

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成19年3月8日(2007.3.8)

【公表番号】特表2006-517199(P2006-517199A)

【公表日】平成18年7月20日(2006.7.20)

【年通号数】公開・登録公報2006-028

【出願番号】特願2006-500009(P2006-500009)

【国際特許分類】

C 07 C 235/46 (2006.01)
C 07 C 237/42 (2006.01)
C 07 C 255/57 (2006.01)
C 07 C 275/42 (2006.01)
C 07 C 271/28 (2006.01)
C 07 C 237/44 (2006.01)
C 07 C 237/30 (2006.01)
C 07 C 255/58 (2006.01)
C 07 D 213/81 (2006.01)
C 07 D 333/38 (2006.01)
C 07 D 317/62 (2006.01)
C 07 D 317/68 (2006.01)
C 07 D 307/68 (2006.01)
C 07 D 215/08 (2006.01)
C 07 D 409/12 (2006.01)
C 07 D 405/12 (2006.01)
C 07 D 401/12 (2006.01)
C 07 D 413/12 (2006.01)
C 07 D 401/06 (2006.01)
C 07 D 215/54 (2006.01)
C 07 D 405/14 (2006.01)
C 07 D 409/14 (2006.01)
C 07 D 401/14 (2006.01)
C 07 D 405/06 (2006.01)
C 07 D 215/20 (2006.01)
C 07 D 265/36 (2006.01)
C 07 D 217/06 (2006.01)
C 07 D 209/46 (2006.01)
C 07 D 217/24 (2006.01)
C 07 D 223/16 (2006.01)
A 61 K 31/167 (2006.01)
A 61 K 31/277 (2006.01)
A 61 K 31/44 (2006.01)
A 61 K 31/17 (2006.01)
A 61 K 31/27 (2006.01)
A 61 K 31/381 (2006.01)
A 61 K 31/166 (2006.01)
A 61 K 31/36 (2006.01)
A 61 K 31/341 (2006.01)
A 61 K 31/47 (2006.01)
A 61 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)
A 6 1 K 31/538 (2006.01)
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 5/38 (2006.01)
A 6 1 P 5/48 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 C 235/46 C S P

C 0 7 C 237/42

C 0 7 C 255/57

C 0 7 C 275/42

C 0 7 C 271/28

C 0 7 C 237/44

C 0 7 C 237/30

C 0 7 C 255/58

C 0 7 D 213/81

C 0 7 D 333/38

C 0 7 D 317/62

C 0 7 D 317/68

C 0 7 D 307/68

C 0 7 D 215/08

C 0 7 D 409/12

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 413/12

C 0 7 D 401/06

C 0 7 D 215/54

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 409/14

C 0 7 D 401/14

C 0 7 D 405/06

C 0 7 D 215/20

C 0 7 D 265/36

C 0 7 D 217/06

C 0 7 D 209/46

C 0 7 D 217/24

C 0 7 D 223/16 B

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/277

A 6 1 K 31/44

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/166
 A 6 1 K 31/36
 A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/47
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 K 31/4035
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 5/38
 A 6 1 P 5/48
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/04
 A 6 1 P 9/12

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月19日(2007.1.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

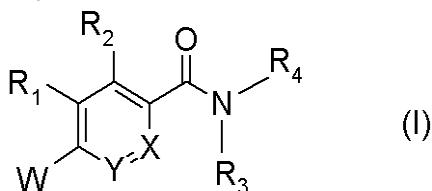
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



〔式中、

R₁ および R₂ は、独立して水素、シアノ、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換されているアミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキルであるか；または

R₁ および R₂ は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている5-から7-員芳香族性またはヘテロ芳香環を形成し；

R₃ は、所望により置換されている低級アルキルであるか；または

R₃ および R₂ は、R₃ が結合しているアミド基および R₂ と該アミドが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている5-から7-員炭素環式またはヘテロ環式環を形成し；

R₄ は、所望により置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであるか；または

R₄ および R₃ は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されているかまたは酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される他のヘテロ原子を含んで

いてよい 5 - から 8 - 員環を形成するか；または

R_4 および R_3 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されているか、または酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される他のヘテロ原子を含んでいてよい 8 - から 12 - 員縮合二環式環を形成し；

W は、 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 $-NR_5R_8$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ または $-OC(O)NR_6R_7$ であり、ここで、

R_5 および R_7 は、独立して水素、所望により置換されているアルキルまたはアラルキルであるか；または

R_5 および R_1 は、所望により置換されているアルキレンであり、それは R_5 が結合している窒素原子および W と R_1 が結合している炭素原子と一緒にになって、5 - または 6 - 員環を形成し；

R_6 は、所望により置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_8 は、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_9 は、水素、所望により置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロ - アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルカノイル、アロイルまたはヘテロアロイルであるか；または

W は、アリールまたはヘテロアリールであるか；または

W は、水素である。ただし、 R_1 が $-NR_5Z$ であり、ここで、 Z は $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ または $-R_8$ であるか；または

