物について、各可変部はその可変部を定義するマーカッシュ群から選択される異なる部分であり得る。例えば、ある構造が同じ化合物上に同時に存在する2つのR基を有すると記載されている場合；その2つのR基はRについて定義するマーカッシュ群から選択される異なる部分を表しうる。別の例において、所望により複数の置換基は以下の形態にて命名される場合：

40

#### 【化16】



置換基 Rは環の上にs回存在し得、Rはそれぞれ異なる部分であり得ることが理解される。さらに、上記例において、可変部Qは水素を含むよう定義され、例えば、QがCH<sub>2</sub>、NH、等である場合、あらゆる浮上(floating)置換基、例えば、上記例におけるRはQ可変部の水素および環上のその他の非可変成分における水素を置換することが出来る。

50

## 【0132】

さらに本発明の化合物は安定であることに注意されたい。本明細書において用いる場合「安定」とは、反応混合物から有用な程度の純度への単離に耐えるのに十分に堅固である化合物をいい、好ましくは有効な治療薬への製剤を行うことが出来るものである。

## 【0133】

本明細書において用いる、「アルキル」の語は直鎖状または分枝状の飽和炭化水素基を意味する。アルキル基の例としては、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびイソプロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル)、ペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などが挙げられる。アルキル基は、1 ~ 約 20、2 ~ 約 20、1 ~ 約 10、1 ~ 約 8、1 ~ 約 6、1 ~ 約 4、または1 ~ 約 3の炭素原子を含みうる。「アルキレニル」の語は、二価のアルキル結合基をいう。

10

## 【0134】

本明細書において用いる、「アルケニル」の語は、1以上の二重炭素-炭素結合を有するアルキル基をいう。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニルなどが挙げられる。「アルケニレニル」の語は、二価の結合アルケニル基をいう。

## 【0135】

本明細書において用いる、「アルキニル」とは、1以上の三重炭素-炭素結合を有するアルキル基をいう。アルキニル基の例としては、エチニル、プロビニルなどが挙げられる。「アルキニレニル」の語は、二価の結合アルキニル基をいう。

20

## 【0136】

本明細書において用いる、「ハロアルキル」は、1以上のハロゲン置換基を有するアルキル基をいう。ハロアルキル基の例としては、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_2\text{F}_5$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CCl}_3$ 、 $\text{CHCl}_2$ 、 $\text{C}_2\text{Cl}_5$ 、などが挙げられる。

## 【0137】

本明細書において用いる、「アリール」は、単環式または多環式(例えば、2、3または4の縮合環を有する)芳香族炭化水素をいい、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、などが挙げられる。ある態様において、アリール基は6~約20の炭素原子を有する。

## 【0138】

本明細書において用いる、「シクロアルキル」とは、閉環したアルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含む非-芳香族環状炭化水素をいう。シクロアルキル基は単環式でも多環式(例えば、2、3または4の縮合環を有する)環系でもよく、スピロ環系でもよい。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィドによって置換されていてもよい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルビニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが挙げられる。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した(即ち、シクロアルキル環と結合を共有する)1以上の芳香族環を有する部分、例えば、ペントラン、ペンテン、ヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体なども含まれる。

30

40

## 【0139】

本明細書において用いる、「ヘテロアリール」基は、少なくとも1つのヘテロ原子の環メンバー、例えば硫黄、酸素、または窒素を有する芳香族複素環である。ヘテロアリール基は単環および多環(例えば、2、3、または4の縮合環を有する)系を含む。ヘテロアリール基の例としては、これらに限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニルなどが挙げられる。ある態様において、ヘテロ

50

アリール基は1～約 20の炭素原子を有し、さらなる態様において約 3～約 20の炭素原子を有する。ある態様において、ヘテロアリール基は3～約 14、3～約 7、または5～6の環形成原子を含む。ある態様において、ヘテロアリール基は、1～約 4、1～約 3、または1～2のヘテロ原子を有する。

【0140】

本明細書において用いる、「ヘテロシクロアルキル」は、閉環したアルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含み、1以上の環形成炭素原子がヘテロ原子、例えば、O、N、またはS原子によって置換されている非-芳香族複素環をいう。ヘテロシクロアルキル基は単環または多環（例えば、2、3、4またはそれ以上の縮合環を有するか、または2-環、3-環、4-環スピロ系（例えば、8～20の環形成原子を有する）を有する）であってよい。「ヘテロシクロアルキル」基の例としては、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,3-ベンゾジオキサール、ベンゾ-1,4-ジオキサソール、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、オキソまたはスルフィドによって置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族ヘテロ環に縮合（即ち、非芳香族ヘテロ環と結合を共有）した1以上の芳香環を有する部分も含まれ、例えば、ヘテロ環、例えば、インドレンおよびイソインドレン基のフタリミジル、ナフタリミジル、およびベンゾ誘導体が挙げられる。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は1～約 20の炭素原子を有し、さらなる態様において、約 3～約 20の炭素原子を有する。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は3～約 14、3～約 7、または5～6の環形成原子を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は1～約 4、1～約 3、または1～2のヘテロ原子を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は0～3の二重結合を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は0～2の三重結合を含む。

10

20

【0141】

本明細書において用いる、「ハロ」または「ハロゲン」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが含まれる。

【0142】

本明細書において用いる、「アルコキシ」とは、-O-アルキル基をいう。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシ およびイソプロポキシ）、t-ブトキシ、などが挙げられる。

30

【0143】

本明細書において用いる、「ハロアルコキシ」は、-O-ハロアルキル基をいう。ハロアルコキシ基の例は $\text{OCF}_3$ である。

【0144】

本明細書において用いる場合、「アリールアルキル」はアリールにより置換されたアルキルをいい、「シクロアルキルアルキル」はシクロアルキルにより置換されたアルキルをいう。アリールアルキル基の例はベンジルである。

40

【0145】

本明細書において用いる、「アミノ」は $\text{NH}_2$ をいう。

【0146】

本明細書において用いる場合、「アルキルアミノ」はアルキル基で置換されたアミノ基をいう。

【0147】

本明細書において用いる場合、「ジアルキルアミノ」は2つのアルキル基で置換されたアミノ基をいう。

【0148】

本明細書に記載する化合物は不斉であってもよい（例えば、1以上の立体中心を有する）。すべての立体異性体、例えば、エナンチオマーおよびジアステレオマーは特に断りのな

50

い限り含まれる。不斉に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性またはラセミ形態にて単離可能である。光学活性形態を光学活性出発物質から調製する方法は当該技術分野において知られており、例えば、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成によって調製される。オレフィン、C=N二重結合等の多くの幾何異性体も本明細書に記載する化合物において存在し得、かかるすべての安定な異性体は本発明に含まれる。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体混合物または分離された異性体形態として単離されうる。

#### 【0149】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野において公知の多数の方法のいずれによって行ってもよい。方法の例は光学活性塩形成性有機酸である「キラル分割剤」を用いる分別再結晶である。分別再結晶法に好適な分割剤は、例えば、光学活性酸、例えば、DおよびL形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または様々な光学活性ショウノウスルホン酸、例えば、 $\alpha$ -ショウノウスルホン酸である。分別結晶化法に好適なその他の分割剤としては、立体異性体的に純粋な形態の $\alpha$ -メチルベンジルアミン(例えばSおよびR形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態)、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサン等が挙げられる。

10

#### 【0150】

ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤(例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラムでの溶出によっても行うことが出来る。好適な溶出溶媒の組成は当業者によって決定することが出来る。

20

#### 【0151】

本発明の化合物は互変異性形態、例えば ケト-エノール互変異性体も含む。

#### 【0152】

本発明の化合物は中間体または最終化合物に生じるすべての原子の同位体も含みうる。同位体には、同じ原子番号であるが、質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれる。

#### 【0153】

本明細書において用いられる「医薬上許容される」という表現は、通常の医薬の判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適であって過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題または合併症がなく、適切な利益/危険比に見合う、化合物、物質、組成物および/または剤形をいう。

30

#### 【0154】

本発明はまた、本明細書に記載する化合物の医薬上許容される塩も含む。本明細書において用いる場合、「医薬上許容される塩」は、開示された化合物の誘導体であって、親化合物が存在する酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって修飾されたものである。医薬上許容される塩の例としては、これらに限定されないが、塩基性残基、例えば、アミンの鉱酸または有機酸塩;酸性残基、例えば、カルボン酸のアルカリまたは有機塩;等が挙げられる。本発明の医薬上許容される塩には、例えば、非毒性無機または有機酸から形成される、親化合物の常套の非毒性塩または四級アンモニウム塩が含まれる。本発明の医薬上許容される塩は、塩基性または酸性部分を有する親化合物から常套の化学的方法によって合成することが出来る。一般に、かかる塩はこれら化合物の遊離酸または塩基形態と、化学量論の、水または有機溶媒、あるいはそれらの混合物中の適当な塩基または酸とを反応させることによって調製できる;一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。好適な塩の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences、17th ed.、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985、p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Sciences、66、2 (1977)に記載されており、そのそれぞれは、その全体を引用により本明細書に含める。

40

#### 【0155】

本発明はまた、本明細書に記載する化合物のプロドラッグを含む。本明細書において用

50



いる場合、「プロドラッグ」は、哺乳類対象に投与した場合、活性親薬剤を放出するあらゆる共有結合した担体を意味する。プロドラッグは常套の操作またはインビボで修飾が切断されて親化合物となるように化合物において存在する官能基を修飾することにより調製されうる。プロドラッグは、哺乳類対象に投与された場合、切断されて遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基をそれぞれ形成するあらゆる基に結合したヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基を有する化合物を含む。プロドラッグの例としては、これらに限定されないが、本発明の化合物におけるアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が挙げられる。プロドラッグの調製および使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、および、Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Ed-Ward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されており、その両方はその全体を引用により本明細書に含める。

10

#### 【0156】

##### 合成

本発明の新規化合物は有機合成の当業者知られている様々な方法で調製することが出来る。本発明の化合物は以下に記載する方法を、有機合成化学の技術分野において公知の合成方法または当業者に理解されるその改変とともに用いて合成することが出来る。

#### 【0157】

本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質から以下の一般方法および手順を用いて調製することが出来る。典型的または好ましい工程の条件(即ち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力、等)が与えられる場合、その他の工程の条件も特に断りのない限り用いることが出来ることが理解されよう。最適反応条件は特定の反応物または使用する溶媒に応じて変わりうるが、かかる条件は常套の最適化手順により当業者によって決定されうる。

20

#### 【0158】

本明細書に記載する方法は当該技術分野において公知のいずれの好適な方法によってモニターしてもよい。例えば、生成物形成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴分光法(例えば、 $^1\text{H}$  または  $^{13}\text{C}$ )、赤外分光法、分光光度法(例えば、UV-可視光)、または質量分析によってモニターしてもよいし、クロマトグラフィー、例えば、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)または薄層クロマトグラフィーによってモニターしてもよい。

30

#### 【0159】

化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴いうる。保護および脱保護、そして適当な保護基の選択の必要は当業者に容易に決定されうる。保護基の化学は、例えば、Green, et al., Protective Group in Organic Chemistry, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991にみられ、その全体を引用により本明細書に含める。

#### 【0160】

本明細書に記載する方法の反応は有機合成の当業者によって容易に選択できる好適な溶媒中で行うとよい。好適な溶媒とは反応が行われる温度で、即ち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度で、出発物質(反応物)、中間体、または生成物と実質的に反応しないものであろう。所与の反応は1つの溶媒または2以上の溶媒混合物中で行うことが出来る。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に好適な溶媒を選択すればよい。

40

#### 【0161】

本発明の化合物は、例えば、以下に記載の反応経路および技術を用いて調製することが出来る。

#### 【0162】

一連の式2のカルボキサミドは、スキーム1に示される方法によって調製される。カルボン酸1を、カップリング試薬、例えば、BOPを用いて環状アミン(例えば、ピペリジン、ピロリジン等、ここでaは、例えば、0~10であり、R'はR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>

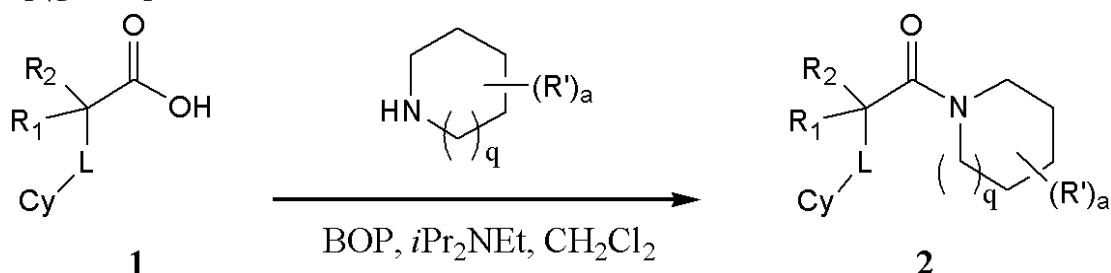
50

、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、または $R^{12}$ のいずれかを表す)にカップリングさせることにより、所望の生成物2が得られる。

【0163】

スキーム 1

【化17】



10

【0164】

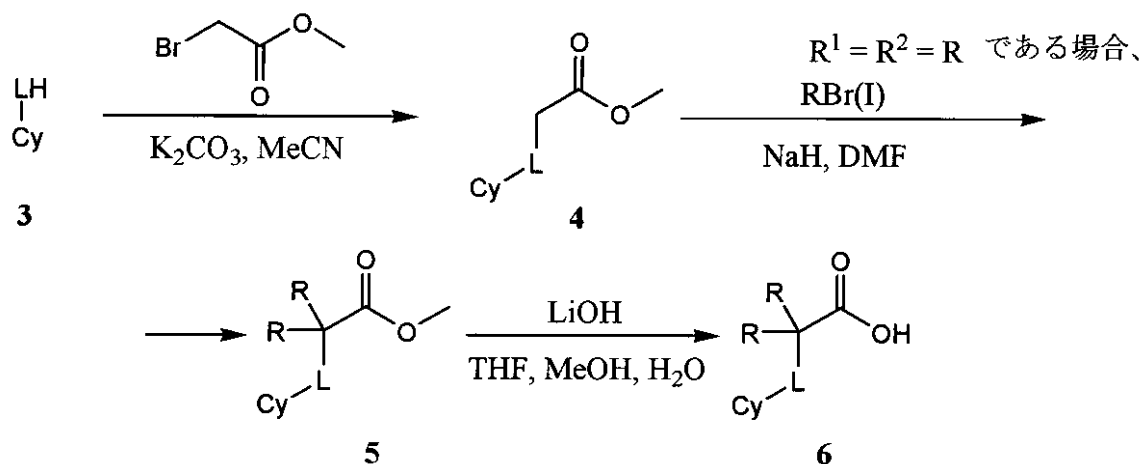
一連の式 6 (ここでLはS、O等であり得る)のカルボン酸は、スキーム 2に示す方法にしたがって調製することが出来る。適当なチオールまたはアルコール 3とプロモ酢酸メチルとの、塩基、例えば、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムの存在下での、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはジクロロメタン中での反応により、チオエーテルまたはエーテル 4が得られる。4の、過剰の臭化アルキルまたはヨウ化アルキルによる、水素化ナトリウムおよびDMFまたはLDAおよびTHF またはその他の好適な塩基/溶媒の組合せの存在下での処理により、メチルエステル5が得られ、これを塩基性加水分解に供すると所望のカルボン酸6が得られる。

20

【0165】

スキーム 2

【化18】



30

【0166】

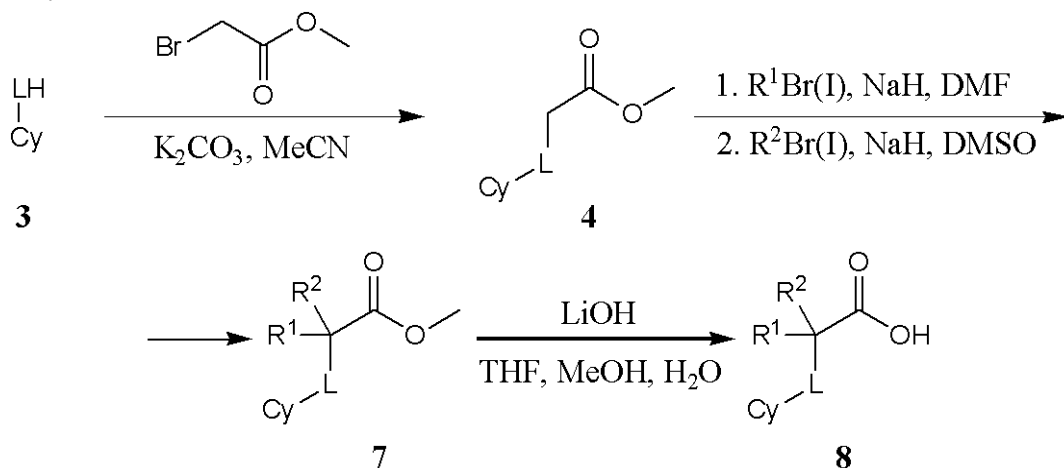
$R^1$ が $R^2$ と異なる場合、アルキル化工程はスキーム 3に示すよう順次行うことができる。エーテルまたはチオエーテル4の、1当量の適当な プロミドまたはヨウ化物 $R^1\text{Br(I)}$ によるDMFまたはTHF中のNaHまたはLDAまたはLiHMDSの存在下でのアルキル化、次いでNaHおよびDMSOの存在下での $R^2\text{Br(I)}$ による第二のアルキル化により、メチルエステル7が得られ、これを塩基性加水分解に供すると所望のカルボン酸8が得られる。

40

【0167】

スキーム 3

## 【化 19】



10

## 【0168】

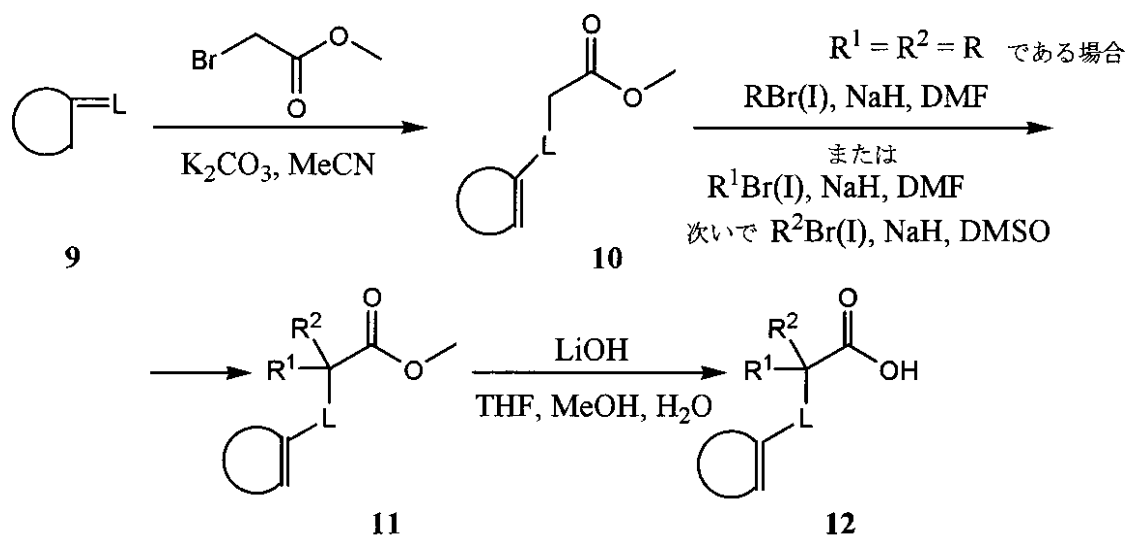
あるいは、適当な環状(芳香族またはヘテロ芳香族) ケトンまたはチオケトン 9から出発してスキーム 4にしたがって、一連の式 12のカルボン酸を調製することが出来る。

## 【0169】

スキーム 4

## 【化 20】

20



30

## 【0170】

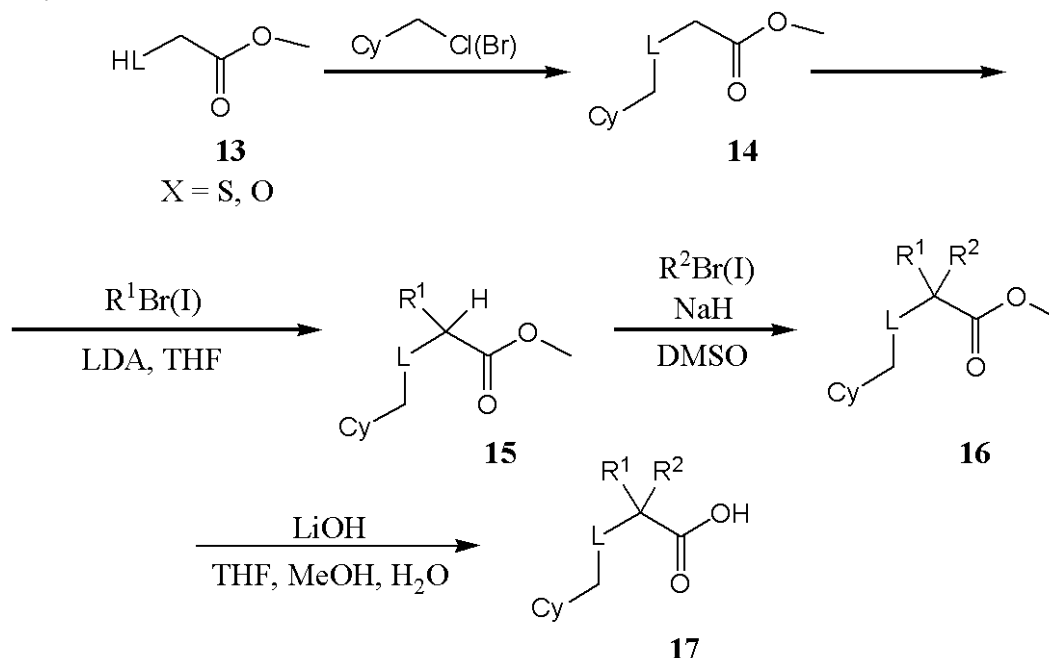
一連の式 17のカルボン酸(ここでL = O、S等)は、スキーム 5に示す方法によって調製することが出来る。化合物13の好適な クロリドまたはブロミドによるO-またはS-アルキル化によって、メチルエステル14が得られる。7の適当な臭化アルキルまたはヨウ化アルキルによる、LDAの存在下でのアルキル化により、メチルエステル15が得られ、これはさらなる臭化アルキルまたはヨウ化アルキルによるDMSO中のNaH の存在下での第二のアルキル化を経ると、対応するエステル16 が得られる。最後に、塩基性加水分解により、所望のカルボン酸17が得られる。

40

## 【0171】

スキーム 5

## 【化 2 1】



10

## 【 0 1 7 2】

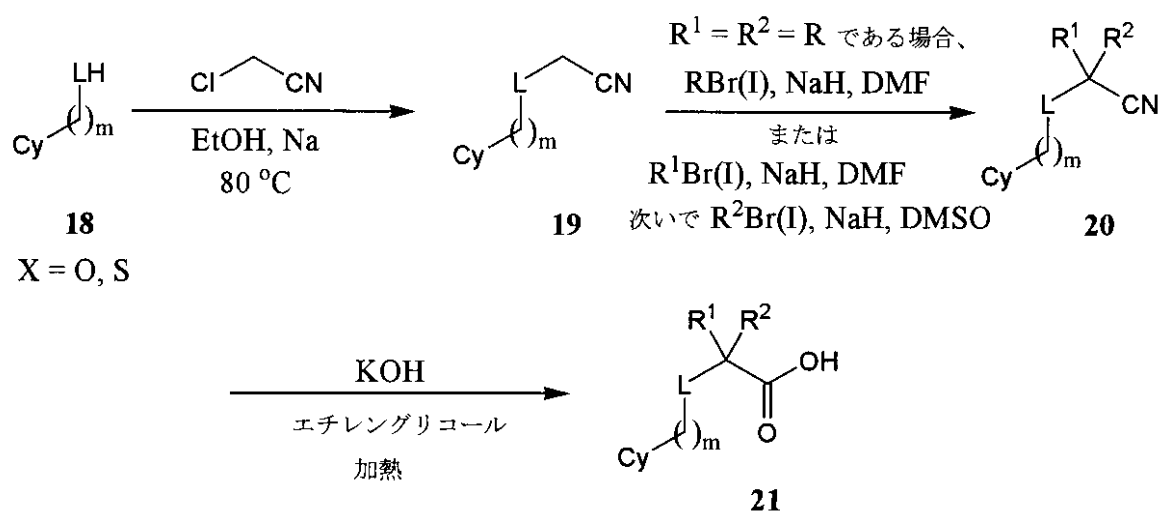
あるいは、一連の式 21 のカルボン酸 (ここで  $L = \text{O}, \text{S}$  等であり、 $m = 1$  または  $2$ ) は、スキーム 6 にしたがって調製することが出来る。還流条件下、ナトリウムエトキシドの存在下での適当なアルコールまたはチオール 18 のクロロアセトニトリルとの反応により、ニトリル 19 が得られる。スキーム 6 に示すような標準的方法での 19 の 1 回以上のアルキル化によりニトリル 20 が得られ、これを塩基性加水分解に供すると所望のカルボン酸 21 が得られる。

20

## 【 0 1 7 3】

スキーム 6

## 【化 2 2】



30

40

## 【 0 1 7 4】

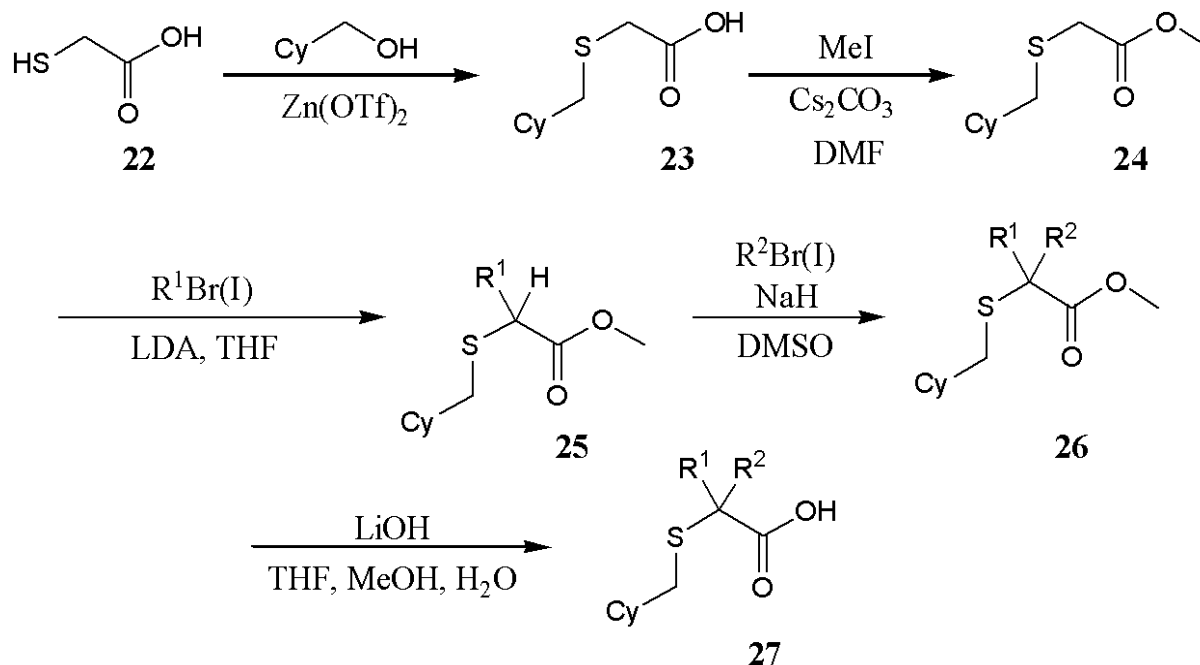
あるいは (例えば、 $\text{Cy}$  がヘテロアリールである場合)、カルボン酸 27 は、還流条件下での、ルイス酸、例えば、亜鉛 トリフルオロメタンスルホナートの存在下での適当なアルコールとチオグリコール酸 22 との反応によって調製することが出来る。次いで 23 をスキーム 7 に示すように標準的方法で処理すると所望のカルボン酸 27 が得られる。

## 【 0 1 7 5】

50

## スキーム 7

## 【化 2 3】



10

20

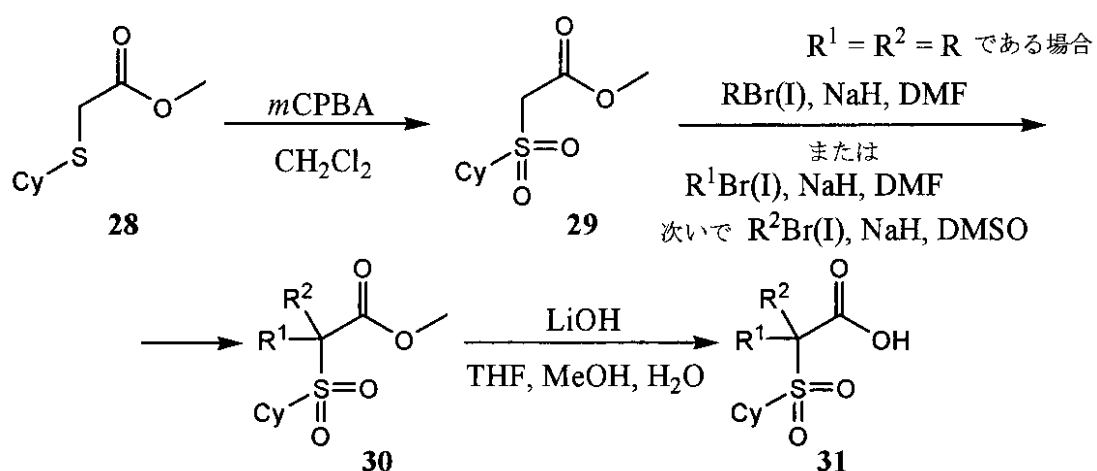
## 【0176】

チオエーテル 28は3-クロロペルオキシ安息香酸により酸化すると、対応するスルホン 29が得られる。先に示したように、スキーム 8にしたがって、一連の式 31カルボン酸を調製することが出来る。同じ手順(チオエーテルからスルホンへの変換)は先に記載のいずれのスキームにおいても用いることが出来る。

## 【0177】

## スキーム 8

## 【化 2 4】



30

40

## 【0178】

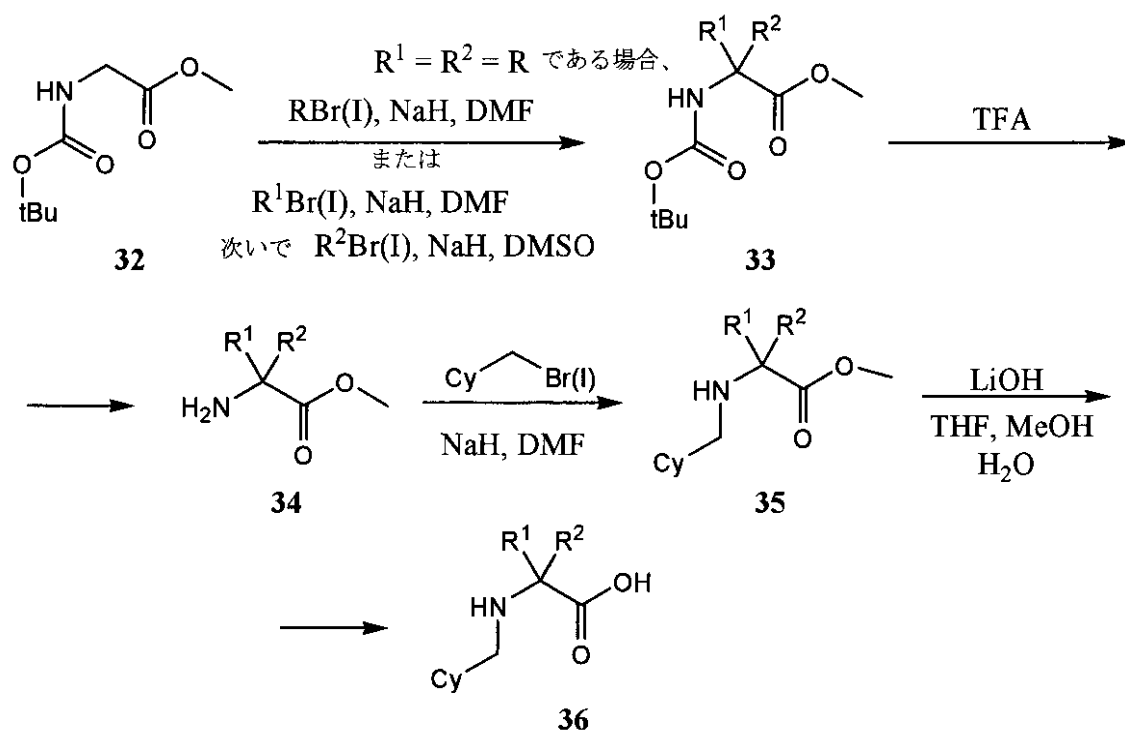
一連の式 36のカルボン酸はスキーム 9に示す方法によって調製することが出来る。N-Boc グリシンメチル エステル32は、標準的方法での C アルキル化を経ると、化合物33が得られる。Boc 基のTFAによる除去および適当な臭化アルキルまたはヨウ化アルキルによるN-アルキル化の後、メチルエステル 35が形成され、これを塩基性加水分解に供すると所望のカルボン酸36が得られる。

## 【0179】

## スキーム 9

50

## 【化 2 5】



10

20

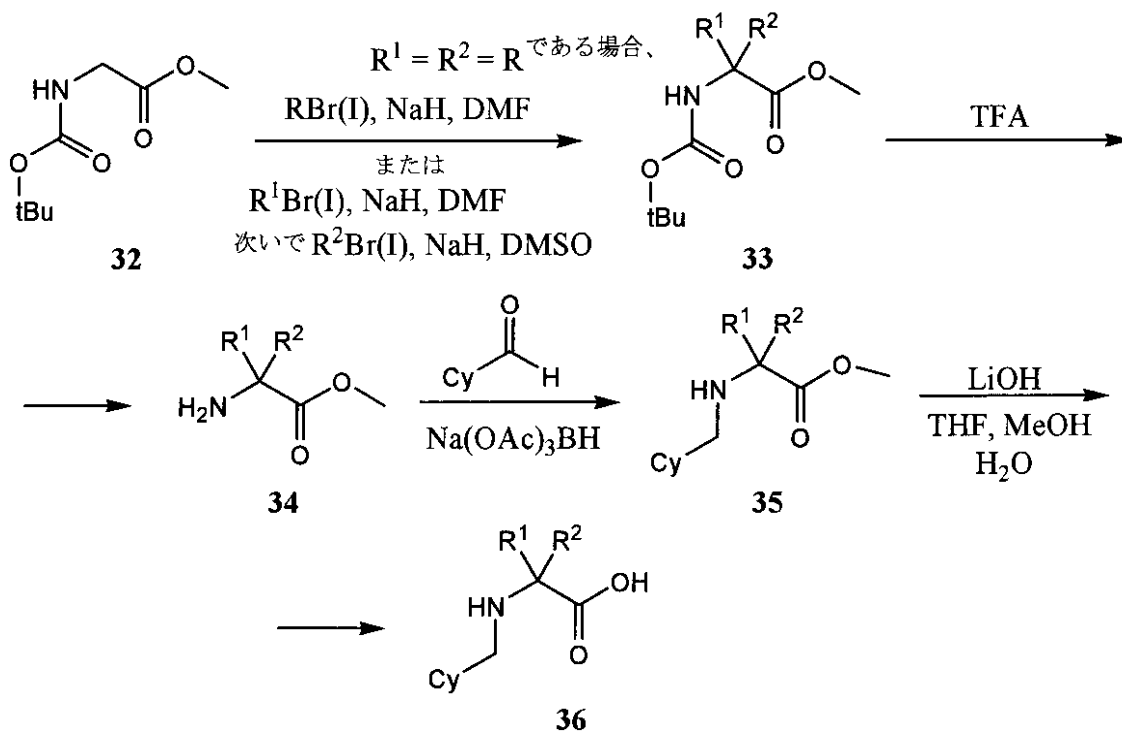
## 【 0 1 8 0】

あるいは、同じ一連の式 36 のカルボン酸は、Boc 基の除去の後、スキーム 10 にしたがって還元的アミノ化を用いて、上記と同様にして調製することが出来る。

## 【 0 1 8 1】

スキーム 10

## 【化 2 6】



30

40

## 【 0 1 8 2】

一連の式 40 のカルボン酸は、スキーム 11 に示す方法によって調製することが出来る。

50

【化 2 7】



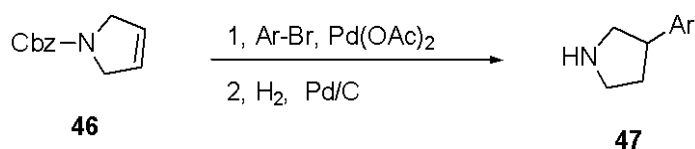
【化 2 8】



【 0 1 8 7 】

## スキーム 13

## 【化 2 9】



## 【0 1 8 8】

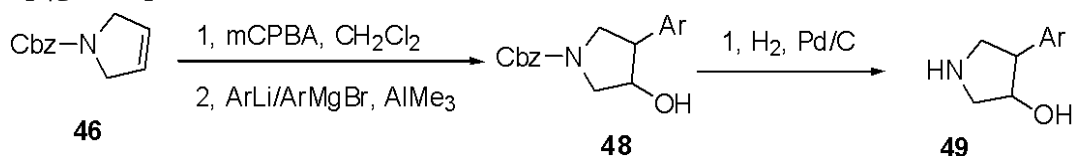
一連の3-ヒドロキシル-4-置換ピロリジン49は、スキーム 14 (ここでArは芳香族部分) に示す方法によって調製することが出来る。アルケン 46をmCPBAと反応させると対応するエポキシドが得られ、これを $\text{Al}(\text{Me})_3$  またはその他のルイス酸の存在下で有機リチウム

10

## 【0 1 8 9】

## スキーム 14

## 【化 3 0】



## 【0 1 9 0】

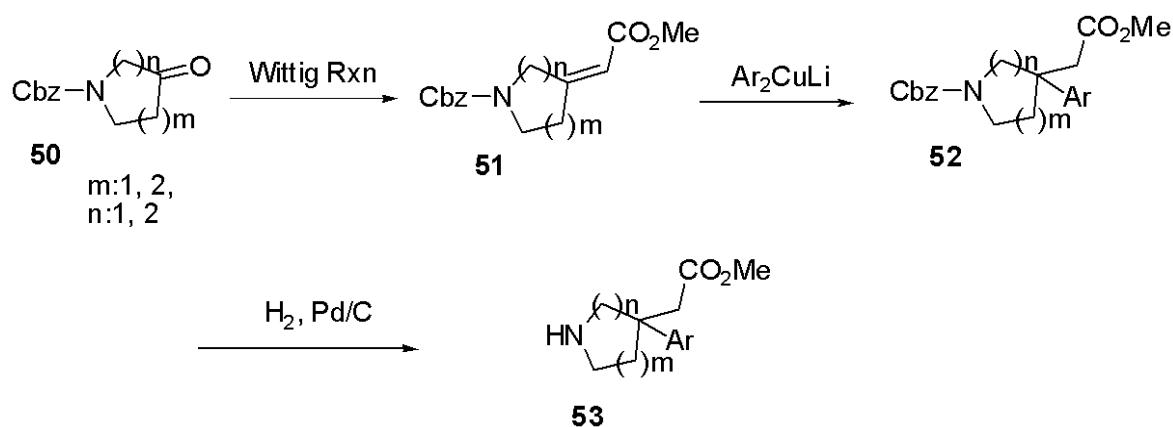
一連の 3,3-ジ置換ピロリジンまたはピペリジン53は、スキーム 15 (Arは、例えば、アリールまたはヘテロアリール; n は1または2、m は1または2) に示す方法によって調製することが出来る。ケトン 50を適当な Wittig 試薬により処理するとオレフィン化合物 51が得られる。51と有機銅塩 $\text{Ar}_2\text{CuLi}$ との反応により、対応する 1,4 付加生成物52が得られる。52のCbz 保護基を水素化により切断すると所望の3,3-ジ置換ピロリジンまたは3,3-ジ置換ピペリジン53が得られる。

20

## 【0 1 9 1】

## スキーム 15

## 【化 3 1】



30

## 【0 1 9 2】

ピロリジン 56もスキーム 16にしたがって調製することが出来る。アリール ヨウ化物 54とイソプロピルマグネシウムブロミドの間のハロゲン金属交換、次いで、N-Boc-3-オキソ-ピロリジンとの反応によりらせん状ラクトン 55が得られ、これをBoc 基の酸による切断に供すると、所望のピロリジン 56が得られる。

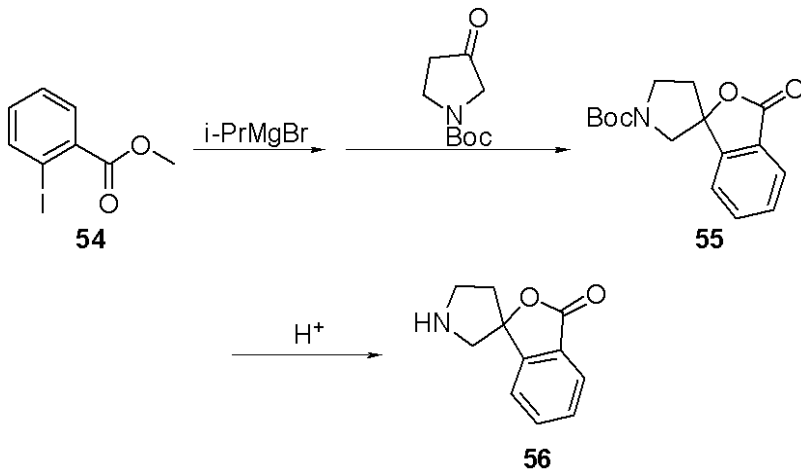
## 【0 1 9 3】

## スキーム 16

40



## 【化 3 2】



10

## 【 0 1 9 4】

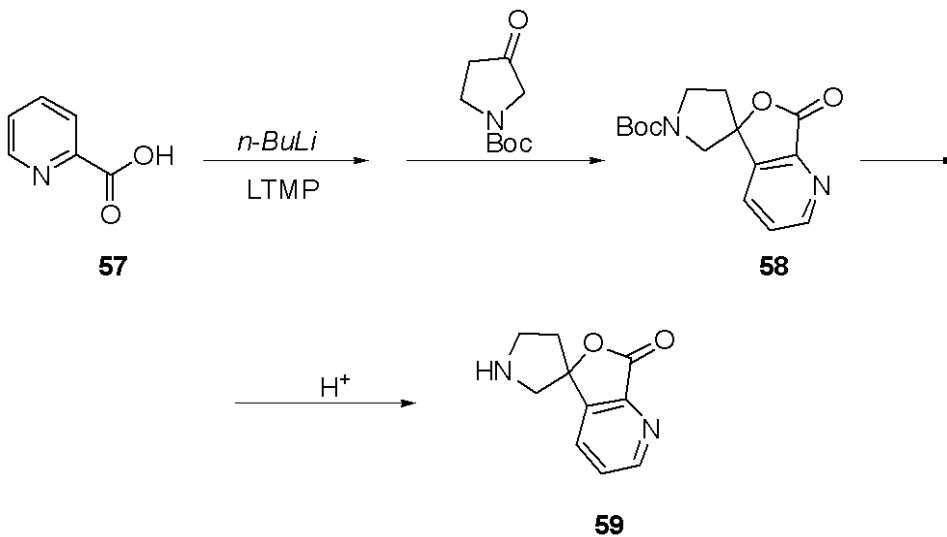
あるいは、ピロリジン 59はスキーム 17にしたがって調製することが出来る。カルボン酸 57のオルトリチオ化、次いで結果として得られた有機リチウムとN-Boc-3-オキソ-ピロリジンとの反応によりらせん状ラクトン 58が得られ、これをBoc基の酸による切断に供すると所望のピロリジン 59が得られる。