W および R_1 は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 $-NR_5Z$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ または $-OC(O)NR_6R_7$ で置換されている 6 - 員芳香族性またはヘテロ芳香環を形成し；

X および Y は、独立して CH または窒素であるか；または

$-X = Y -$ は、 $-CH_2-$ 、酸素、硫黄または $-NR_{10}-$ であり、ここで、 R_{10} は、水素または低級アルキルである。】

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R_1 および R_2 が、独立して水素、ハロ、所望により置換されているアミノ、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

R_1 および R_2 が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている 6 - 員芳香環を形成し；

R_3 が、低級アルキルであるか；または

R_3 および R_2 が、 R_3 が結合しているアミド基および R_2 と該アミドが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている 5 - から 7 - 員炭素環式またはヘテロ環式環を形成し；

R_4 が、所望により置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであるか；または

R_4 および R_3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、完全に飽和されている所望により置換されている 6 - 員環を形成するか；または

R_4 および R_3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されているまたは酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される他のヘテロ原子を含んでいてよい完全に飽和されている 10 - 員縮合二環式環を形成し；

W が、 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 NR_5R_8 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ または $-OC(O)NR_6R_7$ であり、ここで、

R_5 および R_7 が、独立して水素または低級アルキルであるか；または
 R_5 および R_1 が、所望により置換されているアルキレンであり、それは R_5 が結合している窒素原子および W と R_1 が結合している炭素原子と一緒にになって 5 - 員環を形成し；
 R_6 が、所望により置換されているアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_8 が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_9 が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであるか；または

W が、アリールまたはヘテロアリールであるか；または

W が、水素である。ただし、 R_1 が $-NR_5Z$ であり、ここで、 Z は $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ または $-R_8$ であるか；または

W および R_1 が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 NR_5Z 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ または $-OC(O)NR_6R_7$ 置換されている 6 - 員芳香環を形成し；

X および Y が、独立して CH または窒素であるか；または

$-X = Y -$ が、 $-CH_2-$ 、酸素、硫黄または $-NR_{10}-$ であり、ここで、 R_{10} が、水素または低級アルキルである。

請求項 1 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R_1 および R_2 が、独立して水素、ハロ、所望により置換されているアミノ、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

R_1 および R_2 が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている 6 - 員芳香環を形成し；

R_3 が、メチルまたはエチルであるか；または

R_3 および R_2 が、 R_3 が結合しているアミド基および R_2 と該アミドが結合している炭素原子と一緒にになって 5 - から 7 - 員炭素環式環を形成し；

R_4 が、 $-(CH_{11})_nR_{12}$ であり、ここで、

n は 0 または 1 から 3 の整数であり；

R_{11} が、水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルであり；

R_{12} が、アリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルであるか；または

R_4 および R_3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される他のヘテロ原子を含んでいてよい所望により置換されているデカヒドロキノリンまたはデカヒドロイソキノリンを形成し；

W が、 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 NR_5R_8 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ または $-OC(O)NR_6R_7$ であり、ここで、

R_5 および R_7 が、独立して水素またはメチルであるか；または

R_5 および R_1 が、アルキレンであり、それは R_5 が結合している窒素原子および W と R_1 が結合している炭素原子と一緒にになって 5 - 員環を形成し；

R_6 が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_8 が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_9 が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであるか；または

W が、所望により置換されているアリールまたはヘテロアリールであるか；または

W が、水素である。ただし、 R_1 が $-NR_5Z$ であり、ここで、 Z は $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ または $-R_8$ であ

るか；または

WおよびR₁が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NR₅Z、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-O-C(O)NR₆R₇で置換されている6-員芳香環を形成し；

Xが、CHであり；

Yが、CHまたは窒素であるか；または

-X=Y-が、-CH₂-、酸素、硫黄または-NR₁₀-であり、ここで、R₁₀が、水素またはメチルである、

請求項2記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R₁およびR₂が、独立して水素、ハロ、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または

R₁およびR₂が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている6-員芳香環を形成し；

R₃が、メチルまたはエチルであり；

R₄が、-(CH₂R₁₁)_nR₁₂であり、ここで、

nが0または1の整数であり；

R₁₁が、水素であり；

R₁₂が、所望により置換されているシクロヘキシルであるか；または、R₁₂が、所望により置換されている1-アダマンチルである。ただし、nが1の整数であり；

Wが、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-O-C(O)NR₆R₇であり、ここで、

R₅およびR₇が、独立して水素またはメチルであり；

R₆が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであるか；または

Wが、アリールまたはヘテロアリールであるか；または

WおよびR₁が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NR₅Z、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-O-C(O)NR₆R₇で置換されている6-員芳香環を形成し；