20

## 【 0 1 9 5】

スキーム 17

## 【化 3 3】



30

## 【 0 1 9 6】

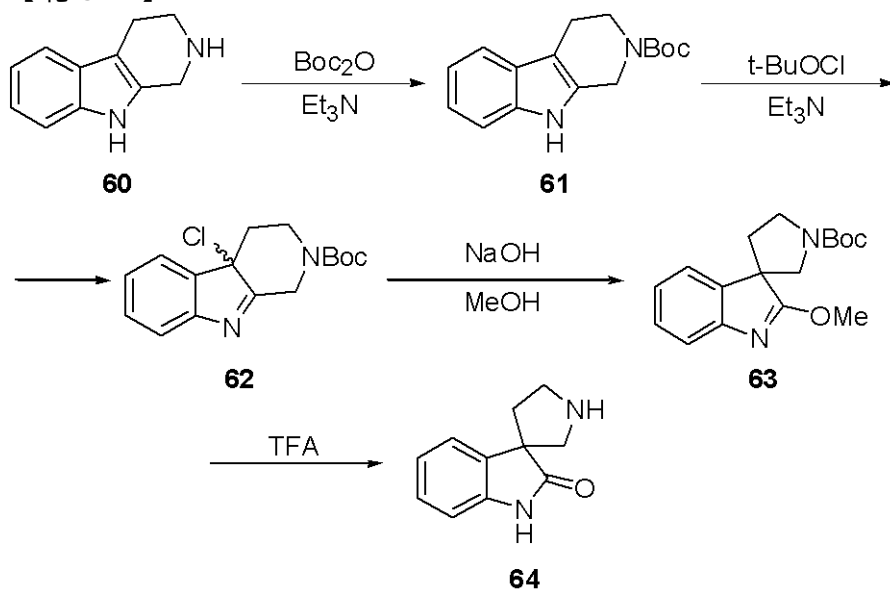
ピロリジン 64 は、スキーム 18に示す方法にしたがって調製することが出来る。

## 【 0 1 9 7】

スキーム 18

40

## 【化 3 4】



10

## 【0198】

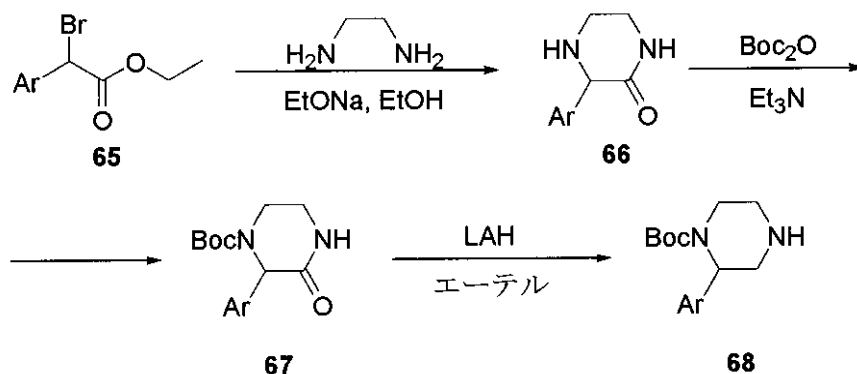
式 68のN-Boc-2-アリールピペラジンはスキーム 19 (ここでArは芳香族部分)にしたがって調製することが出来る。 -ブromo エステル 65は $\text{EtONa}$ の存在下でエチレンジアミンと反応すると2-アリール-3-オキシ-ピペラジン 66が得られる。 $\text{Boc}_2\text{O}$ による保護、次いで

20

## 【0199】

スキーム 19

## 【化 3 5】



30

## 【0200】

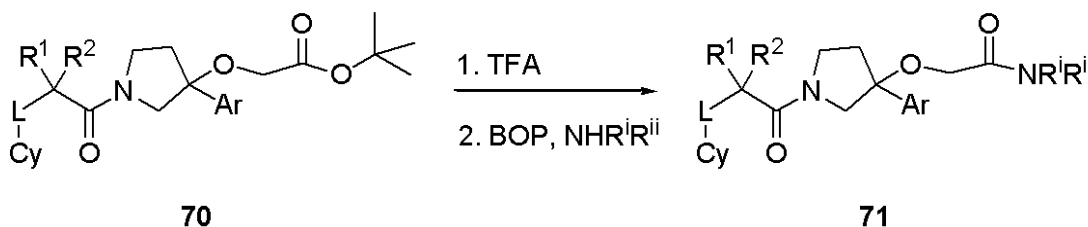
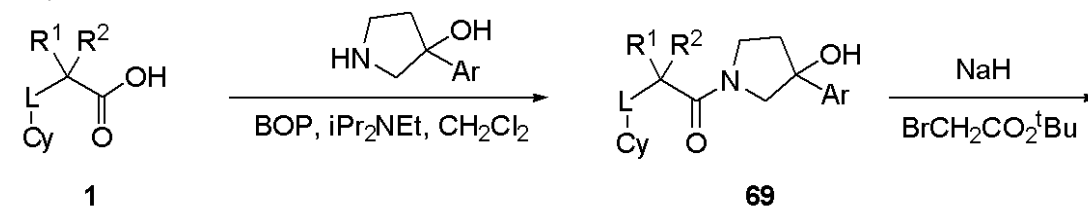
一連の化合物71は、スキーム 20 (ここで $\text{R}^i$ および $\text{R}^{ii}$ はそれぞれ独立に、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、アリール等) に示す方法によって調製することが出来る。カルボン酸1をアミン、例えば、示されるピロリジンとBOP またはその他の カップリング試薬を用いてカップリングさせると69が得られる。69のヒドロキシル基を2-ブromoアセテートによりアルキル化すると化合物70が得られる。 $t$ -ブチルエステルの $\text{TFA}$ による加水分解、次いで、様々なアミンとの標準的 カップリング 反応により化合物71が得られる。

40

## 【0201】

スキーム 20

## 【化 3 6】



10

## 【 0 2 0 2】

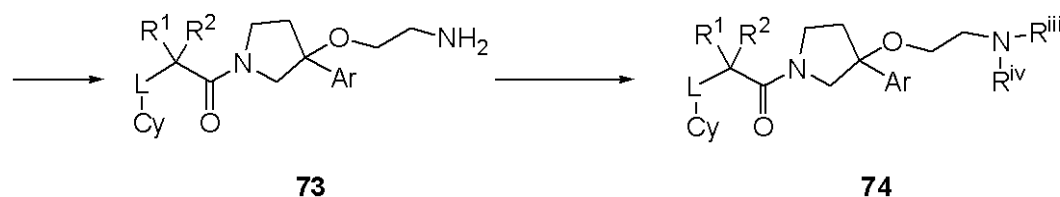
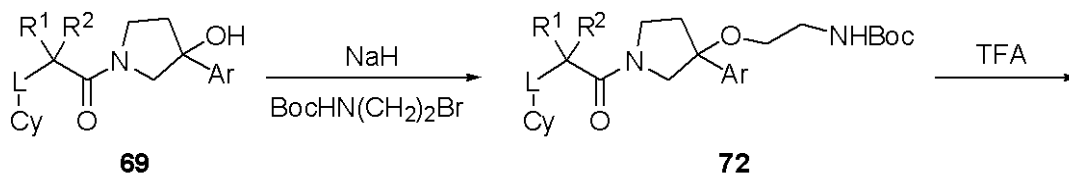
スキーム 21 (ここでArは芳香族部分)にしたがって、化合物 69のヒドロキシル基をN-Boc-保護2-アミノエチルブromidによりアルキル化すると、化合物72が得られる。72のN-Boc基はTFAにより除去できる。結果として得られた化合物73の遊離アミノ基は様々な式74のアナログに常套方法により変換できる。

20

## 【 0 2 0 3】

スキーム 21

## 【化 3 7】



30

## 【 0 2 0 4】

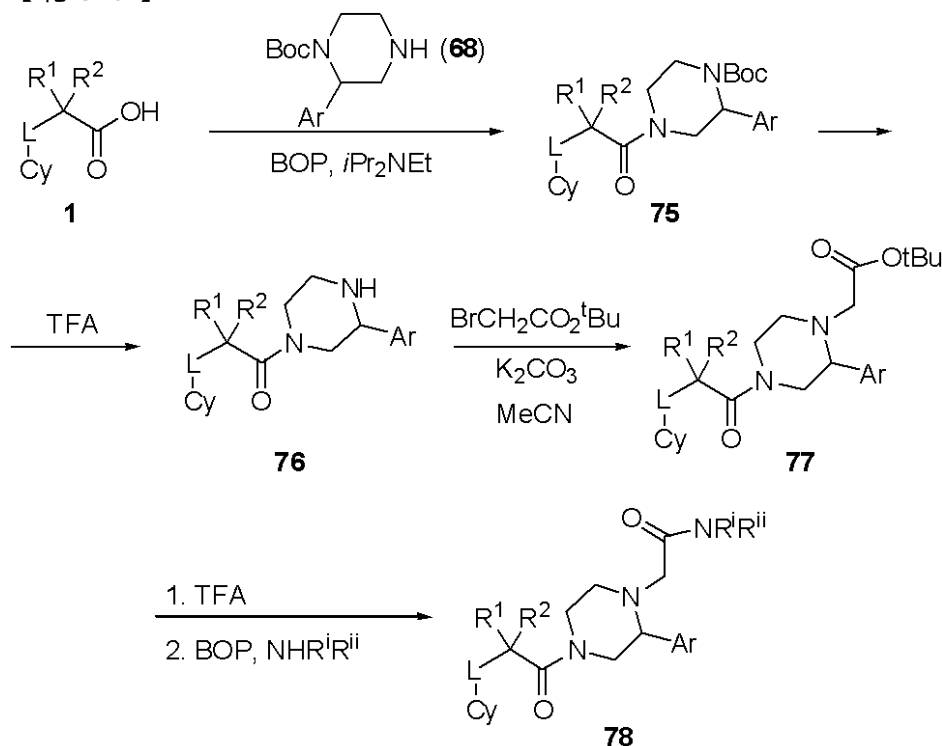
一連の化合物78はスキーム 22 (ここでArは芳香族部分、アルキル等であり得、R<sup>i</sup>およびR<sup>ii</sup>はそれぞれ独立に、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、アリール等; R<sup>iii</sup>およびR<sup>iv</sup>は例えば、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル等) に示す方法によって調製することが出来る。カルボン酸1をBOP またはその他のカップリング試薬を用いて2-アリールピペラジン 68とカップリングさせると75が得られる。Boc 基の除去の後、76を2-プロモアセテートによりアルキル化すると、化合物77が得られる。t-ブチル エステルのTFAによる加水分解、次いで様々な アミンとの標準的 カップリング 反応により化合物78が得られる。

40

## 【 0 2 0 5】

スキーム 22

## 【化 3 8】



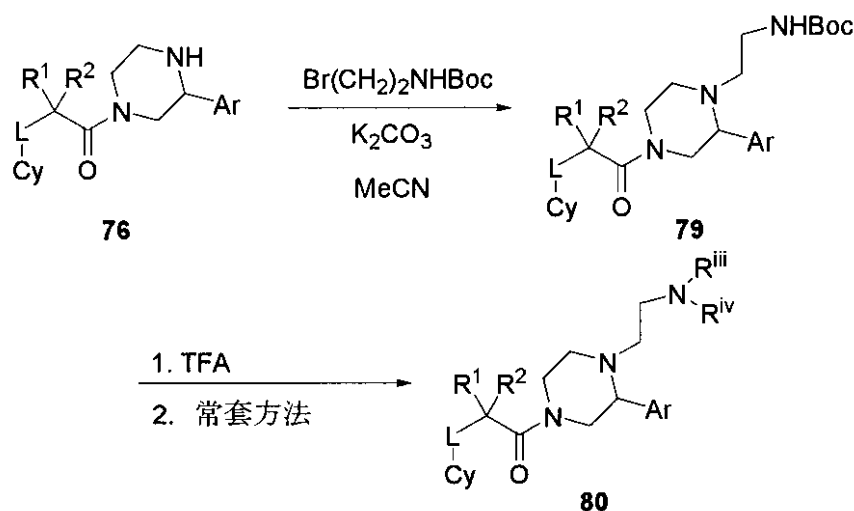
## 【 0 2 0 6】

スキーム 23 ( $R^{iii}$  および  $R^{iv}$  は例えば、H、アルキル、炭素環、ヘテロ環、アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル等) に示す方法にしたがって、76をN-Boc-保護2-アミノ エチル ブロミドによりアルキル化すると化合物79が得られる。79のN-Boc 基はTFAにより除去できる。結果として得られた化合物79の遊離アミノ 基は式 80の様々なアナログに常套方法により変換することが出来る。

## 【 0 2 0 7】

スキーム 23

## 【化 3 9】



## 【 0 2 0 8】

方法

本発明の化合物は、11 HSD1 および/または MRの活性を調節することができる。「調節する」という用語は、酵素または受容体の活性を上昇または低下させる能力を意味する。したがって、本発明の化合物は、11 HSD1 および/または MRを、該酵素または受容体

を本明細書に記載する 1 以上の化合物または組成物と接触させることにより調節する方法に利用できる。ある態様において、本発明の化合物は、11 HSD1 および/または MRの阻害剤として作用しうる。さらなる態様において、本発明の化合物は、酵素または受容体(11 HSD1 および/または MR)の調節を必要とする個体において、11 HSD1 および/または MRの活性を調節する量の本発明の化合物を投与することによる、11 HSD1 および/または MRの活性の調節にも利用できる。

【0209】

本発明はさらに細胞におけるコルチゾンからコルチゾールへの変換の阻害方法または細胞におけるコルチゾール産生の阻害方法を提供し、ここで、コルチゾールへの変換またはコルチゾールの産生は、少なくとも部分的には、11 HSD1 活性により媒介される。コルチゾンからコルチゾールおよびその逆の変換速度の測定方法、ならびにコルチゾンおよびコルチゾールの細胞中レベルの測定方法は当該技術分野において常套的である。

10

【0210】

本発明はさらに、細胞と本発明の化合物とを接触させることによる細胞のインスリン感受性を上昇させる方法を提供する。インスリン感受性の測定方法は当該技術分野において常套的である。

【0211】

本発明はさらに個体(例えば、患者)における11 HSD1 および/または MRの活性または発現、例えば、異常な活性および過剰発現に関連する疾患の治療方法を提供する。該方法は、治療上有効量または有効用量の本発明の化合物またはその医薬組成物にかかる治療を必要とする個体に投与することによる。例示的な疾患には、該酵素または受容体の発現または活性に直接的または直接的に関連する疾患、障害または症状が含まれる。11 HSD1-関連疾患には、該酵素活性を調節することにより、予防、寛解または治癒されうるあらゆる疾患、障害または症状も含まれる。

20

【0212】

11 HSD1-関連疾患の例としては、肥満、糖尿病、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血糖、高血圧、高脂血症、認知障害、痴呆症、緑内障、心血管障害、骨粗鬆症、および炎症が挙げられる。さらなる11 HSD1-関連疾患の例としては、メタボリック症候群、2型糖尿病、アンドロゲン過剰(多毛症、月経不順、高アンドロゲン症)および多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)が挙げられる。

30

【0213】

本発明はさらに、MRと本発明の化合物、その医薬上許容される塩、プロドラッグ、または組成物とを接触させることによるMR 活性の調節方法を提供する。ある態様において、調節は阻害であり得る。さらなる態様において、アルドステロンのMR(細胞中にあるものでもよい)への結合を阻害する方法が提供される。MR 活性およびアルドステロン結合阻害の測定方法は、当該技術分野において常套的である。

【0214】

本発明はさらにMRの活性または発現に関連する疾患の治療方法を提供する。MRの活性または発現に関連する疾患の例としては、これらに限定されないが、高血圧、および心血管、腎臓、および炎症性病状、例えば、心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、血栓症、アンギナ、末梢血管疾患、血管壁損傷、脳卒中、異脂肪血症、高リポタンパク質血症、糖尿病性異脂肪血症、混合性異脂肪血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、および1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、メタボリック症候群、インスリン抵抗性および汎(general)アルドステロン関連標的器官損傷に関するものが挙げられる。

40

【0215】

本明細書において用いる場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エキソビボまたはインビボの細胞を意味する。ある態様において、エキソビボの細胞は、生物、例えば、哺乳類から切り出した組織サンプルの一部であってもよい。ある態様において、インビトロの細胞は、細胞培養物中の細胞であってもよい。ある態様において、インビボの細胞は、

50

生物、例えば、哺乳類中の生細胞である。ある態様において、細胞は、脂肪細胞、膵臓細胞、肝細胞、神経細胞、または眼を構成する細胞である。

【0216】

本明細書において用いる場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を互いに一緒にすることをいう。例えば、11 HSD1 酵素と本発明の化合物とを「接触させる」ことには、本発明の化合物の個体または患者、例えば、11 HSD1を有するヒトへの投与、ならびに例えば、本発明の化合物の、11 HSD1 酵素を含む細胞または精製調製物を含むサンプルへの導入が含まれる。

【0217】

本明細書において用いる場合、「個体」または「患者」という用語は、互換的に用いられ、あらゆる動物をいい、例えば、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、その他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマまたは霊長類が挙げられ、もっとも好ましくはヒトである。

【0218】

本明細書において用いる場合、「治療上有効量」という用語は、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて研究者、獣医、医者またはその他の臨床家によって調べられる生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬品の量をいい、以下の1以上を含む：

(1) 疾患の予防；例えば、疾患、症状または障害に罹患しやすいが疾患の病理または症状を経験または示したことがない個体における疾患、症状または障害の予防（非限定的な例は、メタボリック症候群、高血圧、肥満、インスリン抵抗性、高血糖、高脂血症、2型糖尿病、アンドロゲン過剰（多毛症、月経不順、高アンドロゲン症）および多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の予防）；

(2) 疾患の阻害；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の阻害（即ち、病理および/または症状のさらなる進行の阻止）であり、例えば、メタボリック症候群、高血圧、肥満、インスリン抵抗性、高血糖、高脂血症、2型糖尿病、アンドロゲン過剰（多毛症、月経不順、高アンドロゲン症）または多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の進行の阻害、ウイルス感染の場合はウイルス量の安定化；および、

(3) 疾患の寛解；例えば、疾患、症状または障害の病理または症状を経験または示している個体における疾患、症状または障害の寛解（即ち、病理および/または症状からの回復）、例えば、メタボリック症候群、高血圧、肥満、インスリン抵抗性、高血糖、高脂血症、2型糖尿病、アンドロゲン過剰（多毛症、月経不順、高アンドロゲン症）および多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の重篤度の低下、またはウイルス感染の場合はウイルス量の低下。

【0219】

医薬製剤および剤形

医薬として用いる場合、式Iの化合物を医薬組成物の形態で投与すればよい。かかる組成物は薬学分野に周知の方法で調製することが出来、局所的または全身的のいずれの治療が望ましいか、そして治療されるべき領域に応じて様々な経路で投与することが出来る。投与は、局所（例えば、経眼および経粘膜、例えば、鼻腔内、経膣および直腸送達）、肺（例えば、散剤またはエアロゾルの吸入またはガス注入による、例えば、噴霧器による；気管内、鼻腔内、上皮および経皮）、眼球、経口または非経口であってよい。眼球送達方法としては例えば、局所投与（点眼）、結膜下、眼窩周囲または硝子体内注射または結膜嚢に外科的に配置されたバルーンカテーテルまたは眼挿入物による導入が挙げられる。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内または筋肉内注射または注入；または頭蓋内、例えば、くも膜下腔内または脳室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回注射の形態であってもよく、あるいは、例えば、連続的注入ポンプによるものであってもよい。局所投与のための医薬組成物および剤形には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体および散剤が含まれうる。常套の医薬用の担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤等が必要であることや望ましいこともあり得る。

## 【0220】

本発明は、1以上の医薬上許容される担体と組み合わせて1以上の上記の本発明の化合物を活性成分として含む医薬組成物も包含する。本発明の組成物の製造において、活性成分は典型的には賦形剤と混合され、賦形剤により希釈され、または例えば、カプセル、小袋、紙、またはその他の容器のような形態にてかかる担体に封入される。賦形剤が希釈剤として作用する場合は、それは活性成分の媒体、担体または媒介物質として作用する、固体、半固体、または液体物質であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トロッチ剤、小袋、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル(固体としてまたは液体媒体中)、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル、坐薬、滅菌注射可能溶液および滅菌充填散剤の形態であり得る。

10

## 【0221】

剤形の調製において、活性化合物はその他の成分との混合の前に粉碎されて適当な粒径とされうる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは粉碎して200メッシュ未満の粒径とすればよい。活性化合物が実質的に水溶性の場合、粒径は粉碎によって調整され、例えば、約40メッシュの剤形において実質的に均一な分布が提供される。

## 【0222】

好適な賦形剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸、トラガカン、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。剤形はさらに以下を含んでもよい：滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、およびミネラルオイル；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；保存料、例えば、安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル；甘味料；および香料。本発明の組成物は当該技術分野において知られた手順の使用により、患者への投与後に活性成分が迅速、持続または遅延放出するように製剤してもよい。

20

## 【0223】

組成物は単位用量形態にて製剤してもよく、各用量は約5～約100mg、より通常には約10～約30mgの活性成分を含む。「単位用量形態」という用語は、ヒト対象およびその他の哺乳類のための単一の用量として好適な物理的に離れた単位をいい、各単位は好適な医薬用賦形剤と組み合わせて、所望の治療効果を与えるよう計算されたあらかじめ決定された量の活性物質を含む。

30

## 【0224】

活性化合物は広範な用量範囲で活性であり得、一般に医薬上有効量にて投与される。しかし、実際に投与する化合物の量は、通常医師によって、関連する状況、例えば治療すべき症状、選択した投与経路、実際に投与する化合物の種類、個体患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重篤度等にしたがって決定されることを理解されたい。