Xが、CHであり；

Yが、CHまたは窒素であるか；または

-X=Y-が、-CH₂-、酸素、硫黄または-NR₁₀-であり、ここで、R₁₀が、水素またはメチルである、

請求項3記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R₁が水素であり；

R₂が、水素、クロロまたはメトキシであり；

R₃が、メチルであり；

R₄が、-(CH₂R₁₁)_nR₁₂であり、ここで、

nが、0または1の整数であり；

R₁₁が、水素であり；

R₁₂が、所望により置換されているシクロヘキシルであるか；またはR₁₂が、所望により置換されている1-アダマンチルである。ただし、nが1の整数であり；

Wが、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、-NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-O

R₉ または -O C(O)N R₆ R₇ であり、ここで、
R₅ および R₇ が、独立して水素またはメチルであり；
R₆ が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；
R₈ が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；
R₉ が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；
X が、CH であり；
Y が、CH である、

請求項4記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

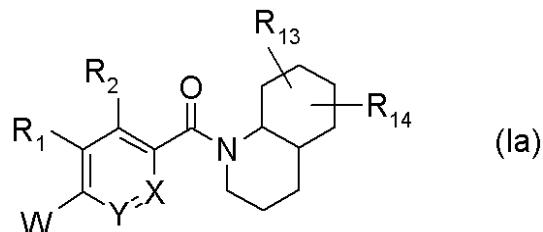
R₁ が、水素であり；
R₂ が、水素またはメチルであり；
R₃ が、メチルであり；
R₄ が、-(CH₂R₁₁)_nR₁₂ であり、ここで、
n が、1の整数であり；
R₁₁ が、水素であり；
R₁₂ が、所望により置換されている1-アダマンチルであり；
W が、所望により置換されているアリールまたはヘテロアリールであるか；または
W および R₁ が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NR₅Z、-C(O)N R₆ R₇、-OR₉ または-O C(O)N R₆ R₇ で置換されている6-員芳香環を形成し、ここで、
R₅ および R₇ が、独立して水素またはメチルであり；
R₆ が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；
R₉ が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；
Z が、-C(O)R₆、-C(O)OR₆、-C(O)N R₆ R₇、-C(S)N R₆ R₇、-S(O)₂R₆ または-R₈ であり、ここで、
R₈ が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；
-X = Y - が、-CH₂-、酸素または-N R₁₀- であり、ここで、R₁₀ が、水素またはメチルである、

請求項4記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

式

【化2】



[式中、

R₁ および R₂ が、独立して水素、ハロ、所望により置換されているアミノ、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；または
R₁ および R₂ が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている6-員芳香環を形成し；

Wが、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-OOC(O)NR₆R₇であり、ここで、

R₅およびR₇が、独立して水素またはメチルであるか；または

R₅およびR₁が、アルキレンであり、それはR₅が結合している窒素原子およびWとR₁が結合している炭素原子と一緒にになって5-員環を形成し；

R₆が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであるか；または

Wが、アリールまたはヘテロアリールであるか；または

Wが、水素である。ただし、R₁は、-NR₅Zであり、ここで、Zは-C(O)R₆、-C(O)OR₆、C(O)NR₆R₇、-C(S)NR₆R₇、-S(O)₂R₆または-R₈であるか；または

WおよびR₁が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NR₅Z、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-OOC(O)NR₆R₇で置換されている6-員芳香環を形成し；

Xが、CHであり；

Yが、CHまたは窒素であるか；または

-X=Y-が、-CH₂-、酸素、硫黄または-NR₁₀-であり、ここで、R₁₀が、水素またはメチルであり；

R₁₃およびR₁₄が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。】

の化合物である、請求項3記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R₁が、水素であり；

R₂が、水素、クロロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたは所望により置換されているアミノであり；

Wが、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-OOC(O)NR₆R₇であり、ここで、

R₅およびR₇が、独立して水素またはメチルであり；

R₆が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；

Xが、CHであり；

Yが、CHであり；

R₁₃およびR₁₄が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである、

請求項7記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R₁が、メチル、メトキシまたは所望により置換されているアミノであり；

R₂が、水素であり；

Wが、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉

R_9 または $-O C(O)N R_6 R_7$ であり、ここで、

R_5 および R_7 が、独立して水素またはメチルであり；

R_6 が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_8 が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_9 が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；

X が、CH であり；

Y が、CH であり；

R_{1-3} および R_{1-4} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。

請求項 7 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R_1 および R_2 が、水素であり；

W が、 $-NR_5C(O)R_6$ 、 $-NR_5C(O)OR_6$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_2R_6$ 、 NR_5R_8 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ または $-OC(O)NR_6R_7$ であり、ここで、

R_5 および R_7 が、独立して水素またはメチルであるか；または

R_6 が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_8 が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_9 が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；

X が、CH であり；

Y が、窒素であり；

R_{1-3} および R_{1-4} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。

請求項 7 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

W が、水素であり；

R_2 が、水素であり；

R_1 が、 $-NR_5Z$ であり、ここで、Z が、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ または $-R_8$ であり、ここで、

R_5 および R_7 が、独立して水素またはメチルであり；

R_6 が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_8 が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

X が、CH であり；

Y が、CH であり；

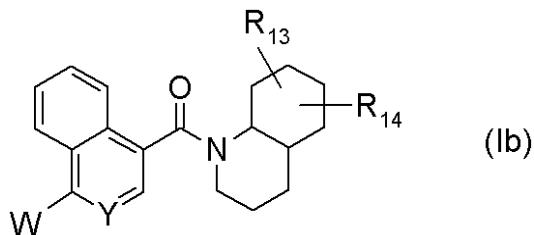
R_{1-3} および R_{1-4} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。

請求項 7 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

式

【化3】



〔式中、

Wが、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-OOC(O)NR₆R₇であり、ここで、

R₅およびR₇が、独立して水素またはメチルであり；

R₆が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；

Yが、CHであり；

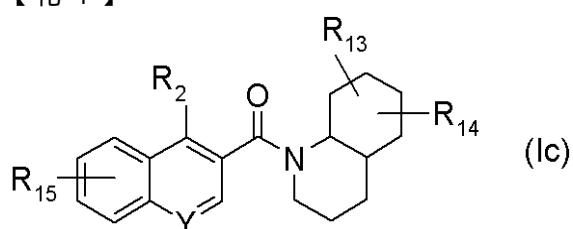
R₁₃およびR₁₄が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。〕

の化合物である、請求項7記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

式

【化4】



〔式中、

R₂が、水素、ハロまたはアルコキシであり；

Yが、CHまたは窒素であり；

R₁₃およびR₁₄が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルであり；

R₁₅が、水素、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、NR₅S(O)₂R₆、-NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-OOC(O)NR₆R₇であり、ここで、

R₅およびR₇が、独立して水素またはメチルであり；

R₆が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

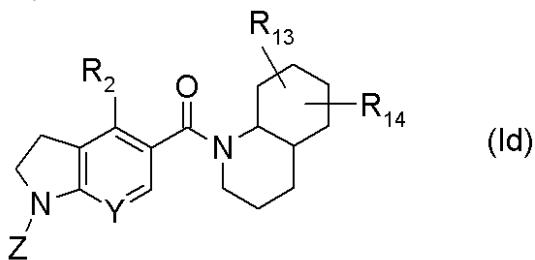
R₉が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルである。〕

の化合物である、請求項7記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

式

【化5】



〔式中、

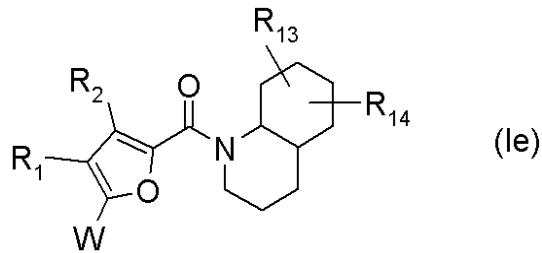
 R_2 が、水素であり； Z が、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ または $-R_8$ であり、ここで、 R_6 が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり； R_7 が、水素またはメチルであり； R_8 が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり； Y が、 CH であり； R_{13} および R_{14} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。〕

の化合物である、請求項7記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

式

【化6】



〔式中、

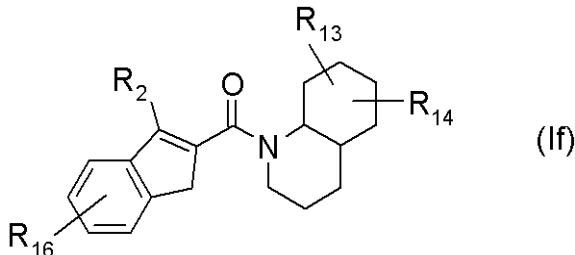
 R_1 および R_2 が、独立して水素、ハロまたは低級アルキルであり； W が、アリールまたはヘテロアリールであるか；または W および R_1 が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 NR_5Z 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-OR_9$ または $-OC(O)NR_6R_7$ で置換されている6-員芳香環を形成し、ここで、 Z が、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ または $-R_8$ であり； R_5 および R_7 が、独立して水素またはメチルであり； R_6 が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり； R_8 が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり； R_9 が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり； R_{13} および R_{14} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。〕

の化合物である、請求項 7 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

式

【化 7】



[式中、

R_2 が、水素、ハロまたは低級アルキルであり；

R_{13} および R_{14} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルであり；

R_{16} が、水素、ハロ、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは $-NR_5Z$ であり、ここで、

Z が、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ または $-R_8$ であり；

R_5 および R_7 が、独立して水素またはメチルであり；

R_6 が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

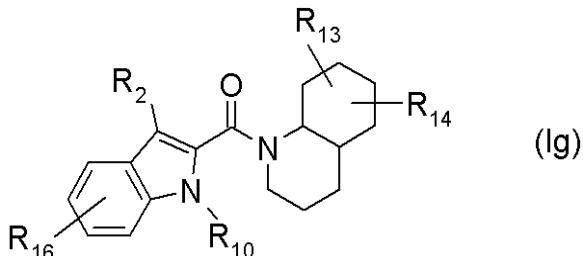
R_8 が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルである。]