## 【0225】

固体組成物、例えば、錠剤の製造のために、活性主成分は医薬用賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均一な混合物を含む固体予備処方組成物に形成される。かかる予備処方組成物が均一であるという場合、活性成分は典型的には、組成物を同等に有効な単位用量形態、例えば、錠剤、丸剤およびカプセルに容易にさらに分割できるように組成物中に均一に分散している。この固体予備処方はいで、例えば、0.1～約500mgの本発明の活性成分を含む上記タイプの単位用量形態へとさらに分割される。

40

## 【0226】

本発明の錠剤または丸剤は被覆されていてもよいし、あるいは、持効性作用の利点を与える剤形を提供するよう配合されてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内側用量および外側用量成分を含んでもよく、後者は前者の外被の形態を取る。これら2成分は腸溶性層により分離されていてもよく、かかる層は、胃での崩壊に耐え、内側成分がそのままの状態で十二指腸を通過することを可能にし、あるいは放出を遅らせることを可能にする

50

。様々な材料をかかると腸溶性層または被覆として使用でき、かかる材料としては、多数の高分子酸および高分子酸とセラック、セチルアルコール、およびセルロースアセテートなどの材料との混合物が挙げられる。

【0227】

本発明の化合物および組成物が経口または注射による投与のために導入され得る液体形態としては、水溶液、好適に香味をつけたシロップ、水性または油性懸濁液、および香味をつけた、食用油、例えば、綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油による乳濁液およびエリキシル剤および類似の医薬用媒体が挙げられる。

【0228】

吸入またはガス注入のための組成物としては、医薬上許容される水性または有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液ならびに粉末が挙げられる。液体または固体組成物は上記のような好適な医薬上許容される賦形剤を含んでいてもよい。ある態様において、組成物は経口または経鼻呼吸経路により局所または全身作用のために投与される。組成物は不活性ガスの使用により噴霧されてもよい。噴霧される溶液は噴霧装置から直接的に吸ってもよいし、噴霧装置を顔用マスクのテントにつけてもよいし、間欠的陽圧呼吸機器によって吸ってもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は経口または経鼻的に剤形を適当な方法で送達する装置から投与してもよい。

【0229】

患者に投与する化合物または組成物の量は、投与されるもの、投与目的、例えば、予防または治療、患者の状態、投与方法等に依存して変動する。治療用途においては、組成物は疾患に既に罹患している患者に疾患およびその合併症の症状を治癒させるか少なくとも部分的に停止させるのに十分な量投与すればよい。有効用量は治療すべき疾患の症状、および例えば、疾患の重篤度、患者の年齢、体重および全体的な症状等の因子に依存してかかりつけ医師の判断により変動する。

【0230】

患者に投与される組成物は上記の医薬組成物の形態であってよい。かかる組成物は、常套の滅菌技術によって滅菌してもよいし、無菌ろ過してもよい。水溶液はそのまま使用するように梱包されてもよいし、凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥調製物は無菌水性担体と投与前に混合される。化合物の調製物のpHは典型的には3~11の間であり、より好ましくは5~9でありもっとも好ましくは7~8である。特定の上記賦形剤、担体または安定剤の使用により、医薬塩が形成されるということが理解されるであろう。

【0231】

本発明の化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康状況および症状、および処方する医師の判断にしたがって変動する。医薬組成物における本発明の化合物の割合または濃度は、用量、化学的性質（例えば、疎水性）、および投与経路のような多数の因子によって変動する。例えば、本発明の化合物は非経口投与のための化合物を約0.1~約10% w/v含む生理的緩衝水溶液において提供される。典型的な用量範囲は約1 µg/kg~約1 g/kg体重/日である。ある態様において、用量範囲は約0.01 mg/kg体重/日~約100 mg/kg体重/日である。用量はおそらく疾患または障害のタイプおよび進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択した化合物の相対的生物学的有効性、賦形剤の剤形、およびその投与経路といった可変条件に依存するであろう。有効用量はインビトロまたは動物モデル試験系から得た用量応答曲線から外挿することができる。

【0232】

本発明の化合物はあらゆる医薬品を含みうる1以上のさらなる活性成分と組み合わせて製剤してもよく、例えば、抗ウイルス薬、抗体、免疫抑制剤、抗炎症剤等が挙げられる。

【0233】

標識化合物およびアッセイ方法

本発明の別の側面は放射標識された本発明の化合物に関し、それは放射性イメージングのみならず、インビトロおよびインビボの両方のアッセイにも有用であり得、かかるアッ

10

20

30

40

50



セイは、ヒトを含む組織サンプルにおける酵素の局在決定および定量のため、および、放射標識化合物の結合の阻害によるリガンドの同定のために行われる。したがって、本発明は、かかる放射標識化合物を含む酵素アッセイも包含する。

#### 【0234】

本発明はさらに、同位体標識された本発明の化合物を含む。「同位体」または「放射」標識された化合物は、1以上の原子が、典型的には自然界に見られる(即ち天然の)原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって交換または置換されている本発明の化合物である。本発明の化合物に組み込むことが出来る好適な放射性核種としては、これらに限定されないが、 $^2\text{H}$ (重水素でありDとも記載される)、 $^3\text{H}$ (トリチウムでありTとも記載される)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ および $^{131}\text{I}$ が挙げられる。本発明の放射標識化合物に組み込まれる放射性核種は、放射標識化合物の特定の用途に依存する。例えば、インビトロ受容体標識および競合アッセイのためには、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{82}\text{Br}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ を組み込んだ化合物が一般にもっとも有用であろう。放射性イメージング用途には、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{75}\text{Br}$ 、 $^{76}\text{Br}$ または $^{77}\text{Br}$ が一般にもっとも有用であろう。

10

#### 【0235】

「放射標識された」または「標識された」化合物は少なくとも1つの放射性核種を組み込んだ化合物であるということが理解される。ある態様において、放射性核種は $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ および $^{82}\text{Br}$ からなる群から選択される。

20

#### 【0236】

放射性同位体を有機化合物に組込むための合成方法は、本発明の化合物に適用され、当該技術分野において周知である。

#### 【0237】

放射標識された本発明の化合物は化合物の同定/評価のためのスクリーニングアッセイに用いることが出来る。一般的に言えば、新規に合成または同定された化合物(即ち、被験化合物)は、放射標識された本発明の化合物の酵素への結合を低下させる能力について評価されうる。したがって、酵素への結合について放射標識化合物と競合する被験化合物の能力は、直接的にその結合親和性に相関する。

30

#### 【0238】

キット

本発明はまた、例えば、11 HSD1-関連疾患または障害、肥満、糖尿病 およびその他の本明細書にて言及する疾患の治療または予防に有用な医薬キットも包含し、かかるキットは、治療上有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を含んでいる1以上の容器を含む。かかるキットはさらに、所望により、1以上の様々な常套の医薬キット成分、例えば、1以上の医薬上許容される担体を含む容器、追加的な容器等を含んでいてもよく、これは当業者に明らかである。挿入されていてラベルであってもよいが、投与される成分の量、投与のための説明および/または成分の混合のための説明を示す説明書もまた、キットに含めることが出来る。

40

#### 【0239】

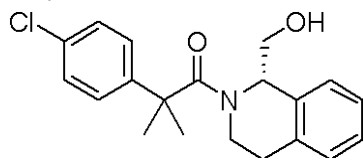
本発明を特定の実施例によりさらに詳細に記載する。以下の実施例は例示の目的で記載されたものであり、決して本発明を限定する意図はない。当業者であれば本質的に同じ結果をもたらすよう変化または改変できる様々な必須でないパラメーターを容易に認識するであろう。実施例部分の化合物は、本明細書に提供する1以上のアッセイによると、11 HSD1またはMRの阻害剤またはアンタゴニストであることが判明した。

#### 【実施例】

#### 【0240】

実施例 1

## 【化 4 0】



## 【0 2 4 1】

{(1S)-2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル}メタノール

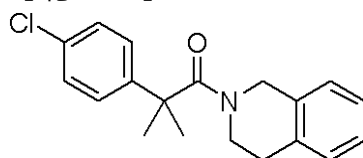
BOP (200  $\mu$ L、0.25 MのDMF溶液、50  $\mu$ mol)を2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパン酸(200  $\mu$ L、0.25 MのDMF溶液、50  $\mu$ mol)溶液へ室温で添加し、次いでN-メチルモルホリン(40  $\mu$ L)を添加した。得られた混合物を室温で15分間混合し、次いで(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメタノールのDMF溶液(200  $\mu$ L、0.25 MのDMF溶液、50  $\mu$ mol)を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いでTFAにてpH=2.0に調節し、DMSO(1100  $\mu$ L)で希釈した。得られた溶液を分取用HPLCで精製して所望の生成物((1S)-2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノールを得た。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=344.0/346.0

10

## 【0 2 4 2】

## 実施例 2

## 【化 4 1】



20

## 【0 2 4 3】

2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

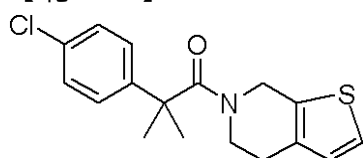
本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=314.0/316.0

30

## 【0 2 4 4】

## 実施例 3

## 【化 4 2】



## 【0 2 4 5】

6-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン

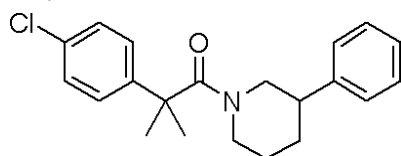
本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=320.0/322.0

40

## 【0 2 4 6】

## 実施例 4

## 【化 4 3】



## 【0 2 4 7】

3-フェニル-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピペリジン

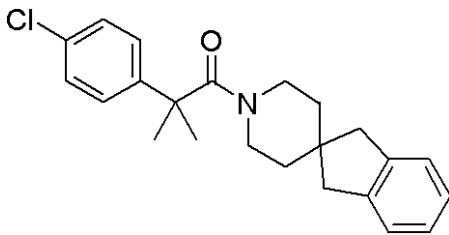
50

本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 342.0 / 344.1$

【0248】

実施例 5

【化 44】



10

【0249】

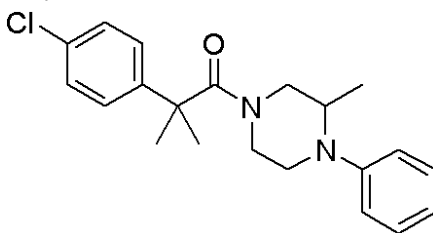
1'-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidine]

本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 368.1 / 370.1$

【0250】

実施例 6

【化 45】



20

【0251】

2-methyl-1-phenyl-4-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]piperazine

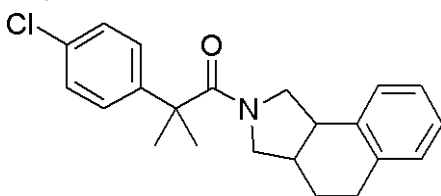
本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 357.1 / 359.1$

30

【0252】

実施例 7

【化 46】



【0253】

2-[2-(4-chlorophenyl)-2-methylpropanoyl]-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1H-benzo[e]isindole

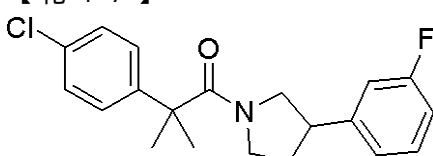
40

本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 354.1 / 356.0$

【0254】

実施例 8

【化 47】



50

## 【 0 2 5 5 】

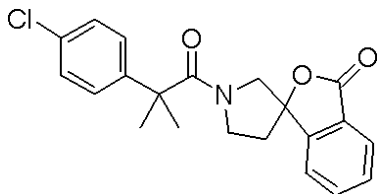
3-(3-フルオロフェニル)-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン

本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 346.0 / 348.0$

## 【 0 2 5 6 】

実施例 9

## 【 化 4 8 】



10

## 【 0 2 5 7 】

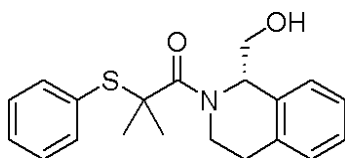
1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 370.0 / 372.0$

## 【 0 2 5 8 】

実施例 10

## 【 化 4 9 】



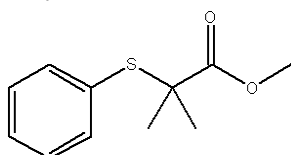
20

## 【 0 2 5 9 】

((1S)-2-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノール

ステップ 1 メチル 2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノエート

## 【 化 5 0 】



30

## 【 0 2 6 0 】

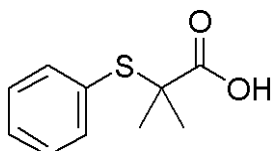
水素化ナトリウム(60%ミネラルオイル中、1.08 g、27.1 mmol)をDMF(20 mL)へ懸濁し 0℃へ冷却した。メチル(フェニルチオ)アセテート(2.15 g、11.8 mmol)のTHF(40 mL)溶液を 0℃にてカニューレを通して添加した。10分、0℃にて攪拌した後、ヨウ化メチル(3.67 mL、59.0 mmol)を 0℃にて滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。水およびEtOAcを加えてクエンチした。全ての固形分を溶解するように数分攪拌した後、各層に分離した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過及び濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ(シリカ、ヘキサン:エーテル、2:1)所望の生成物を得た(2.25 g、90.7%収率)。

40

## 【 0 2 6 1 】

ステップ 2 2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパン酸

【化 5 1】



【0262】

メチル 2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノエート(1.126 g、5.35 mmol)を THF (15 mL) およびメタノール(5 mL)へ溶解した溶液を水酸化リチウム一水和物(1.12 g、26.8 mmol、5 mL 水溶液)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発物を除去し、残りの水溶液を 1 N の HCl 溶液で pH 2 へと酸性化した。酢酸エチルを添加し、各層を分離した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、濾過および濃縮して所望のカルボン酸を白色固形物として得た(1.020 g、97.1% 収率)。

10

【0263】

ステップ 3

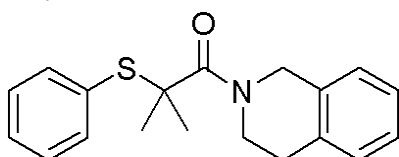
【0264】

最終化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 342.0$

【0265】

実施例 11

【化 5 2】



20

【0266】

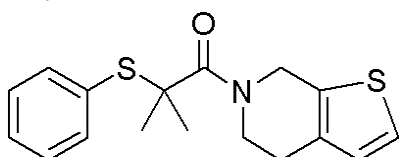
2-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 312.0$

【0267】

実施例 12

【化 5 3】



30

【0268】

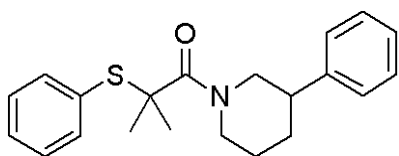
6-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 318.0$

【0269】

実施例 13

【化 5 4】



40

【0270】

3-フェニル-1-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]ピペリジン

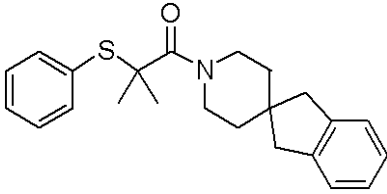
本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 340.1$

【0271】

実施例 14

50

## 【化 5 5】



## 【 0 2 7 2】

1'-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]

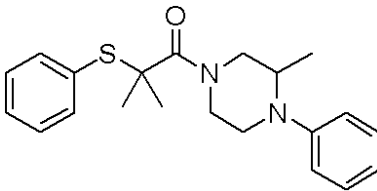
本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 366.1$

10

## 【 0 2 7 3】

実施例 15

## 【化 5 6】



## 【 0 2 7 4】

2-メチル-1-フェニル-4-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]ピペラジン

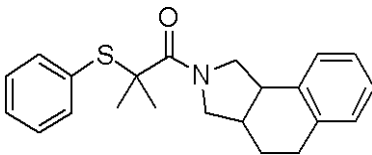
20

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 355.1$

## 【 0 2 7 5】

実施例 16

## 【化 5 7】



## 【 0 2 7 6】

2-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール

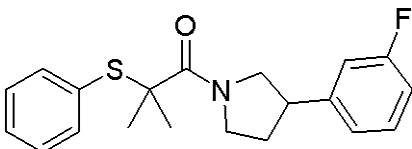
30

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 352.1$

## 【 0 2 7 7】

実施例 17

## 【化 5 8】



## 【 0 2 7 8】

3-(3-フルオロフェニル)-1-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]ピロリジン

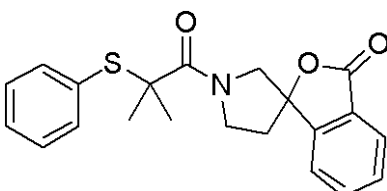
40

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 344.0$

## 【 0 2 7 9】

実施例 18

## 【化 5 9】



50

## 【 0 2 8 0 】

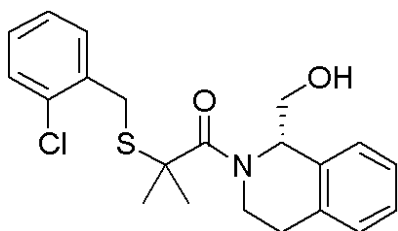
1'-[2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 368.0$

## 【 0 2 8 1 】

実施例 19

## 【 化 6 0 】



10

## 【 0 2 8 2 】

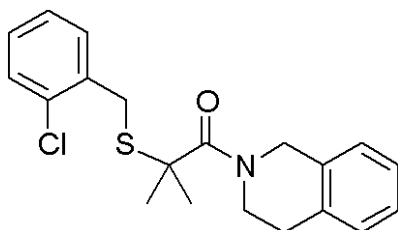
((1S)-2-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノール

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 390.0 / 392.0$

## 【 0 2 8 3 】

実施例 20

## 【 化 6 1 】



20

## 【 0 2 8 4 】

2-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

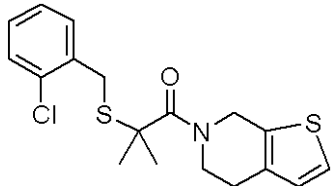
本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 360.0 / 362.0$

30

## 【 0 2 8 5 】

実施例 21

## 【 化 6 2 】



40

## 【 0 2 8 6 】

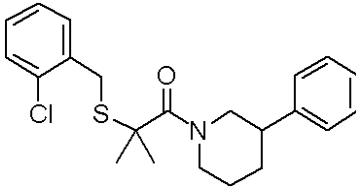
6-{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 366.0 / 368.0$

## 【 0 2 8 7 】

実施例 22

## 【化 6 3】



## 【 0 2 8 8 】

3-フェニル-1-{{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}ピペリジン

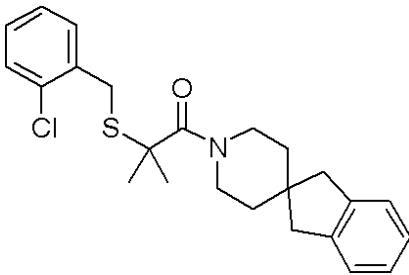
本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 388.0 / 390.0$

10

## 【 0 2 8 9 】

実施例 23

## 【化 6 4】



20

## 【 0 2 9 0 】

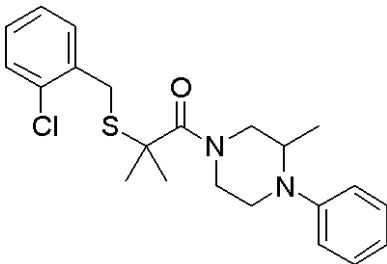
1'-({2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン

本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 414.0 / 416.0$

## 【 0 2 9 1 】

実施例 24

## 【化 6 5】



30

## 【 0 2 9 2 】

2-メチル-1-フェニル-4-{{2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパノイル}ピペラジン

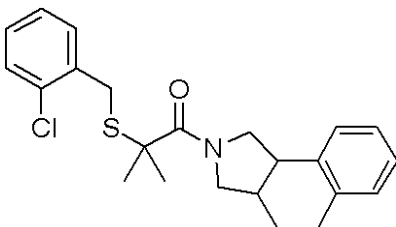
本化合物を実施例 10 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 403.0 / 405.0$

40

## 【 0 2 9 3 】

実施例 25

## 【化 6 6】



50



## 【 0 2 9 4 】

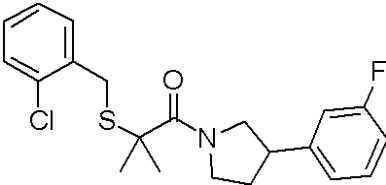
2 - { 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) チオ ] - 2 - メチルプロパノイル } - 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 9 b - ヘキサヒドロ - 1 H - ベンゾ [ e ] イソインドール

本化合物を実施例 1 0 と同様の方法にて調製した。 L C M S : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 0 0 . 0 / 4 0 2 . 1

## 【 0 2 9 5 】

実施例 2 6

## 【 化 6 7 】



10

## 【 0 2 9 6 】

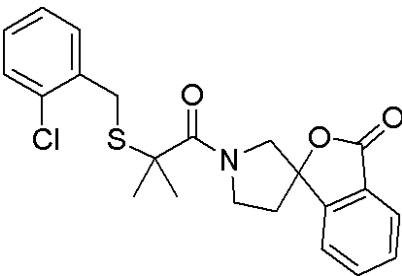
3 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 1 - { 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) チオ ] - 2 - メチルプロパノイル } ピロリジン

本化合物を実施例 1 0 と同様の方法にて調製した。 L C M S : ( M + H ) <sup>+</sup> = 3 9 2 . 0 / 3 9 4 . 0

## 【 0 2 9 7 】

実施例 2 7

## 【 化 6 8 】



20

## 【 0 2 9 8 】

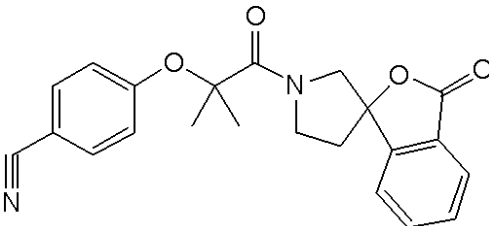
1' - { 2 - [ ( 2 - クロロベンジル ) チオ ] - 2 - メチルプロパノイル } - 3 H - スピロ [ 2 - ベンゾフラン - 1 , 3' - ピロリジン ] - 3 - オン