の化合物である、請求項 7 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

式

【化 8】



[式中、

R_2 が、水素、ハロまたは低級アルキルであり；

R_{10} が、水素またはメチルであり；

R_{13} および R_{14} が独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルであり；

R_{16} が、水素、ハロ、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは $-NR_5Z$ であり、ここで、

Z が、 $-C(O)R_6$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_2R_6$ または $-R_8$ であり；

R_5 および R_7 が、独立して水素またはメチルであり；

R_6 が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R_8 が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルである

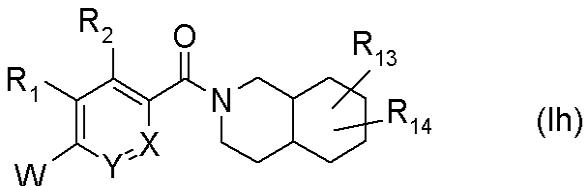
。]

の化合物である、請求項 7 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

式

【化 9】



〔式中、

R₁ および R₂ が、独立して水素、ハロ、所望により置換されているアミノ、低級アルキルまたは低級アルコキシであるか；またはR₁ および R₂ が、一緒になって、所望により置換されている 6 - 員芳香環を形成し；W が、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉ または -OC(O)NR₆R₇ であり、ここで、R₅ および R₇ が、独立して水素またはメチルであるか；またはR₅ および R₁ が、アルキレンであり、それは R₅ が結合している窒素原子および W と R₁ が結合している炭素原子と一緒にになって 5 - 員環を形成し；R₆ が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；R₈ が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；R₉ が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであるか；または

W が、アリールまたはヘテロアリールであるか；または

W および R₁ が、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、NR₅Z、-C(O)NR₆R₇、-OR₉ または -OC(O)NR₆R₇ で置換されている 6 - 員芳香環を形成し、ここで、Z が、-C(O)R₆、-C(O)OR₆、-C(O)NR₆R₇、-C(S)NR₆R₇、-S(O)₂R₆ または -R₈ であり；R₁₃ および R₁₄ が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルであり；

X が、CH であり；

Y が、CH または窒素であるか；または

-X = Y - が、-CH₂-、酸素、硫黄または -NR₁₀- であり、ここで、R₁₀ が、水素またはメチルである。〕

の化合物である、請求項 3 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R₁ が、水素であり；R₂ が、水素、クロロ、メトキシ、エトキシ、プロポキシまたは所望により置換されているアミノであり；W が、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉ または -OC(O)NR₆R₇ であり、ここで、R₅ および R₇ が、独立して水素またはメチルであり；R₆ が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈ が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉ が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；

X が、CH であり；

Y が、CH であり；

R_{1~3} および R_{1~4} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。

請求項 1 8 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

R₁ が、メチル、メトキシまたは所望により置換されているアミノであり；

R₂ が、水素であり；

W が、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉ または -OC(O)NR₆R₇ であり、ここで、

R₅ および R₇ が、独立して水素またはメチルであり；

R₆ が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈ が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉ が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；

X が、CH であり；

Y が、CH であり；

R_{1~3} および R_{1~4} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。

請求項 1 8 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

R₁ および R₂ が、水素であり；

W が、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉ または -OC(O)NR₆R₇ であり、ここで、

R₅ および R₇ が、独立して水素またはメチルであり；

R₆ が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈ が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉ が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；

X が、CH であり；

Y が、窒素であり；

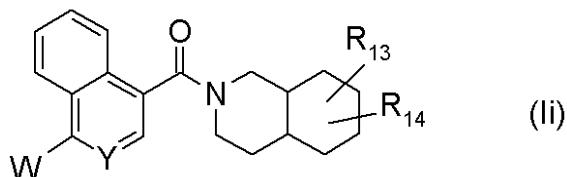
R_{1~3} および R_{1~4} が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。

請求項 1 8 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

式

【化10】



〔式中、

Wが、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉または-OOC(O)NR₆R₇であり、ここで、

R₅およびR₇が、独立して水素またはメチルであり；

R₆が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキルまたはアルカノイルであり；

Yが、CHであり；

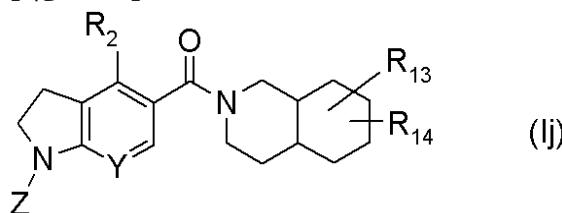
R₁₃およびR₁₄が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。〕