本化合物を実施例 1 0 と同様の方法にて調製した。 L C M S : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 1 6 . 0 / 4 1 8 . 0

## 【 0 2 9 9 】

実施例 2 8

## 【 化 6 9 】



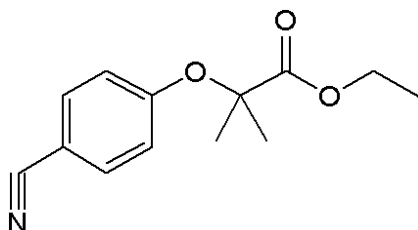
40

## 【 0 3 0 0 】

4 - [ 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 - ( 3 - オキソ - 1' H , 3 H - スピロ [ 2 - ベンゾフラン - 1 , 3' - ピロリジン ] - 1' - イル ) エトキシ ] ベンゾニトリル

ステップ 1 : エチル 2 - ( 4 - シアノフェノキシ ) - 2 - メチルプロパノエート

## 【化 7 0】



## 【 0 3 0 1】

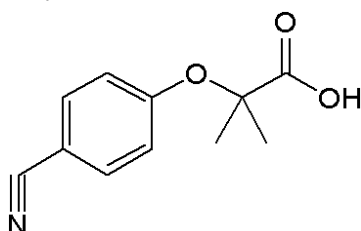
4-ヒドロキシ安息香酸ニトリル(1.00 g、8.39 mmol)をドライアセトン(32 mL)へ溶解し、炭酸カリウム(3.48 g、25.2 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いでプロパン酸、2-ブロモ-2-メチル-、エチルエステル(3.70 mL、25.2 mmol)を添加した。反応混合物を還流下で16時間置いた。次いでこれを室温とし、水中へ注ぎ、ジクロロエタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過及び濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ(シリカ、ヘキサン類:酢酸エチル、9:1~6:1~3:1)標題化合物を無色オイルとして得た(0.918 g、46.9%収率)。

10

## 【 0 3 0 2】

ステップ2: 2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロパン酸

## 【化 7 1】



20

## 【 0 3 0 3】

エチル 2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロパノエート(0.890 g、3.82 mmol)をテトラヒドロフラン(45 mL)およびメタノール(15 mL)中へ溶解し、水酸化リチウム-水和物(0.800 g、19.1 mmol)の水(15 mL)溶液にて処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残った水溶液を1 N HCl溶液にてpH 2へと酸性化した。酢酸エチルを添加し、2層に分けた。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過、濃縮して標題化合物を白色固体として得た(0.749 g、95.7%収率)。

30

## 【 0 3 0 4】

ステップ3: 4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]ベンゾニトリル

2-(4-シアノフェノキシ)-2-メチルプロパン酸(0.040 g、0.19 mmol)をDMF(1.9 mL)に溶解し、BOP試薬(0.103 g、0.234 mmol)にて処理した。10分間攪拌した後、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オンハイドロクロライド(0.048 g、0.214 mmol)を添加し、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.102 mL、0.585 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。これを飽和重炭酸ナトリウム溶液へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および塩水(brine)で続けて洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過及び濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン類:酢酸エチル、1:1~1:2~1:3)にかけ、標題化合物をオフホワイト色の固体として得た(0.068 g、93%収率)。

40

## 【 0 3 0 5】

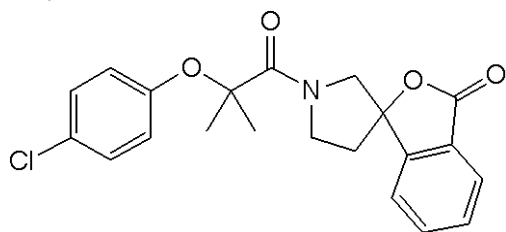
LCMS: m/z 377.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【 0 3 0 6】

実施例 2 9

50

## 【化 7 2】



## 【 0 3 0 7】

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

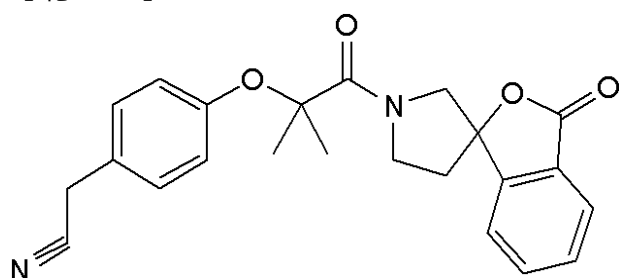
10

標題化合物を実施例 28 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $m/z$  386.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【 0 3 0 8】

実施例 30

## 【化 7 3】



20

## 【 0 3 0 9】

{4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]フェニル}アセトニトリル

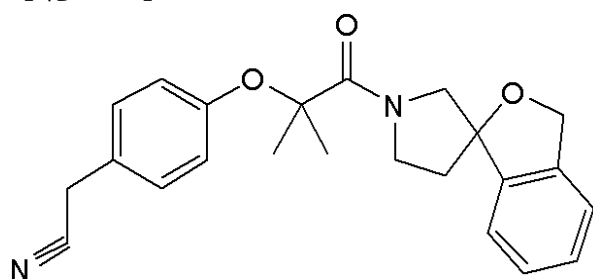
標題の化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS:  $m/z$  391.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【 0 3 1 0】

実施例 31

30

## 【化 7 4】



40

## 【 0 3 1 1】

{4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]フェニル}アセトニトリル

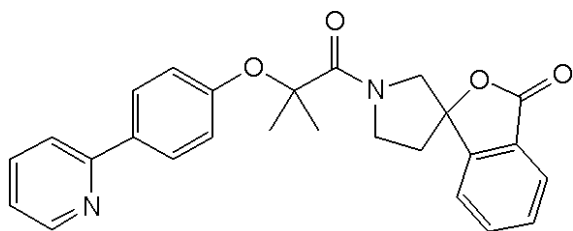
実施例 28 に記載の方法にて 2-[4-(シアノメチル)フェノキシ]-2-メチルプロパン酸を調製し(0.020 g、0.1 mmol)、これをジクロロメタン(0.39 mL)へ溶解し、BOP試薬(0.040 g、0.1 mmol)で処理した。10 分間攪拌した後、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]ハイドロクロライド(0.016 g、0.1 mmol)、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.040 mL、0.228 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、濃縮物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン類:酢酸エチル、1:1 から 1:2)にかけ、標題化合物(0.0125 g、43.7% 収率)を得た。LCMS:  $m/z$  377.2 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

50

【 0 3 1 2 】

実施例 3 2

【 化 7 5 】

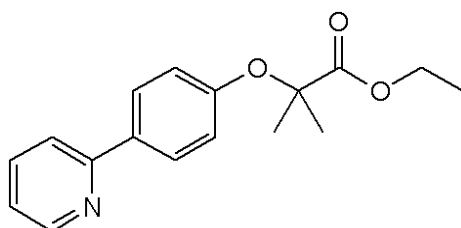


【 0 3 1 3 】

1'-[2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

ステップ 1: エチル 2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパノエート

【 化 7 6 】



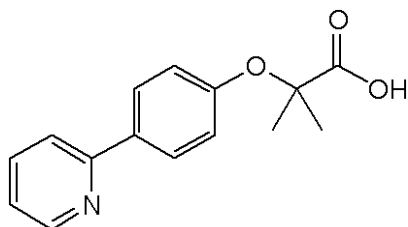
【 0 3 1 4 】

実施例 28 のエチル 2-(4-ブロモフェノキシ)-2-メチルプロパノエート (0.400 g、1.39 mmol) をドライトルエン (16 mL) にシュレンク (schlenck) フラスコ中、窒素雰囲気下で溶解した。この溶液へ 2-(トリブチルスタニル)ピリジン (0.673 g、1.46 mmol) 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) (0.080 g、0.07 mmol) を続けて添加した。反応混合物を取り出し、窒素で 4 回フラッシュし次いで 110 にて一晩攪拌した。室温とし、短いシリカゲルパッド(ヘキサン類:酢酸エチル、3:1 ~ 1:1)を通した。ろ液を濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン類:酢酸エチル、6:1 ~ 4:1 ~ 2:1 ~ 1:1)にかけ、標題化合物を無色オイルとして得た (0.352 g、88.6% 収率)。

【 0 3 1 5 】

ステップ 2: 2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパン酸

【 化 7 7 】



【 0 3 1 6 】

エチル 2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパノエート (0.352 g、1.23 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) とメタノール (5 mL) に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (0.259 g、6.17 mmol) の水 (5 mL) 溶液で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。蒸発物を減圧下で除き、残った水溶液を 1 N の HCl 溶液にて pH 2 へと酸性化した。酢酸エチルを添加し、2 層に分離した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過および濃縮して標題化合物を白色固体として得た (0.245 g、77.2% 収率)。

【 0 3 1 7 】

ステップ 3: 1'-[2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

10

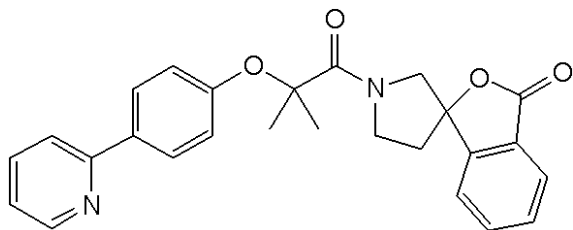
20

30

40

50

## 【化 78】



## 【0318】

2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパン酸(0.030 g、0.12 mmol)をDMF(1.2 mL)へ溶解し、BOP試薬(0.062 g、0.140 mmol)にて  
 10 処理した。10分間攪拌した後、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オンハイドロクロライド(0.029 g、0.128 mmol)を添加し、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.061 mL、0.350 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。これを飽和重炭酸ナトリウム溶液へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および塩水(brine)で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過及び濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ(シリカ、ヘキサン類:酢酸エチル、1:2 to 1:3)標題化合物をオフホワイトの固体として得た(0.045 g、90%収率)。

## 【0319】

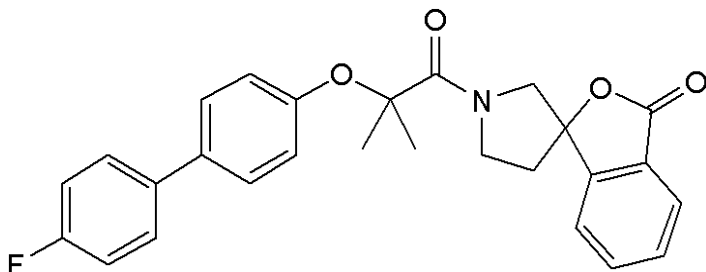
LCMS:m/z 429.1 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0320】

実施例 33

## 【化 79】



30

## 【0321】

1'-{2-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

標題化合物を実施例 32 に記載の方法にて調製した。

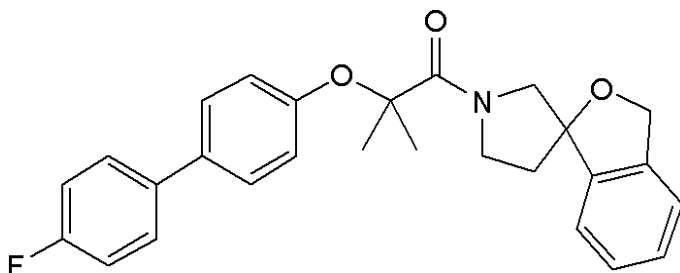
## 【0322】

LCMS:m/z 446.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0323】

実施例 34

## 【化 80】



40

## 【0324】

1'-{2-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパノイル}-3H-

50

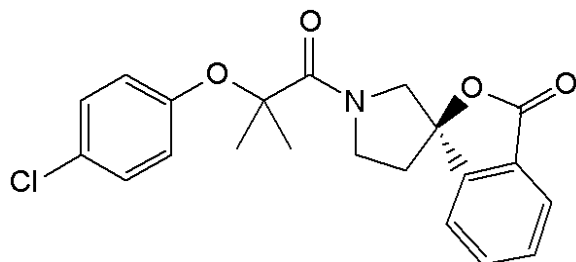
スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]

2-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパン酸を実施例32の方法で調製し(0.020g、0.07mmol)、これをジクロロメタン(0.38mL)へ溶解し、BOP試薬で処理した(0.039g、0.088mmol)。10分間攪拌した後、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]ハイドロクロライド(0.015g、0.073mmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.038mL、0.219mmol)を添加した。反応混合物を室温で室温で一晩攪拌した。濃縮した後、残存物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ(シリカ、ヘキサン類:酢酸エチル、1:1~1:2~1:3)標題化合物を得た(0.026g、80%収率)。LCMS:m/z 432.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0325】

実施例35

【化81】

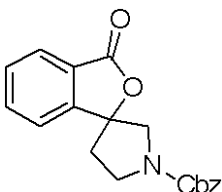


【0326】

(1R)-1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

ステップ1 ベンジル 3-オキソ-1'H, 3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'カルボキシレート

【化82】



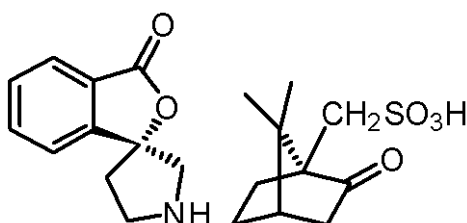
【0327】

メチル-2-ヨードベンゾエート(8.8mL、0.060mol)のTHF(300mL)溶液へ、-60℃にてイソプロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液(1.0M、66.0mL)を添加し、混合物を-50℃で1時間攪拌した。ベンジル-3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(11.0g、0.05mol)のTHF(20.0mL)溶液を上記混合物へ添加し、反応物を-20℃以下で2時間攪拌した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Clを添加してクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出し、抽出物を合わせて水、塩水(brine)で洗浄し、乾燥、濃縮した。生成物をコンピフラッシュにてヘキサン/酢酸エチルを用いて精製した。

【0328】

ステップ2 (1S)-(+)-10-カンファースルホン酸 3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

【化83】



10

20

30

40

50

## 【0329】

パラジウム-炭(10%、0.5g)をベンジル 3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'カルボキシレート(5.0g、15.5mmol)のメタノール(100mL)溶液に添加し、混合物を水素パルーンの下で4時間攪拌した(HPLC完了)。溶液を真空下で除去した。残存物をアセトニトリル(200mL)へ溶解し、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸(3.6g、15.5mmol)のアセトニトリル(20mL)溶液を50℃でゆっくり加えた。生成された固形物を濾過し、乾燥して所望の生成物を得た。LCMS: 190.1 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0330】

## ステップ3

10

## 【0331】

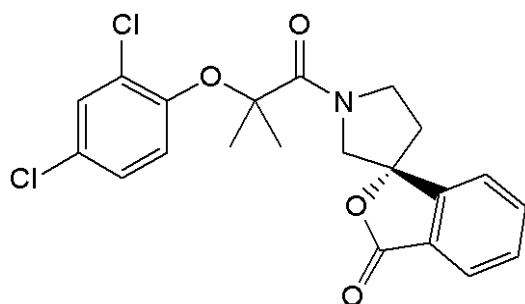
2-(p-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパン酸(0.030g、0.12mmol)をDMF(1.3mL)に溶解し、BOP試薬で処理した(0.062g、0.139mmol)。10分間攪拌した後、(1R)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン(1:1)の(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸塩(0.054g、0.128mmol)を添加し、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.061mL、0.348mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。これを飽和重炭酸ナトリウム溶液へ注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と塩水(brine)で連続して洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過及び濃縮した。濃縮物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ(シリカ、ヘキサン類:酢酸エチル、1:1)、標題化合物を白色固体として得た(0.042g、94%収率)。LCMS: m/z 386.1 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0332】

## 実施例36

## 【化84】



30

## 【0333】

(1R)-1'-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

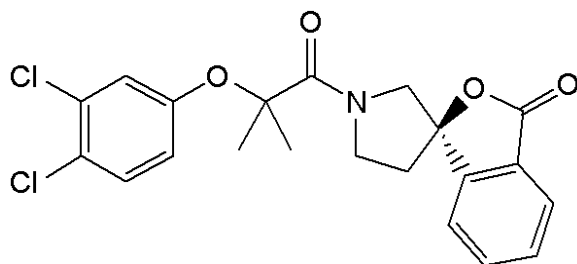
標題化合物を実施例35に記載の方法にて調製した。LCMS: m/z 421.0 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0334】

## 実施例37

## 【化85】

40



## 【0335】

(1R)-1'-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2

50

-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

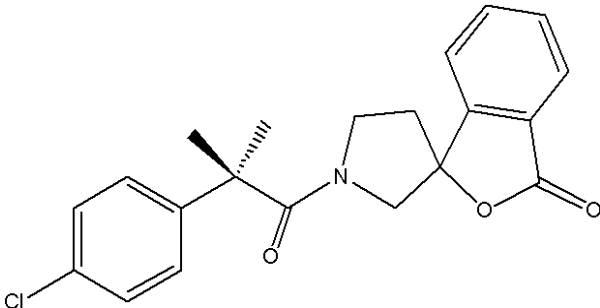
標題化合物を実施例35に記載の方法にて調製した。LCMS:  $m/z$  421.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0336】

実施例38

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

【化86】



10

【0337】

本化合物は実施例35のステップ1bと同様の方法を用いて調製した。MS(ESI): 370.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

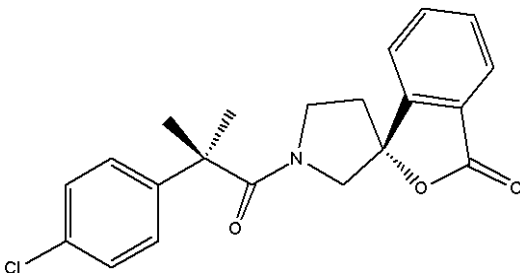
【0338】

20

実施例39

(1R)-1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

【化87】



30

【0339】

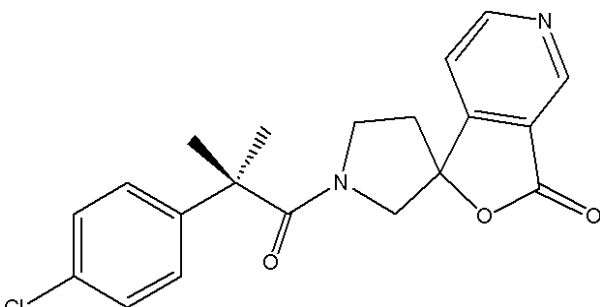
本化合物を実施例35の1bと同様の方法にて調製した。MS(ESI): 370.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

実施例40

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

【化88】

40



【0340】

ステップ1: 7H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-5,3'-ピロリジン]-7-オンの合成

50



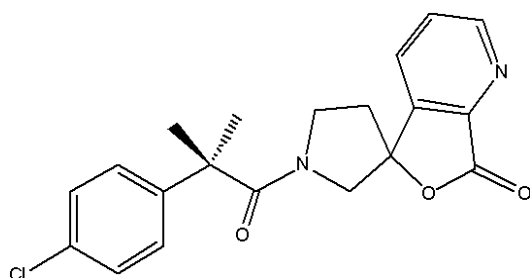
2,2,6,6-テトラメチル-ピペリジン(0.820 mL、0.00486 mol)のテトラヒドロフラン(5 mL、0.06 mol)溶液(-75℃)へ1.600 MのN-ブチルリチウムのヘキサン(4.05 mL)溶液を添加した。15分間攪拌した後、2-ピリジンカルボン酸(199 mg、0.00162 mmol)溶液を添加した。混合物の攪拌を-75℃にて10分間続け、次いで-20℃にて30分攪拌した。tert-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(250 mg、0.0013 mol)のTHF(2 mL)溶液を上記混合物へ添加した。反応混合物を-20℃にてさらに20分間攪拌し、室温までに昇温させ、さらに1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、濃縮してTHFを除き、pHおよそ1となるまで6 M HCl水溶液を用いて酸性化し、室温で一晩攪拌した。残存物を塩化メチレンで抽出した。水層を濃縮し、残存物を直接シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーで10%メタノールの塩化メチレン溶液を用いて精製して所望の化合物を得た。MS(ESI): 190.9 (M+H<sup>+</sup>)。 10

【0341】

実施例 4 1

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-7H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-5,3'-ピロリジン]-7-オン

【化89】



20

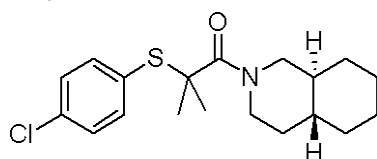
【0342】

本化合物を実施例 4 0 と同様の方法にて調製した。MS(ESI): 371.1 (M+H<sup>+</sup>)。 20

【0343】

実施例 4 2

【化90】



30

【0344】

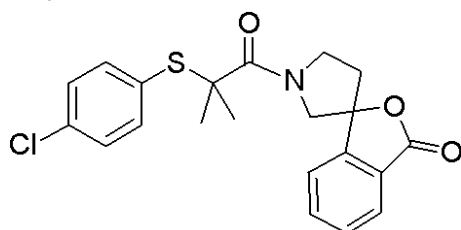
(4aR,8aS)-2-{2-[(4-クロロフェニル)チオ]-2-メチルプロパノイル}デカヒドロイソキノリン

本化合物を実施例 1 0 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 352.7 / 354.7

【0345】

実施例 4 3

【化91】

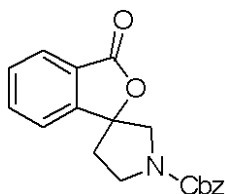


40

【0346】

1'-{2-[(4-クロロフェニル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフ 50

ラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン



【0347】

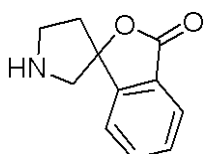
ステップ1。ベンジル3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'カルボキシレート