の化合物である、請求項18記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】

式

【化11】



〔式中、

R₂が、水素であり；

Zが、-C(O)R₆、-C(O)OR₆、-C(O)NR₆R₇、-C(S)NR₆R₇、-S(O)₂R₆または-R₈であり、ここで、

R₆が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₇が、水素またはメチルであり；

R₈が、水素、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

Yが、CHであり；

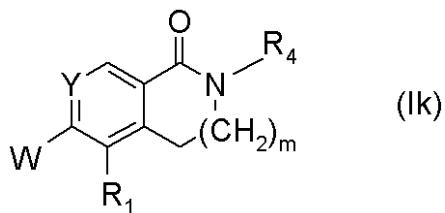
R₁₃およびR₁₄が、独立して水素、ヒドロキシまたは所望により置換されている低級アルキルである。〕

の化合物である、請求項18記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

式

【化12】



[式中、

R₁ が、水素であり；

R₄ が、-(C H R₁₁)_nR₁₂ であり、ここで、

n が、0 または 1 から 2 の整数であり；

R₁₁ が、水素であり；

R₁₂ が、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルであり；

W が、-N R₅ C(O)R₆、-N R₅ C(O)OR₆、-N R₅ C(O)N R₆ R₇、-N R₅ C(S)N R₆ R₇、-N R₅ S(O)₂ R₆、N R₅ R₈、-C(O)N R₆ R₇、-O R₉ または-O C(O)N R₆ R₇ であり、ここで、

R₅ および R₇ が、独立して水素またはメチルであり；

R₆ が、所望により置換されているアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈ が、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉ が、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキルチオ、アリールオキシ、ヘテロシクロオキシ、アリールチオ、アリールまたはヘテロアリールで置換されている(C₁-₆)アルキルであり；

Y が、C H であり；

m が、0 または 1 から 2 の整数である。]

の化合物である、請求項3記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

哺乳類における 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ・タイプ1(11 - H S D 1)オキソレダクターゼ活性を阻害する方法であり、それを必要とする哺乳類に、請求項1記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、方法。

【請求項26】

哺乳類におけるグルココルチコイド濃度を制御する方法であり、それを必要とする哺乳類に、請求項1記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、方法。

【請求項27】

細胞内および肝臓グルココルチコイド濃度を低下させ、脂肪組織および筋肉におけるインスリン感受性を上昇させ、脂肪組織における脂肪分解および遊離脂肪酸生成を減少させ、肝臓糖新生を阻害させることを含む、請求項26記載の方法。

【請求項28】

哺乳類における 11 - H S D 1 オキソレダクターゼ活性が関連する状態を処置する方法であり、それを必要とする哺乳類に、請求項1記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、方法。

【請求項29】

哺乳類におけるグルココルチコイド関連疾患を処置する方法であり、それを必要とする哺乳類に、請求項1記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、方法。

【請求項30】

請求項1記載の化合物を、インスリン、インスリン誘導体または模倣剤、インスリン分泌促進剤、インスリン分泌性(insulinotropic)スルホニルウレア受容体リガンド、インスリン増感剤、ビグアナイド、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、G L P - 1、G L P - 1 アナログまたは模倣剤、D P P - IV阻害剤、脂質低下剤、抗肥満剤、コレステラミン、フ

イブロード、ニコチン酸またはアスピリンの治療的有効量と組み合わせて投与することを含む、請求項 2 9 記載の方法。

【請求項 3 1】

2 型糖尿病における耐糖能異常を処置する方法であり、それを必要とする哺乳類に、請求項 1 記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 3 2】

シンドローム X、異常脂質血症、高血圧および中心性肥満の処置法であり、それを必要とする哺乳類に、請求項 1 記載の化合物の治療的有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 記載の化合物を、好ましくは治療的有効量で、1 種またはそれ以上の薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物。

【請求項 3 4】

請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の化合物を、好ましくは治療的有効量で、インスリン、インスリン誘導体または模倣剤、インスリン分泌促進剤、インスリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド、インスリン増感剤、ビグアナイド、アルファ - グルコシダーゼ阻害剤、GLP-1、GLP-1 アナログまたは模倣剤、DPP-IV 阻害剤、脂質低下剤、抗肥満剤、コレステチラミン、フィブロード、ニコチン酸またはアスピリンの、好ましくは治療的有効量と組み合わせて含む、医薬組成物。

【請求項 3 5】

耐糖能異常、2 型糖尿病および中心性肥満の処置のための、請求項 3 3 または 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

11-HSD1 オキソレダクターゼ活性が関連する状態の処置用医薬の製造のための、請求項 3 3 または 3 4 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 3 7】

医薬として使用するための、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 3 8】

11-HSD1 オキソレダクターゼ活性が関連する状態の処置用医薬組成物の製造のための、請求項 1 から 2 4 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 3 9】

該 11-HSD1 オキソレダクターゼ活性が関連する状態が、耐糖能異常、2 型糖尿病、インスリン抵抗症、異常脂質血症、メタボリックシンドローム X および中心性肥満からなる群から選択される、請求項 3 6 または 3 8 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