メチル-2-ヨードベンゾエート(8.8 mL、0.060 mol)のTHF(300 mL)溶液を-60 とし、ここへイソプロピルマグネシウムブロミドのTHF(1.0 M、66.0 mL)溶液を添加し、混合物を-50 以下の温度で1時間攪拌した。ベンジル-3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート(11.0 g、0.05 mol)のTHF(20.0 mL)溶液を上記混合物へ添加し、反応混合物を-20 以下の温度で2時間攪拌した。反応を飽和NH<sub>4</sub>Clの添加でクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで数度抽出した。抽出物を併せ、水、次いで塩水(brine)で洗浄し、乾燥し、さらに濃縮した。生成物をコンビフラッシュにて精製したヘキサン/酢酸エチル。

【0348】

ステップ2 3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

【化92】



【0349】

パラジウム-炭(10%、0.5 g)をベンジル3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'カルボキシレート(5.0 g、15.5 mmol)のメタノール(100 mL)溶液へ添加し、混合物を水素パルーンの下で4時間攪拌した(HPLC完了)。揮発物を吸引により除き、所望の生成物を得た。LCMS:190.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0350】

ステップ3

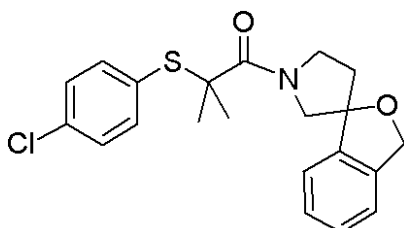
【0351】

標題化合物を実施例10の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS:(M+H)<sup>+</sup>=402.7/404.7

【0352】

実施例44

【化93】



【0353】

1'-{2-[(4-クロロフェニル)チオ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]

本化合物を実施例10の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS:(M+H)<sup>+</sup>=387.7/389.7

【0354】

10

20

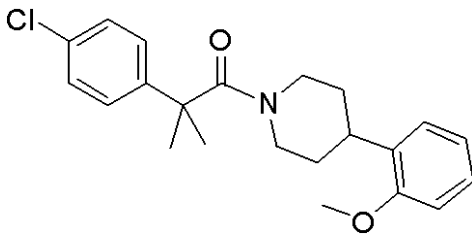
30

40

50

## 実施例 4 5

## 【化 9 4】



## 【0355】

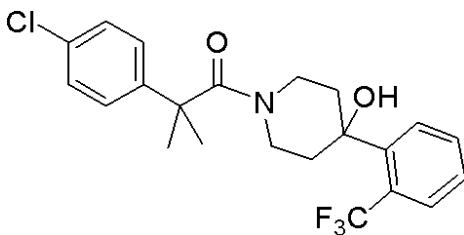
1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン 10

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 372.7 / 374.7$

## 【0356】

## 実施例 4 6

## 【化 9 5】



## 【0357】

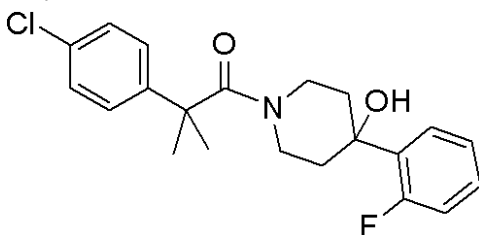
1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン 20

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 426.7 / 428.7$

## 【0358】

## 実施例 4 7

## 【化 9 6】



## 【0359】

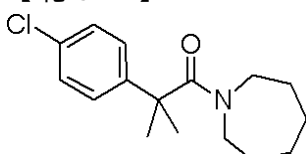
1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール 30

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 376.6 / 378.6$

## 【0360】

## 実施例 4 8

## 【化 9 7】



## 【0361】

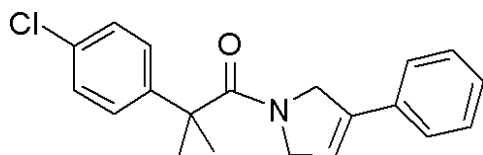
1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]アゼパン 50

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS  
:  $(M+H)^+ = 280.6 / 282.6$

【0362】

実施例 49

【化98】



【0363】

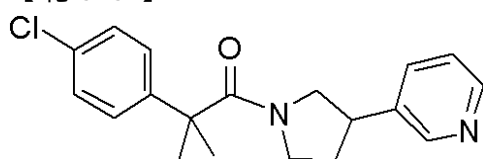
1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3-フェニル-2,5-ジヒドロ-1  
H-ピロール

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS  
:  $(M+H)^+ = 326.6 / 328.6$

【0364】

実施例 50

【化99】



【0365】

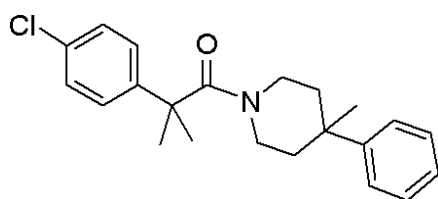
3-{1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-イル}ピリジン

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS  
:  $(M+H)^+ = 329.6 / 330.6$

【0366】

実施例 51

【化100】



【0367】

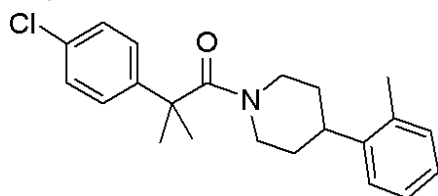
1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-メチル-4-フェニルピペリジ  
ン

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS  
:  $(M+H)^+ = 356.7 / 358.7$

【0368】

実施例 52

【化101】



【0369】

1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(2-メチルフェニル)ピペリジ  
ン

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS

10

20

30

40

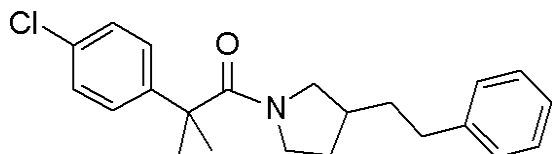
50

: (M + H)<sup>+</sup> = 356.7 / 358.7

【0370】

実施例 53

【化102】



【0371】

1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3-(2-フェニルエチル)ピロリジン 10

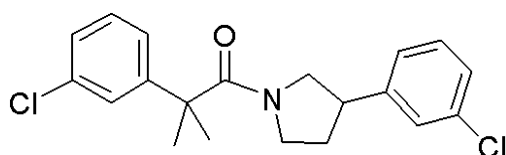
本化合物を実施例1の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS

: (M + H)<sup>+</sup> = 356.7 / 358.7

【0372】

実施例 54

【化103】



【0373】

3-(3-クロロフェニル)-1-[2-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン 20

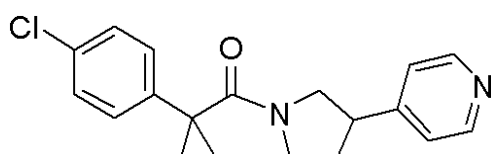
本化合物を実施例1の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS

: (M + H)<sup>+</sup> = 362.1 / 364.1

【0374】

実施例 55

【化104】



【0375】

4-{1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-イル}ピリジン 30

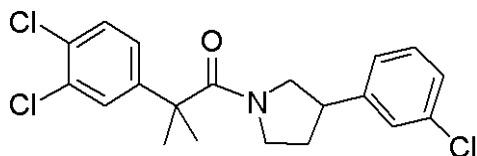
本化合物を実施例1の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS

: (M + H)<sup>+</sup> = 329.6 / 330.6

【0376】

実施例 56

【化105】



【0377】

3-(3,4-ジクロロフェニル)-1-[2-(3-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン 40

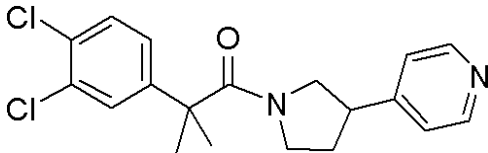
本化合物を実施例1の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS

: (M + H)<sup>+</sup> = 396.1 / 398.1 / 340.1

【0378】

実施例 57

【化 1 0 6】



【 0 3 7 9】

4-{1-[2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-イル}ピ  
リジン

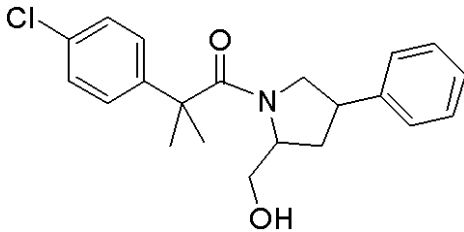
本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。L C M S  
: (M + H)<sup>+</sup> = 364.1 / 366.1

10

【 0 3 8 0】

実施例 58

【化 1 0 7】



【 0 3 8 1】

1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-フェニルピロリジン-2-イル}  
メタノール

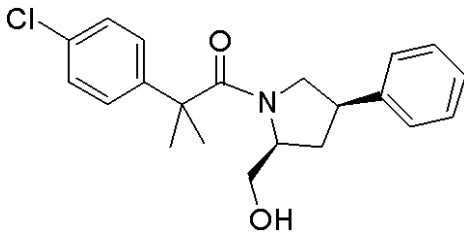
本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。L C M S  
: (M + H)<sup>+</sup> = 358.7 / 360.7

20

【 0 3 8 2】

実施例 59

【化 1 0 8】



【 0 3 8 3】

{(2S,4R)-1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-フェニルピロリ  
ジン-2-イル}メタノール

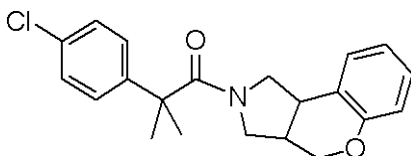
本化合物を実施例 44 と同様の方法を用いて合成し、次いでジアステレオマーをキラル  
カラムを用いた精製により分割して得た。L C M S : (M + H)<sup>+</sup> = 358.7 / 360.7

30

【 0 3 8 4】

実施例 60

【化 1 0 9】



【 0 3 8 5】

2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒド  
ロクロロメノ[3,4-c]ピロール

ステップ 1

2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(ヒドロキシメチル)ピロ

50

リジン-3-イル]フェノール

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 374.7 / 376.7$

【0386】

## ステップ 2

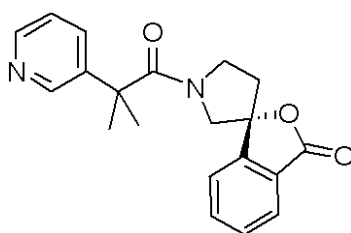
2-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロクロロメノ[3,4-c]ピロール

2-[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル]フェノール(14.5 mg、0.0000388 mol)、トリフェニルホスフィン(20.0 mg、0.0000762 mol)およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート(15.0  $\mu$ L、0.0000762 mol)のテトラヒドロフラン(1.0 mL、0.012 mol)溶液を室温で4時間攪拌した。混合物をメタノール(0.80 mL)で希釈し、分取用-HPLCにて精製して所望の生成物を得た。LCMS :  $(M+H)^+ = 356.7 / 358.7$

【0387】

## 実施例 6 1

【化 1 1 0】



【0388】

(1R)-1'--(2-メチル-2-ピリジン-3-イルプロパノイル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

## ステップ 1

(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸-3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例 29、ステップ 1 および 2 に示した方法に沿って、ステップ 2 の生成物、3H-スピロ-[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン、をアセトニトリル(200 mL)へ溶解し、(1S)-(+)-10-カンファースルホン酸(3.6 g、15.5 mmol)のアセトニトリル(20 mL)溶液を次いで50 にてゆっくり添加する以外は該方法に則って調製した。生成された固形物を濾過し、乾燥して所望の生成物を得た。LCMS :  $190.1 (M+H)^+$ 。

【0389】

## ステップ 2

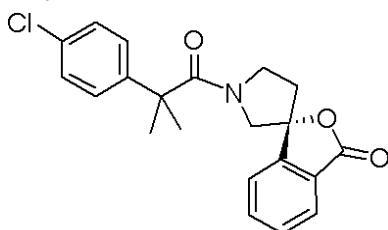
【0390】

標題化合物を上記化合物および2-メチル-2-ピリジン-3-イルプロパン酸を出発物質として実施例 1 に記載した合成法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M+H)^+ = 337.1$

【0391】

## 実施例 6 2

【化 1 1 1】



10

20

30

40

50

## 【0392】

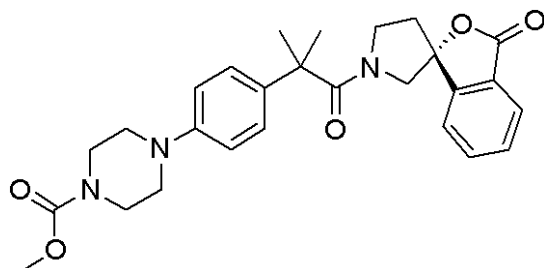
(1R)-1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

標題化合物を実施例61のステップ1および2に記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 370.7/372.7$

## 【0393】

実施例63

## 【化112】



10

## 【0394】

メチル4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

ステップ1

20

2-{4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-メチルプロパン酸

2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパン酸(199mg、0.00100mol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(224mg、0.00120mol)、ナトリウムtert-ブトキシド(231mg、0.00240mol)、酢酸パラジウム(6.74mg、0.0000300mol)、および2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル(8.95mg、0.0000300mol)の1,4-ジオキサン(5.00mL、0.0641mol)中の混合物を110℃に加熱し、16時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を氷-水中へ注ぎ、pHをpH~3へと調整した。生成物を酢酸エチルで抽出し(3x5mL)、有機相を集めて、これを塩水(brine)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過、吸引下で濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィーにて精製して所望の生成物を得た。

30

## 【0395】

ステップ2

tert-ブチル4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

4-メチルモルホリン(5.0E2μL、0.0046mol)を、2-{4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-メチルプロパン酸(400mg、0.001mol)、[(1R,4S)-7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-1-イル]メタンスルホン酸-(1R)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン(1:1)(720mg、0.0017mol)、ベンズトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(610mg、0.0014mol)の塩化メチレン(4.0mL、0.062mol)中の混合物へ添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで分取用LCMSにて精製して所望の生成物を得た。LCMS:  $(M+H)^+ = 520.3$

40

## 【0396】

ステップ3

(1R)-1'-[2-メチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

50



4.0 M HCl のジオキサン溶液 (4.0 M) を *tert*-ブチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1*R*)-3-オキソ-1'*H*,3*H*-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (320 mg、0.00062 mol) へ添加した。反応混合物を室温で30分攪拌した後、揮発物を吸引により除去して得た粗生成物を、さらに精製せずに以下のステップに用いた。

【0397】

ステップ4

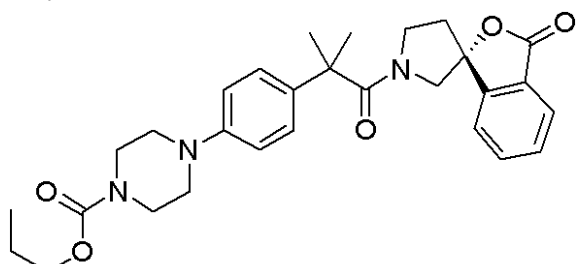
メチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1*R*)-3-オキソ-1'*H*,3*H*-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

メチルクロロホルメート (8.3  $\mu$ L、0.00011 mol) を (1*R*)-1'-[2-メチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェニル)プロパノイル]-3*H*-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン (18 mg、0.000043 mol) と 4-メチルモルホリン (19  $\mu$ L、0.00017 mol) のアセトニトリル (1.0 mL、0.019 mol) 中の混合物へ添加し、得られた溶液を室温にて30分間攪拌した。粗生成物を分取用-LCMSで精製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 478.2

【0398】

実施例64

【化113】



【0399】

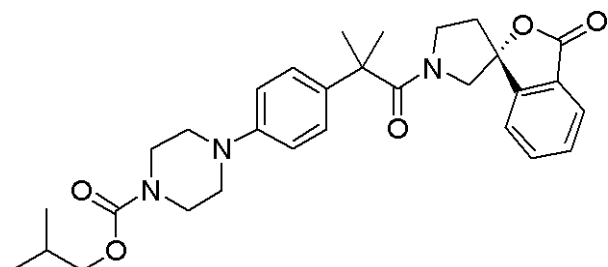
プロピル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1*R*)-3-オキソ-1'*H*,3*H*-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

本化合物を実施例63の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 506.3

【0400】

実施例65

【化114】



【0401】

イソブチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1*R*)-3-オキソ-1'*H*,3*H*-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

本化合物を実施例63の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 520.3

【0402】

実施例66

10

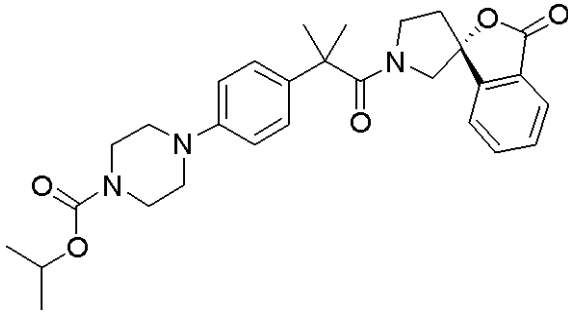
20

30

40

50

## 【化 1 1 5】



## 【 0 4 0 3】

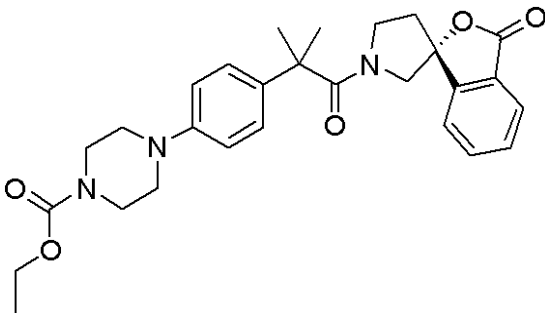
イソプロピル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1 $\underline{R}$ )-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=506.3

## 【 0 4 0 4】

実施例 6 7

## 【化 1 1 6】



## 【 0 4 0 5】

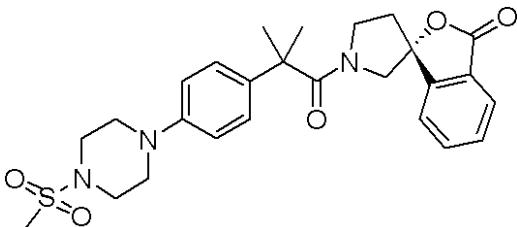
エチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1 $\underline{R}$ )-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=492.3

## 【 0 4 0 6】

実施例 6 8

## 【化 1 1 7】



## 【 0 4 0 7】

(1 $\underline{R}$ )-1'-((2-メチル-2-{4-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}プロパノイル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=498.2

## 【 0 4 0 8】

実施例 6 9

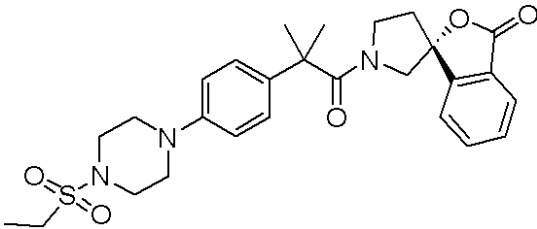
10

20

30

40

## 【化 1 1 8】



## 【0 4 0 9】

(1 R)-1'-[2-{4-[4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

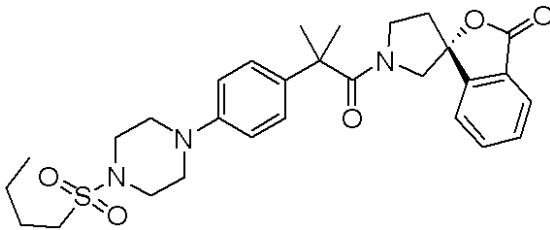
10

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 512.2$

## 【0 4 1 0】

実施例 7 0

## 【化 1 1 9】



20

## 【0 4 1 1】

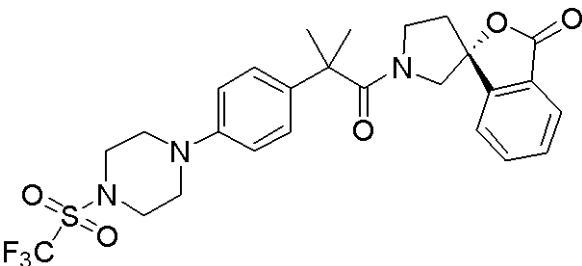
(1 R)-1'-[2-{4-[4-(ブチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 540.3$

## 【0 4 1 2】

実施例 7 1

## 【化 1 2 0】



30

## 【0 4 1 3】

(1 R)-1'-[2-メチル-2-(4-{4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)プロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

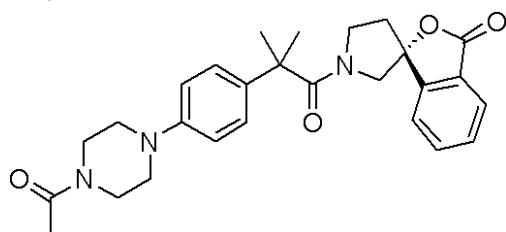
40

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 552.2$

## 【0 4 1 4】

実施例 7 2

## 【化 1 2 1】



## 【0 4 1 5】

(1 R)-1'-{2-[4-(4-アゼチルピペラジン-1-イル)フェニル]-2-メチルプロパノイル}-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

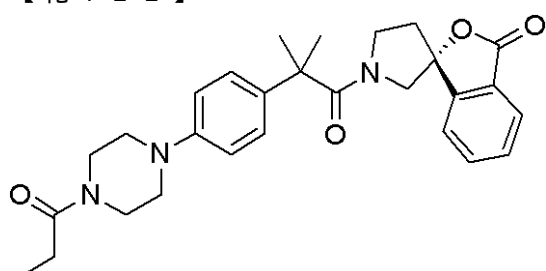
10

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 462.2$

## 【0 4 1 6】

実施例 7 3

## 【化 1 2 2】



20

## 【0 4 1 7】

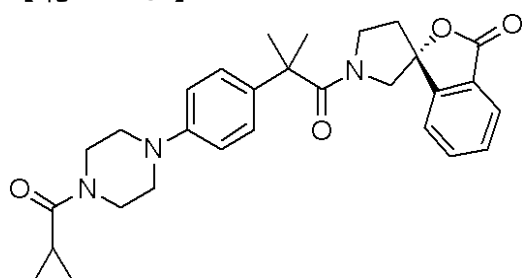
(1 R)-1'-{2-メチル-2-[4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)フェニル]プロパノイル}-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 476.3$