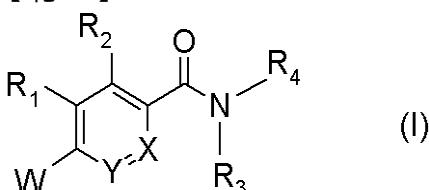
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

本発明は、式

【化 1】



〔式中、

R₁ および R₂ は、独立して水素、シアノ、ハロ、ニトロ、トリフルオロメチル、所望により置換されているアミノ、アルキル、アルコキシ、アリール、アラルキル、ヘテロアリ

ールまたはヘテロアラルキルであるか；または

R₁ および R₂ は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている 5 - から 7 - 員芳香族性またはヘテロ芳香環を形成し；

R₃ は、所望により置換されている低級アルキルであるか；または

R₃ および R₂ は、R₃ が結合しているアミド基および R₂ と該アミドが結合している炭素原子と一緒にになって、所望により置換されている 5 - から 7 - 員炭素環式またはヘテロ環式環を形成し；

R₄ は、所望により置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであるか；または

R₄ および R₃ は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されているまたは酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される他のヘテロ原子を含んでいてよい 5 - から 8 - 員環を形成するか；または

R₄ および R₃ は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、所望により置換されているまたは酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される他のヘテロ原子を含んでいてよい 8 - から 12 - 員縮合二環式環を形成し；

W は、-NR₅C(O)R₆、-NR₅C(O)OR₆、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅S(O)₂R₆、-NR₅R₈、-C(O)NR₆R₇、-OR₉ または -OC(O)NR₆R₇ であり、ここで、

R₅ および R₇ は、独立して水素、所望により置換されているアルキルまたはアラルキルであるか；または

R₅ および R₁ は、所望により置換されているアルキレンであり、それは R₅ が結合している窒素原子および W と R₁ が結合している炭素原子と一緒にになって、5 - または 6 - 員環を形成し；

R₆ は、所望により置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₈ は、所望により置換されているアルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキルであり；

R₉ は、水素、所望により置換されているアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロ - アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルカノイル、アロイルまたはヘテロアロイルであるか；または

W は、アリールまたはヘテロアリールであるか；または

W は、水素である。ただし、R₁ が -NR₅Z であり、ここで、Z は -C(O)R₆、-C(O)OR₆、C(O)NR₆R₇、-C(S)NR₆R₇、-S(O)₂R₆ または -R₈ である；または

W および R₁ は、それらが結合している炭素原子と一緒にになって、所望によりアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ハロ、-NR₅Z、-C(O)NR₆R₇、-OR₉ または -OC(O)NR₆R₇ で置換されている 6 - 員芳香族性またはヘテロ芳香環を形成し；

X および Y は、独立して CH または 窒素であるか；または

-X = Y - は、-CH₂-、酸素、硫黄または -NR₁₀- であり、ここで、R₁₀ は、水素または低級アルキルである。】

のアミド誘導体、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0097

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0097】

故に、さらなる態様において、本発明は下記のことに関する：

医薬として使用するための、本発明の化合物。

上昇した 11 - H S D 1 オキソレダクターゼ活性が関連する状態の予防および / または処置に使用するための医薬組成物の製造のための、本発明の化合物の使用。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

明細書および特許請求の範囲を通して使用し、“処置”なる用語は、当業者に既知の処置のすべての異なる形または形態を包含し、特に、予防、治癒、進行の遅延および軽減的処置を含む。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0115】

酵素活性を、初代肝細胞の培地において、細胞を平板培養した 48 時間後に測定する。該培地を吸引し、2 nM [³H]11 - デヒドロコルチコステロンおよび試験化合物含有無血清William's medium Eで置き換え、2 時間インキュベートする。培養培地のアリコートをインキュベーションの最後に取り、該混合物を 2 容量の酢酸エチルで抽出し、真空下で乾燥させ、メタノールに再懸濁する。溶解した残渣を薄層プレートに定量的に移し、クロロホルム - メタノール(90 : 10)で展開する。該 TLC プレートを Bioscanイメージング検出器上でスキャンし、11 - デヒドロコルチコステロンのコルチコステロンへの分画変換を計算する。該細胞層を冷リン酸緩衝化食塩水で灌ぎ、細胞性タンパク質の測定のために、0.1 N NaOH / 5% SDS に溶解する(BCA, Pierce, Rockford, IL)。酵素活性を、1 mgタンパク質あたり 1 時間あたり形成された生成物の pmoleとして示す。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0139