## 【0 4 1 8】

実施例 7 4

## 【化 1 2 3】



30

## 【0 4 1 9】

(1 R)-1'-{2-[4-[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル]-2-メチルプロパノイル}-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

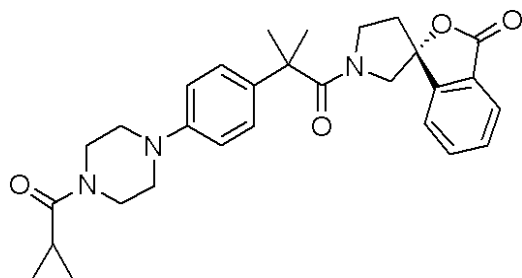
40

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 488.3$

## 【0 4 2 0】

実施例 7 5

## 【化 1 2 4】



## 【 0 4 2 1】

10

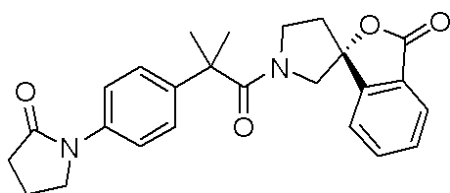
(1 R)-1'-{2-[4-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)フェニル]-2-メチルプロパノイル}-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例 6 3 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 490.3$

## 【 0 4 2 2】

実施例 7 6

## 【化 1 2 5】



20

## 【 0 4 2 3】

(1 R)-1'-{2-メチル-2-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]プロパノイル}-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

ステップ 1

(1 R)-1'-[2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例 6 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 415.1$

30

## 【 0 4 2 4】

ステップ 2

(1 R)-1'-{2-メチル-2-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)フェニル]プロパノイル}-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

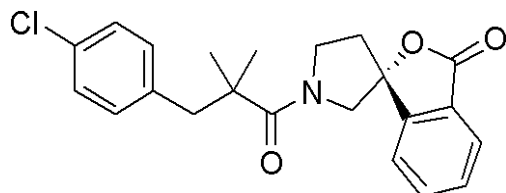
(1 R)-1'-[2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン (600.0 mg、0.001448 mol)、ヨウ化銅(I) (28 mg、0.00014 mol)、炭酸カリウム (0.500 g、0.00362 mol)、2-ピロリジノン (167  $\mu$ L、0.00217 mol) および (1 S, 2 S)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (47  $\mu$ L、0.00029 mol) の無水ジグリム (7.0 mL、0.049 mol) 中の混合物を攪拌しながら 180  $^{\circ}$ C に加熱して 1 時間加熱した。反応混合物は濾過し、ろ液を分取用 HPLC にて精製して生成物を無色固形物として得た (581.6 mg、96% 収率)。(M+H)=419.2

40

## 【 0 4 2 5】

実施例 7 7

## 【化 1 2 6】



50

## 【0426】

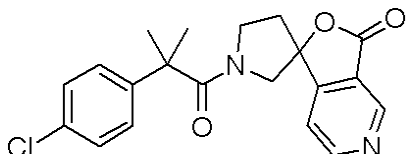
(1R)-1'-[3-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を実施例61の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 384.6 / 386.6$

## 【0427】

実施例78

## 【化127】



10

## 【0428】

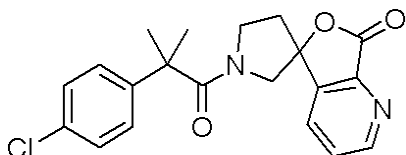
1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

本化合物を2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパン酸および実施例43のステップ1-2に記載の合成方法と同様の方法にて調製した3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-3-オンを出発物質として用い、実施例1の合成と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 371.6 / 373.6$

## 【0429】

実施例79

## 【化128】



20

## 【0430】

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-7H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-5,3'-ピロリジン]-7-オン

ステップ1 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-ol

30

本化合物を実施例1の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 268.5$

## 【0431】

ステップ2 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-オン

1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]ピロリジン-3-ノール(2.72 g、0.0102 mol)のアセトン(50 mL、0.7 mol)溶液へ、0 の8.00 Mのジョーンズ酸化剤水溶液(2.54 mL)を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をセライトで濾過し、ろ液を吸引下で濃縮した。得られた残存物をAcOEtへ溶解し、水および塩水(brine)にて洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、吸引下で濃縮した。粗生成物をコンビフラッシュを用い、40%AcOEtのヘキサン類溶液にて溶離した。LCMS:  $(M+H)^+ = 266.5$

40

## 【0432】

ステップ3

1'-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノイル]-7H-スピロ[フロ[3,4-b]ピリジン-5,3'-ピロリジン]-7-オン

ピペリジン、2,2,6,6-テトラメチル-(1.42 mL、0.00840 mol)のテトラヒドロフラン(30 mL、0.4 mol)溶液、-75 へ2.5 MのN-ブチルリチウムのヘキサン(4.5 mL)溶液を添加した。15分攪拌した後、2-ピリジincarボン酸(0.345 g、0.00280 mol)のTHF中の懸濁液を添加した。攪拌を-75 にて10分間続け、次いで0 にて30分間行った。1-[2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロ

50

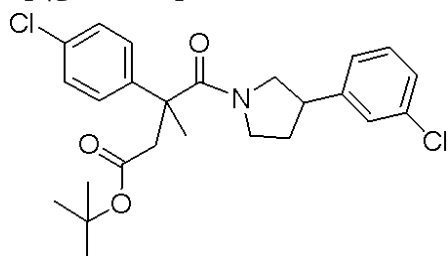
パノイル]ピロリジン-3-オン(620mg、0.0023mol)のTHF(2mL)溶液を上記混合物へ添加し、攪拌を0で3時間続けた。反応混合物をpH~1へと濃HCl水溶液にて酸性化し、室温で一晩攪拌した。溶液をpH~7へとNaHCO<sub>3</sub>を用いて中性化し、次いでAcOEtにて抽出した。有機相を合わせ、塩水(brine)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、吸引下で濃縮した。得られた粗生成物をコンピフラッシュにてEtOAc/ヘキサン類で溶離して精製し、エナンチオマーをキラルHPLCカラムで分割した。

LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=371.6

【0433】

実施例80

【化129】



【0434】

tert-ブチル 3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-4-オキソブタノエート

ステップ1

メチル 2-(4-クロロフェニル)プロパノエート

メチル(4-クロロフェニル)アセテート(5.00g、0.0271mol)のテトラヒドロフラン(30mL、0.4mol)溶液、-78へ、1.00Mのナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン(35.2mL)溶液を滴下した。混合物を-78

にて1時間攪拌し、次いでヨウ化メチル(2.53mL、0.0406mol)を添加した。-78にて2時間攪拌した後、反応を飽和アンモニウムクロライドを添加してクエンチした。生成物をAcOEtにて抽出し、集めた有機相を水、塩水(brine)で洗浄、MgSO<sub>4</sub>で乾燥、および吸引下で濃縮して目的物を得た。

【0435】

ステップ2

4-tert-ブチル 1-メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-メチルコハク酸

-78のメチル 2-(4-クロロフェニル)プロパノエート(1.00g、0.00503mol)のテトラヒドロフラン(7.0mL、0.086mol)溶液へ1.0Mのリチウムヘキサメチルジシラジドのヘキサン(6.0mL)溶液を添加した。-78で30分間攪拌した後、1,1-ジメチルエチルプロモアセテート(0.892mL、0.00604mol)を添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を放置して徐々に室温まで昇温させ、室温で2時間攪拌した。反応物を1NのHClでクエンチし、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を水(x2)、塩水(brine)で洗浄;Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、および吸引下で濃縮した。得られた残存物をコンピフラッシュにてEtOAc/ヘキサン類により溶離して精製して0.73gの目的生成物を得た。<sup>1</sup>H NMRにより目的生成物の生成を確認した。

【0436】

ステップ3

4-tert-ブトキシ-2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-4-オキソブタン酸

4-tert-ブチル 1-メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-メチルコハク酸(0.730g、0.00233mol)、水酸化リチウム一水和物(0.643g)、テトラヒドロフラン(7.0mL、0.086mol)、および水(2.0mL、0.11mol)の混合物を40にて16時間攪拌した。揮発物を吸引下で除去して673mgの所望の生成物を得、続くステップへさらに精製することなく用いた。

【0437】

10

20

30

40

50

## ステップ 4

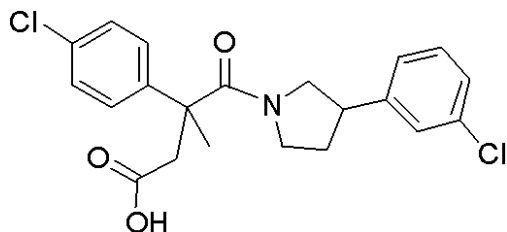
tert-ブチル 3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-4-オキソブタノエート

本化合物を実施例 1 の合成のために記載した方法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $m/z$  406.0 ( $M-t-Bu$ )<sup>+</sup>。484.0 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>。

【0438】

## 実施例 8 1

【化 130】



10

【0439】

## 3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-4-オキソブタン酸

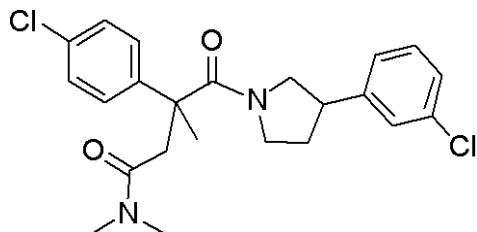
tert-ブチル 3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-4-オキソブタノエート (0.100 g、0.000216 mol、実施例 66 のごとく調製) のトリフルオロ酢酸 (1.0 mL、0.013 mol) 溶液および塩化メチレン (10 mL、0.2 mol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。揮発物を吸引下で除き、70 mg の目的生成物を得た。LCMS : ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 407.1

20

【0440】

## 実施例 8 2

【化 131】



30

【0441】

## 3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-N,N,3-トリメチル-4-オキソブタンアミド

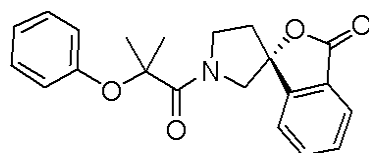
3-(4-クロロフェニル)-4-[3-(3-クロロフェニル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-4-オキソブタン酸 (18.7 mg、0.0000460 mol、実施例 67 のごとく調製)、2.0 M のジメチルアミンのテトラヒドロフラン (28  $\mu$ L) 溶液、ベンズトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (21.4 mg、0.0000483 mol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (12.0  $\mu$ L、0.0000690 mol) のテトラヒドロフラン (250  $\mu$ L、0.0031 mol) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。粗反応混合物を分取用 HPLC で精製して 5 mg の所望の生成物を得た。LCMS :  $m/z$  433.0 ; 435.0

40

【0442】

## 実施例 8 3

【化 132】



【0443】

50



(1 R)-1'-[2-(2-メチル-2-フェニルオキシプロパノイル)-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]]-3-オン

ステップ 1

エチル 2-メチル-2-フェノキシプロパノエート

フェノールを無水アセトンに溶解し、炭酸カリウムで処理した。室温で 30 分攪拌した後、反応物を 36 時間還流した。反応混合物を水へ注ぎ、DCM で抽出した。合わせた有機層を  $MgSO_4$  で乾燥し、濾過、吸引下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーを用い EtOAc/ヘキサン類にて溶離して目的生成物を得た。 $^1H NMR$  にて該化合物が生成したことを確認した。

【0444】

ステップ 2

2-メチル-2-フェノキシプロパン酸

上記のエチルエステルの THF/MeOH 溶液を  $H_2O$  に溶解した LiOH にて処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発物を除去し、残った水溶液を 1N HCl にて pH 2 へと酸性化した。次いで EtOAc で抽出し、有機相を  $MgSO_4$  上で乾燥し、濾過および濃縮して所望の酸を黄色固体として得た (665 mg)。生成物は  $^1H NMR$  で確認した。

【0445】

ステップ 3

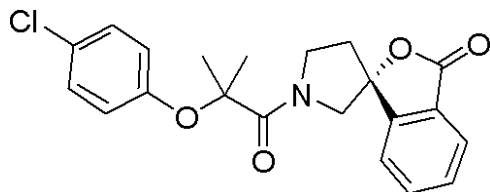
(1 R)-1'-[2-(2-メチル-2-フェニルオキシプロパノイル)-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]]-3-オン

標題化合物を実施例 61、ステップ 1 および 2 と同様の合成方法で得た。LCMS:  $(M+H)^+ = 352.2$

【0446】

実施例 84

【化 133】



30

【0447】

(1 R)-1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

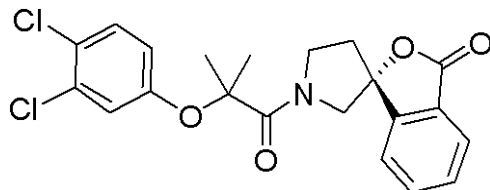
標題化合物を実施例 83、ステップ 1 - 3 に記載の方法と同様の方法にて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 386.6 / 388.6$

【0448】

実施例 85

【化 134】



40

【0449】

(1 R)-1'-[2-(3,4-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

標題化合物を実施例 83、ステップ 1 - 3 に記載の方法と同様の方法にて調製した。

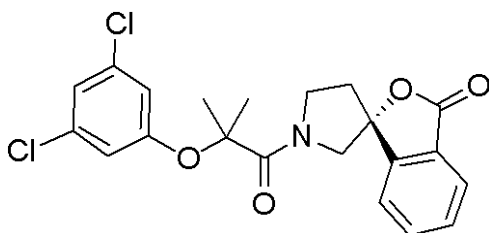
LCMS:  $(M+H)^+ = 421.1 / 423.1$

【0450】

50

## 実施例 8 6

## 【化 1 3 5】



## 【0 4 5 1】

(1 R)-1'-[2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン 10

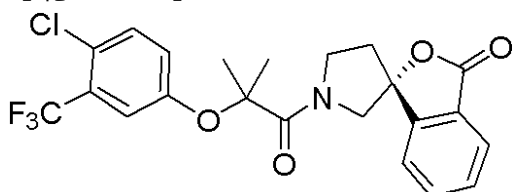
標題化合物を実施例 8 3、ステップ 1 - 3 に記載の方法と同様の方法にて調製した。。

LCMS: (M + H)<sup>+</sup> = 421.1 / 423.1

## 【0 4 5 2】

## 実施例 8 7

## 【化 1 3 6】



20

## 【0 4 5 3】

(1 R)-1'-{2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-メチルプロパノイル}-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

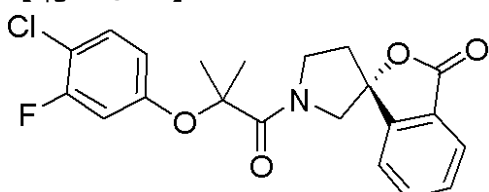
標題化合物を実施例 8 3、ステップ 1 - 3 に記載の方法と同様の方法にて調製した。。

LCMS: (M + H)<sup>+</sup> = 454.6 / 456.6

## 【0 4 5 4】

## 実施例 8 8

## 【化 1 3 7】



30

## 【0 4 5 5】

(1 R)-1'-[2-(4-クロロ-3-フルオロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

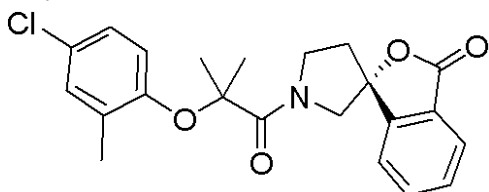
標題化合物を実施例 8 3、ステップ 1 - 3 に記載の方法と同様の方法にて調製した。。

LCMS: (M + H)<sup>+</sup> = 404.6 / 406.6

## 【0 4 5 6】

## 実施例 8 9

## 【化 1 3 8】



40

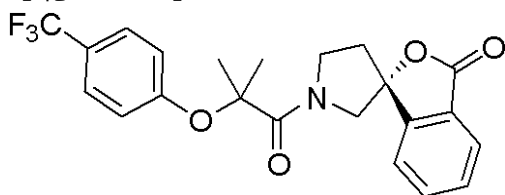
## 【0 4 5 7】

(1 R)-1'-[2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3 H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン 50

標題化合物を実施例 83、ステップ 1 - 3 に記載の方法と同様の方法にて調製した。  
 LCMS :  $(M + H)^+ = 400.6 / 402.6$

# 実施例 90

【化 139】



10

【0458】

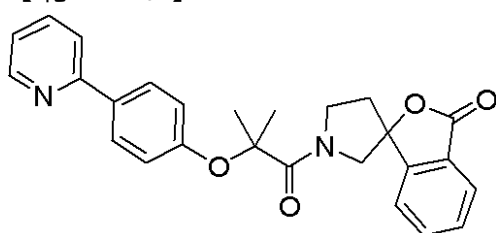
(1R)-1'-{2-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

標題化合物を実施例 83、ステップ 1 - 3 に記載の方法と同様の方法にて調製した。  
 LCMS :  $(M + H)^+ = 420.1$

【0459】

# 実施例 91

【化 140】



20

【0460】

1'-[2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

標題化合物を実施例 29 のステップ 1 - 2 のごとく調製された 3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オンハイドrokロライド、および実施例 83 の合成ステップ 1 - 2 と同様の方法にて調製された 2-メチル-2-(4-ピリジン-2-イルフェノキシ)プロパン酸を出発物質として、実施例 1 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。

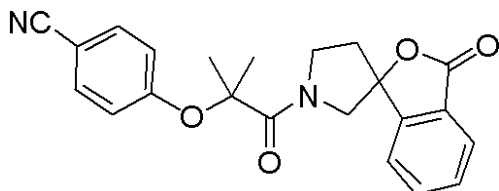
30

LCMS :  $(M + H)^+ = 429.2$

【0461】

# 実施例 92

【化 141】



40

【0462】

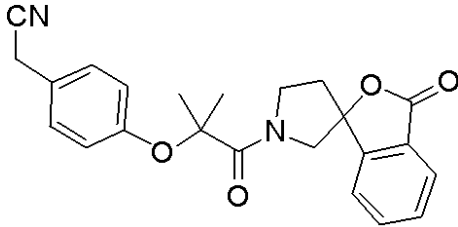
4-[1,1-ジメチル-2-オキソ-2-(3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル)エトキシ]ベンゾニトリル

標題化合物を実施例 91 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS :  $(M + H)^+ = 377.1$

【0463】

# 実施例 93

【化 1 4 2】



【 0 4 6 4】

{ 4 - [ 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 - ( 3 - オキソ - 1 ' H , 3 H - スピロ [ 2 - ベンゾフラン - 1 , 3 ' - ピロリジン ] - 1 ' - イル ) エトキシ ] フェニル } アセトニトリル

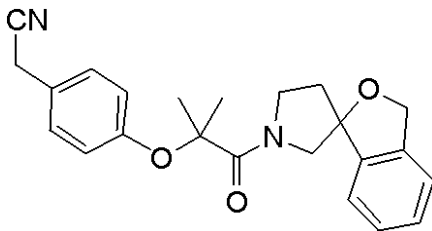
10

標題化合物を実施例 9 1 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 3 9 0 . 1

【 0 4 6 5】

実施例 9 4

【化 1 4 3】



20

【 0 4 6 6】

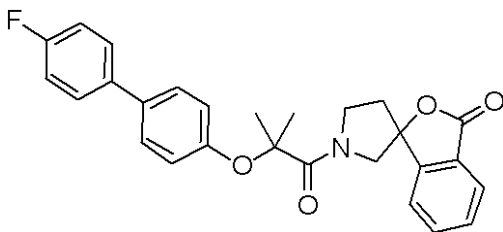
{ 4 - [ 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 - ( 1 ' H , 3 H - スピロ [ 2 - ベンゾフラン - 1 , 3 ' - ピロリジン ] - 1 ' - イル ) エトキシ ] フェニル } アセトニトリル

標題化合物を実施例 9 1 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 3 7 7 . 2

【 0 4 6 7】

実施例 9 5

【化 1 4 4】



30

【 0 4 6 8】

1 ' - { 2 - [ ( 4 ' - フルオロビフェニル - 4 - イル ) オキシ ] - 2 - メチルプロパノイル } - 3 H - スピロ [ 2 - ベンゾフラン - 1 , 3 ' - ピロリジン ] - 3 - オン

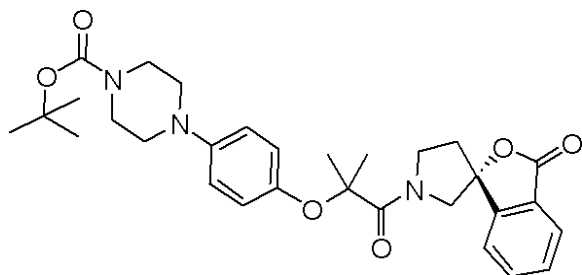
標題化合物を実施例 9 1 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 4 6 . 2

40

【 0 4 6 9】

実施例 9 6

## 【化 1 4 5】



## 【0 4 7 0】

10

tert-ブチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エトキシ}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

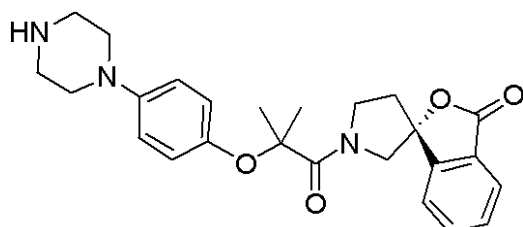
標題化合物を実施例 49 のステップ 1 と同様のハートウィッグ (Hartwig) カップリング法にて、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレートおよび(1S)-1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン (実施例 84 で調製) を出発物質として調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 536.4

## 【0 4 7 1】

実施例 97

20

## 【化 1 4 6】



## 【0 4 7 2】

(1R)-1'-[2-メチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェノキシ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オンハイドロクロライド

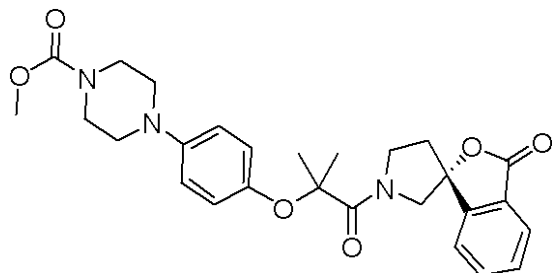
30

標題化合物を実施例 49、ステップ 3 に記載された合成法と同様の方法にて、tert-ブチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エトキシ}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (実施例 96 の方法で調製) を出発物質として調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 436.2