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0139】

C. 2,4 - ジクロロ - N - { 4 - [(4 aS^{*}, 8 aR^{*}) - オクタヒドロ - 1(2H) - キノリン - 1 - カルボニル]フェニル] - ベンズアミド

標題 B の化合物である(4 - アミノフェニル) - (4 aS^{*}, 8 aR^{*}) - オクタヒドロ - 1(2H) - キノリン - 1 - イル - メタノン(1.8 g, 6.9 mmol)および 1.8 g (13.8 mol)のジイソプロピルエチルアミンの 10 mL のジクロロメタン溶液に、1.4 g (6.9 mmol)の 2,4 - ジクロロベンゾイルクロライドを滴下する。該混合物を RT で 24 時間攪拌した後、それを EtOAc に注ぐ。該混合物を 2 回 1 N 水性 HCl、1 回 8% 水性重炭酸ナトリウム(NaHCO₃)、そして 1 回飽和塩化ナトリウムで洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除去し、得られた固体を冷EtOH から再結晶して、2,4 - ジクロロ - N - { 4 - [(4 aR^{*}, 8 aS^{*}) - オクタヒドロ - 1(2H) - キノリン - 1 - カルボニル] - フェニル]ベンズアミドを得る：m.p. 212-214；NMR (DMSO-d₆) 10.69 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 1.8), 7.73 (d, 2H, J = 8.4), 7.65 (d, 1H, J = 8.4), 7.57 (m, 1H), 7.36 (d, 2H, J = 8.4), 3.34 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.77-0.98 (m, 12H)。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0150

【補正方法】変更

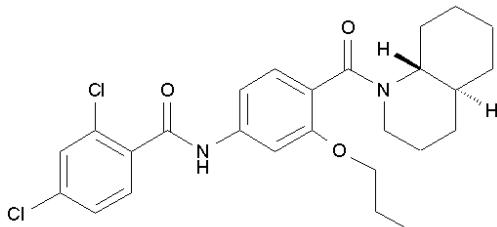
【補正の内容】

【0150】

実施例17

2,4-ジクロロ-N-[4-((4aS^{*},8aR^{*})-オクタヒドロ-1(2H)-キノリン-1-カルボニル)-3-プロポキシ-フェニル]ベンズアミド

【化25】



A. 2-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸

2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(5.00 g、25.38 mol)、25 mL 48% HBr、および25 mL氷酢酸の混合物を90°で72時間加熱する。該混合物をRTに冷却し、冰水に注ぐ。生成物を真空濾過により回収して水で洗浄し、真空オーブンで50°で16時間乾燥させ、2-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸を薄い黄色固体として得る：NMR(DMSO-d₆) 7.69-7.73 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 1H), 12.55 (br s, 1H); API-MS 182 [M-H]⁻。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0158

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0158】

B. 2,4-ジクロロ-N-{2-ニトロ-4-[(4aS^{*},8aR^{*})-オクタヒドロ-1(2H)-キノリン-1-カルボニル]-フェニル}-ベンズアミド

6.06 g (20 mmol)の標題Aの化合物である(4-アミノ-3-ニトロ-フェニル)-(4aS^{*},8aR^{*})-オクタヒドロ-1(2H)-キノリン-1-イル-メタノンおよび0.7 g の4-ジメチル-アミノピリジン(DMAP)の70 mL ピリジン溶液に、4.6 g (21 mmol)の2,4-ジクロロベンゾイルクロライドを添加する。該混合物を70°で1時間加熱し、次いでRTで18時間攪拌する。さらに2.1 g の酸クロライドを添加し、該反応混合物を85°で16時間加熱する。ピリジンを減圧下で除去して濃厚な油状物を得、それをジクロロメタンに溶解し、水、3 N 水性HClおよび希水酸化アンモニウムで連続的に洗浄する。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、残渣を1% MeOHのジクロロメタンを溶離剤として使用したフラッシュクロマトグラフィーに付して2,4-ジクロロ-N-{2-ニトロ-4-[(4aS^{*},8aR^{*})-オクタヒドロ-1(2H)-キノリン-1-カルボニル]-フェニル}-ベンズアミドを得る。分析用サンプルをジエチルエーテル/ヘキサンから結晶化させる：m.p. 165-166；NMR(CDCl₃) 10.95 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, J = 8.8), 8.34 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.69 (d, 1H, J = 8.1), 7.54 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.86-1.04 (m, 12H)。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0186

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0186】

B. メチル 1, 4 - ナフタレンモノカルボキシレート

N a O H (9 9 0 mg、2 4 . 5 mmol)の5 mL 水溶液を、攪拌している標題Aの化合物であるメチル 1, 4 - ナフタレンジカルボキシレート(5 . 5 g、2 2 . 5 mmol)のM e O H (3 5 mL)溶液に添加する。反応混合物を0 . 5 時間還流し、次いで減圧下で1 / 3 の容量に減少させる。残渣を1 0 0 mLの水で希釈し、ジエチルエーテル(2 × 2 0 mL)で洗浄し、2 N 水性H C l で酸性とし、E t O A c で抽出する。有機層を回収し、無水N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空で濃縮してメチル 1, 4 - ナフタレンモノカルボキシレートを白色固体として得る：NMR (DMSO-d₆) 3.98 (3H, s), 7.71 (2H, dd), 8.1 (2H, s), 8.7 (1H, dd), 8.78-8.86 (1H, m)。