## 【0 4 7 3】

実施例 98

## 【化 1 4 7】



40

## 【0 4 7 4】

メチル 4-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エトキシ}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

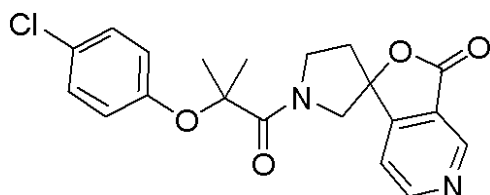
50

標題化合物を実施例 49、ステップ 4 に記載された合成法と同様の方法にて、(1R)-1'-[2-メチル-2-(4-ピペラジン-1-イルフェノキシ)プロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オンハイドロクロライド(実施例 97 の方法で調製)を出発物質として調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=494.2

【0475】

実施例 99

【化148】



10

【0476】

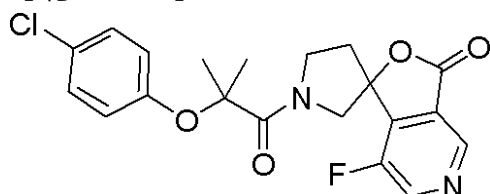
1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

標題化合物を実施例 91 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=387.5/389.5

【0477】

実施例 100

【化149】



20

【0478】

1'-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-7-フルオロ-3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

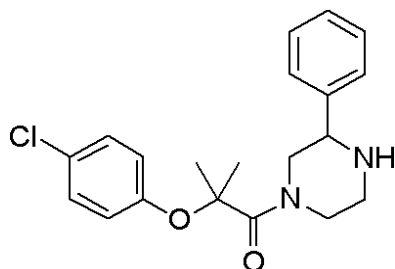
標題化合物を実施例 91 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=405.7/407.7

30

【0479】

実施例 101

【化150】



40

【0480】

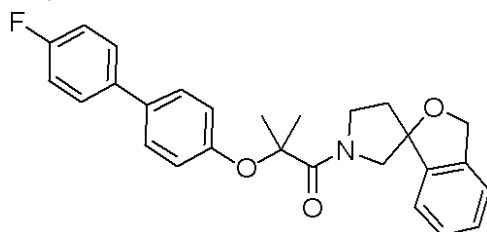
1-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパノイル]-3-フェニルピペラジン

標題化合物を実施例 83 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M+H)<sup>+</sup>=359.7/361.7

【0481】

実施例 102

【化 1 5 1】



【 0 4 8 2】

1'-{2-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)オキシ]-2-メチルプロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]

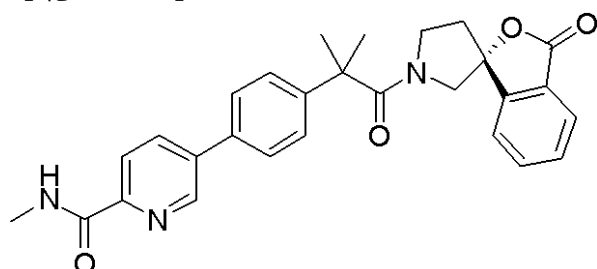
10

標題化合物を実施例 9 1 に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: (M + H)<sup>+</sup> = 432.2

【 0 4 8 3】

実施例 1 0 3

【化 1 5 2】



20

【 0 4 8 4】

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

ステップ 1

(1R)-1'-{2-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

30

(1R)-1'-[2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノイル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン(1.000g、0.002414mol)(実施例 6 2 の合成法として記載した方法にて調製)と、4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-[2,2']ビ[[1,3,2]ジオキサボロラニル](688mg、0.00266mol)、カリウムアセテート(718mg、0.00724mol)および[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)の混合物のジクロロメタン(1:1)(99.6mg、0.000121mol)の無水1,4-ジオキサン(10.0mL、0.128mol)溶液との複合体を攪拌しながら120℃にマイクロウェーブで1時間加熱した。反応混合物をセライトパッドにて濾過し、吸引下で濃縮して粗生成物を固体として得た(1.387g、純度80%、収率100%)。LCMS: (M + H)<sup>+</sup> = 462.2

40

【 0 4 8 5】

ステップ 2

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

(1R)-1'-{2-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]プロパノイル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン(750.0mg、0.001300mol)、5-ブromo-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(559mg、0.00260mol)、[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)とジクロロメタンの複合体(1:1)(64mg、0

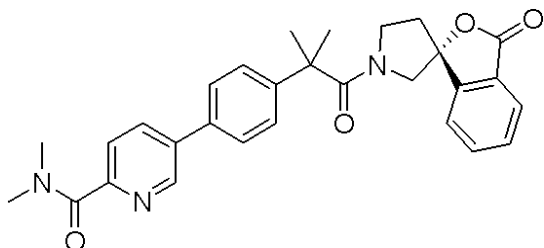
50

.000078 mol)および炭酸カリウム(539 mg、0.00390 mol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL、0.039 mol)溶液および1,4-ジオキサン(3.5 mL、0.045 mol)の混合物を攪拌しながら150 (オイルバス)に15時間加熱した。反応混合物を濾過し、分取用HPLCにて精製して生成物を固形物として得た(237.9 mg、2つのステップの収率39%)。LCMS:  $(M+H)^+ = 470.2$

【0486】

実施例104

【化153】



10

【0487】

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}フェニル)-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

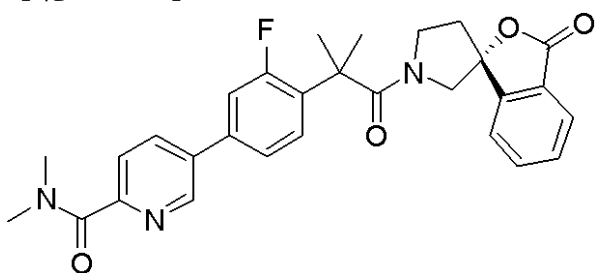
本化合物を実施例103に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 484.2$

20

【0488】

実施例105

【化154】



30

【0489】

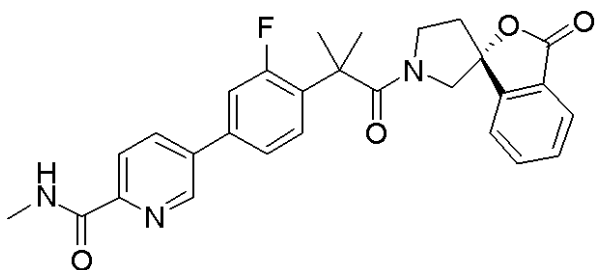
5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

本化合物を実施例103に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS:  $(M+H)^+ = 402.2$

【0490】

実施例106

【化155】



40

【0491】

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N-メチルピリ

50



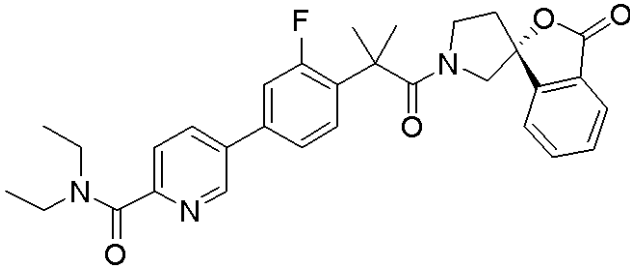
## ジン-2-カルボキサミド

本化合物を実施例103に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 488.3

【0492】

実施例107

【化156】



10

【0493】

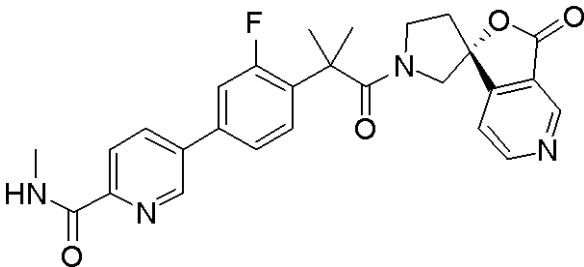
5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミド

本化合物を実施例103に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 530.1

【0494】

実施例108

【化157】



30

【0495】

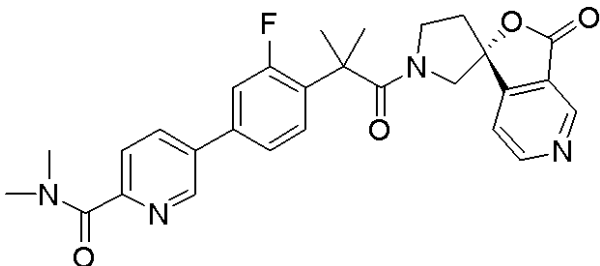
5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

本化合物を実施例103に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 489.1

【0496】

実施例109

【化158】



40

【0497】

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミド

本化合物を実施例103に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: ( $M + H$ )<sup>+</sup> = 500.1

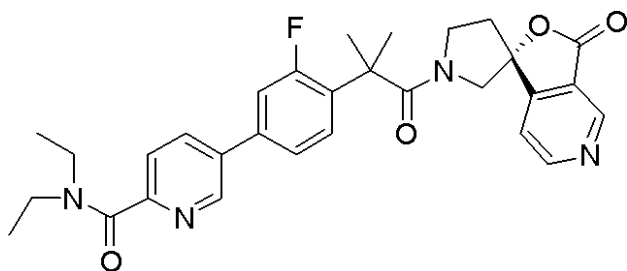
50

$M + H)^+ = 503.2$

【0498】

実施例 110

【化159】



10

【0499】

5-(4-{1,1-ジメチル-2-オキソ-2-[(1R)-3-オキソ-1'H,3H-スピロ[フロ[3,4-c]ピリジン-1,3'-ピロリジン]-1'-イル]エチル}-3-フルオロフェニル)-N,N-ジエチルピリジン-2-カルボキサミド

本化合物を実施例103に記載された合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: ( $M + H)^+ = 531.1$

【0500】

実施例 A

#### 11 HSD1の酵素アッセイ

20

すべてのインビトロ アッセイは11 HSD1 活性のソースとして清澄化した可溶化液を用いて行った。エピトープタグ付加した形態の全長ヒト 11 HSD1を発現するHEK-293 一過性トランスフェクタントを遠心分離により収集した。およそ  $2 \times 10^7$  細胞を40 mLの溶解バッファー (25 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.1 M NaCl、1 mM  $MgCl_2$  および250 mM スクロース) に再懸濁し、微量流動化剤(microfluidizer)中に溶解した。可溶化液を遠心分離により清澄化し、上清をアリコートとし、凍結した。

【0501】

被験化合物による11 HSD1の阻害をインビトロでシンチレーション近接アッセイ (SPA) により評価した。乾燥被験化合物をDMSO中に5 mMとなるように溶解した。これらをDMSOに希釈し、SPA アッセイに好適な濃度とした。0.8  $\mu$ Lの化合物の2-倍段階希釈をDMSO中に384 ウェルプレート上にドットとし、3 logの化合物濃度が包含されるようにした。20  $\mu$ Lの清澄化した可溶化液を各ウェルに添加した。反応をアッセイバッファー (25 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.1 M NaCl、1 mM  $MgCl_2$ ) 中に終濃度400  $\mu$ M NADPH、25 nM  $^3H$ -コルチゾンおよび0.007% Triton X-100となるように20  $\mu$ Lの基質-補因子混合物を添加することにより開始した。プレートを37 °Cで1時間インキュベートした。反応を10  $\mu$ M カルベノキソロンおよびコルチゾール-特異的モノクローナル抗体とともにブレインキュベートした40  $\mu$ Lの抗-マウス被覆SPA ピーズの添加によりクエンチした。クエンチしたプレートをTopcount シンチレーションカウンターでの読みの前に最小30 分間室温でインキュベートした。可溶化液を含まない対照、阻害された可溶化液を含む対照、およびmAbを含まない対照もルーチン的に行った。かかる条件下で非阻害反応において11 HSD1によりおよそ 30% の入力コルチゾンが減少した。

30

40

【0502】

このアッセイにしたがって $IC_{50}$  値が約 20  $\mu$ M未満であった被験化合物を活性であるとみなした。

【0503】

実施例 B

#### HSD 活性についての細胞に基づくアッセイ

末梢血単核細胞(PBMC)を正常ヒトボランティアからFicオールI 密度遠心分離により単離した。細胞を96 ウェルプレート中の200  $\mu$ LのAIM V (Gibco-BRL) 培地に $4 \times 10^5$  細胞/ウェルにて播種した。細胞を50 ng/ml 組換え ヒト IL-4 (R&D Systems)により一晚刺激

50

した。翌朝、200 nM コルチゾン (Sigma) を様々な濃度の化合物の存在下または非存在下で添加した。細胞を48 時間インキュベートし、次いで上清を回収した。コルチゾンからコルチゾールへの変換は市販の ELISA (Assay Design) により測定した。

【0504】

このアッセイにしたがって  $IC_{50}$  値が約 20  $\mu$ M 未満である被験化合物を活性であるとみなした。

【0505】

実施例 C

MR アンタゴニズムを評価するための細胞アッセイ

MR アンタゴニズムについてのアッセイは実質的に以前の記載に従って行うことができる (Jausons-Loffreda et al. J Bio-lumin and Chemilumin, 1994, 9: 217-221)。簡単に説明すると、HEK293/MSR 細胞 (Invitrogen Corp.) を以下の3つのプラスミドで共-トランスフェクトした: 1) GAL4 DNA 結合ドメインと鉱質コルチコイド受容体リガンド結合ドメインとの融合タンパク質を発現するように設計されたプラスミド、2) ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子の上流に位置する GAL4 上流活性化配列を含むプラスミド (pFR-LUC, Stratagene, Inc.) および 3) チミジンキナーゼプロモーター (Promega) の下流にクローニングされた ウミシイタケ ルシフェラーゼ レポーター遺伝子を含むプラスミド。トランスフェクションは FuGENE6 試薬 (Roche) を用いて行った。トランスフェクションされた細胞は典型的にはトランスフェクションの24時間後には、次のアッセイに用いる準備ができていた。

【0506】

化合物がMRをアンタゴナイズする能力を評価するために、被験化合物を1 nM アルドステロンを追加した細胞培養培地 (E-MEM、10% 剥離木炭 FBS、2 mM L-グルタミン) に希釈し、トランスフェクションされた細胞に16-18 時間供給した。細胞を被験化合物とアルドステロンとともにインキュベーションした後、ホタルルシフェラーゼ活性 (アルドステロンによるMR アゴニズムの指標) および ウミシイタケ ルシフェラーゼ活性 (標準化対照) を Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega) を用いて測定した。鉱質コルチコイド受容体のアンタゴニズムは被験化合物がアルドステロン誘導性ホタルルシフェラーゼ活性を減弱する能力をモニターすることによって測定した。

【0507】

$IC_{50}$  が100  $\mu$ M 以下の化合物を活性であるとみなす。

【0508】

本明細書に記載したものに加えて本発明の様々な改変が上記記載から当業者に明らかであろう。かかる改変は、添付の請求項の範囲内に含まれると意図される。すべての特許、特許出願および刊行物を含む本出願において引用した各参考文献はいずれもその全体を引用により本明細書に含める。

10

20

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/22411

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/495; C07D 295/092, 298/185, 409/06.

US CL : 514/ 255, 253; 544/ 376, 391, 398.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/ 255, 253; 544/ 376, 391, 398.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS and EAST

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,439,606 B (DU et. al.) 27 March 1984 (27.03.1984), especially the 3rd and 14th compounds in Table I on column 5.	39-44.
Y	US 5,668,138 B (BAZIARD-MOUYSSET et. al.) 16 September 1997 (16.09.1997), especially Examples 18 and 20 on column 13.	39-44.
A	US 5,614,534 B (BINET et. al.) 25 March 1997 (25.03.1997), especially compound #29 in Table I on column 19.	39-44.
A	US 5,981,754 B (BADONE et. al.) 09 November 1999 (09.11.1999), especially formula VI on column 5, and Example 6 on column 15.	39-44.
A	DT 26 23 567 A1 (SCHONWALD et. al.) 09 December 1976 (09.12.1976), especially page 10, Derivat 27.	39-44.



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

23 September 2005 (23.09.2005)

Date of mailing of the international search report

20 OCT 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US  
Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

James O Wilson

Telephone No. 571-272-1600

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
PCT/US05/22411

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MOELLER, K.D. et. al. Anodic Amide Oxidations in the Presence of Electron-Rich Phenyl Rings: Evidence for an Intramolecular Electron-Transfer Mechanism. J. Org. Chem., 1991, Vol. 56, No. 3, pages 1058-1067, especially page 1061.	39-44.
A	MALLAMS, A.K. et. al. Inhibitors of Farnesyl Protein Transferase. 4-Amido, 4-Carbamoyl, and 4-Carboxamido Derivatives of 1-(8-Chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)piperazine and 1-(3-Bromo-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl)piperazine. J. Med. Chem., 1998, Vol. 41, No. 6, pages 877-893, especially page 878, compounds # 73, 74a and 74b.	39-44.
A	LEONARDI, A. et. al. Synthesis, Pharmacological Evaluation, and Structure-Activity Relationship and Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Novel Derivatives of 2,4-Diamino-6,7-dimethoxyquinazoline $\alpha$ 1-Adrenoceptor Antagonists. J. Med. Chem., 1999, Vol. 42, No. 3, pages 427-437, especially compound 37 on page 429.	39-44.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/22411

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

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-38  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Please See Continuation Sheet
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US05/22411

Continuation of Box II Reason 2:

Claim 1 recites the definition of  $R^3$ - $R^{12}$  in which two of them can form a ring (e.g.,  $R^3$  and  $R^4$ ;  $R^5$  and  $R^6$ ;  $R^7$  and  $R^8$ ;  $R^9$  and  $R^{10}$ ; or  $R^{11}$  and  $R^{12}$  forming a ring). Said definition has indefinite metes and bounds because when a ring of more than 10 members is formed, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Another words, it is unclear if formula I has a spiro-bicycle, spiro-tricycle, or spiro-tetracycle.

Likewise, when two of W-X-Y-Z, or two of W'-X'-Y'-Z' form a ring of more than 10 members, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Thus, the scope of claim 1 is indefinite and unsearchable

Claims 2-37 (ultimately) depend on claim 1, and carry over the indefinite limitation of a cycle having more than 10 members. Therefore, claims 2-37 are also unsearchable.

Claim 38 recites formula VI. However, like claim 1, it also recites the limitation of "two -W'-X'-Y'-Z'...form a 3-20 membered cycloalkyl group, or 3-20 membered heterocycloalkyl group." When a cycle of 10 members is formed, it is unclear if a monocycle or polycycle is intended. Thus, claim 38 is also unsearchable.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード ( 参考 )

A 6 1 P 3/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)  
 A 6 1 P 25/24 (2006.01)  
 A 6 1 P 27/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/08 (2006.01)  
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)  
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4365 (2006.01)  
 C 0 7 D 211/16 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4462 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4465 (2006.01)  
 C 0 7 D 211/18 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)  
 C 0 7 D 241/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 209/62 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/403 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)  
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)  
 C 0 7 D 491/20 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4355 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)  
 C 0 7 D 295/10 (2006.01)  
 C 0 7 D 401/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)  
 C 0 7 D 491/052 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/407 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 P 3/10  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 3/06  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 25/24  
 A 6 1 P 27/06  
 A 6 1 P 9/00  
 A 6 1 P 19/10  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 9/04  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/10 1 0 1  
 A 6 1 P 7/02  
 A 6 1 P 9/08  
 A 6 1 P 3/00  
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 A  
 A 6 1 K 31/4365  
 C 0 7 D 211/16  
 A 6 1 K 31/4462  
 A 6 1 K 31/4465  
 C 0 7 D 211/18  
 A 6 1 K 31/495  
 C 0 7 D 241/04  
 C 0 7 D 209/62  
 A 6 1 K 31/403  
 A 6 1 K 31/40  
 C 0 7 D 491/107  
 C 0 7 D 491/20  
 A 6 1 K 31/4355  
 A 6 1 K 31/55  
 C 0 7 D 295/10 Z  
 C 0 7 D 401/04  
 A 6 1 K 31/4439  
 C 0 7 D 491/052  
 A 6 1 K 31/407  
 A 6 1 K 31/497

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

(74)代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗



- (74)代理人 100138911  
弁理士 櫻井 陽子
- (72)発明者 ウェンキン・ヤオ  
アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、メドーバンク・ロード 7 4 8 番
- (72)発明者 シュ・メイチョン  
アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウェア州ホッケシン、フリッツェ・コート 8 番
- (72)発明者 チャン・コリン  
アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルベニア州ランズデイル、アパートメント・イー 2、サウス・ブ  
ロード・ストリート 6 3 9 番
- (72)発明者 コンスタンティノス・アグリオス  
アメリカ合衆国 1 9 3 4 1 ペンシルベニア州エクストン、サニーヒル・ドライブ 1 3 2 番
- (72)発明者 ブライアン・メトカーフ  
アメリカ合衆国 9 4 5 5 6 カリフォルニア州モラガ、レイクフィールド・プレイス 2 9 7 番
- (72)発明者 チュオ・ジンコン  
アメリカ合衆国 1 9 0 6 1 ペンシルベニア州ブースウィン、フォーウッド・ドライブ 1 7 番

F ターム(参考) 4C031 BA05

4C050 AA04 AA07 BB04 CC07 CC16 CC18 DD07 EE01 EE02 FF01  
GG03 HH01  
4C054 AA02 CC09 DD01 EE01 EE05 FF01 FF06  
4C063 AA01 BB01 CC12 DD03  
4C069 AA09  
4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD13 EE13 FF06 HH28 JJ01  
4C086 AA01 AA03 BC07 BC10 BC17 BC21 BC30 BC31 BC50 CB22  
CB26 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA12 ZA15 ZA33 ZA36  
ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA70 ZA97 ZB11 ZC21 ZC33 ZC35  
ZC41  
4C204 BB01 CB16 DB01 EB01 FB28 GB01