

(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2008-504275

(P2008-504275A)

(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)
C O 7 D 211/60 (2006. 01)	C O 7 D 211/60	4 C O 5 4
C O 7 D 211/96 (2006. 01)	C O 7 D 211/96 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 401/12 (2006. 01)	C O 7 D 401/12	4 C O 8 6
C O 7 D 405/12 (2006. 01)	C O 7 D 405/12	
C O 7 D 401/04 (2006. 01)	C O 7 D 401/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-518277 (P2007-518277)	(71) 出願人	505193450
(86) (22) 出願日	平成17年6月23日 (2005. 6. 23)		インサイト・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月26日 (2007. 2. 26)		I N C Y T E C O R P O R A T I O N
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/022307		アメリカ合衆国19880デラウェア州ウ
(87) 国際公開番号	W02006/012226		イルミントン、ルート141・アンド・ヘ
(87) 国際公開日	平成18年2月2日 (2006. 2. 2)		ンリー・クレイ・ロード、ビルディング・
(31) 優先権主張番号	60/582, 557		イー336、イクスペリメンタル・ステー
(32) 優先日	平成16年6月24日 (2004. 6. 24)		ション
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100081422
(31) 優先権主張番号	60/614, 570		弁理士 田中 光雄
(32) 優先日	平成16年9月30日 (2004. 9. 30)	(74) 代理人	100084146
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山崎 宏
(31) 優先権主張番号	60/686, 840	(74) 代理人	100106518
(32) 優先日	平成17年6月2日 (2005. 6. 2)		弁理士 松谷 道子
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-置換ピペリジンおよびその医薬としての使用

(57) 【要約】

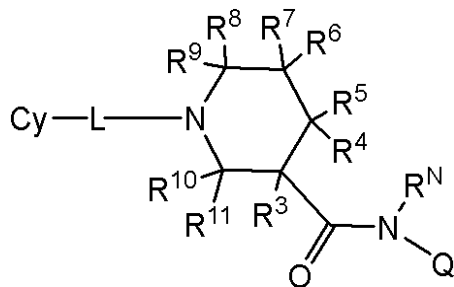
本発明は、11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の阻害剤、鉍質コルチコイド受容体 (MR) のアンタゴニスト、およびその医薬組成物に関する。本発明の化合物は11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の発現または活性に関連する様々な疾患および/またはアルドステロン過剰に関連する疾患の治療に有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物またはその医薬上許容される塩またはプロドラッグ：

【化 1】



10

I

[式中：

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより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、SO₂、C(O)、C(O)OまたはC(O)NR^g；

Qは、それぞれ1、2、3、4または5のW'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよい、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル；

あるいはQは、-(CR^{1a}R^{1b})_m-A；

20

Aは、それぞれ1、2、3、4または5の-W'-X'-Y'-Z'により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；

R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはC₁₋₄ ヒドロキシアルコキシ；

ここでR^{1a}およびR^{1b}の少なくとも1つはH以外；

mは、1、2、3または4；

R^Nは、H、C₁₋₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₇ 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、(C₃₋₇ 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；

30

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立に、H、OC(O)R^a、OC(O)OR^b、C(O)OR^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^a、NR^cC(O)OR^b、S(O)R^a、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^a、S(O)₂NR^cR^d、OR^b、SR^b、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、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、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、ここで該 C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、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、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は、R¹⁴により置換されていてもよい；

40

あるいはR⁴およびR⁵は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR⁸およびR⁹は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR¹⁰およびR¹¹は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR⁴およびR⁶は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-7 員環縮合シクロアルキル基または3-7 員環縮合ヘテロシクロアルキル

50

基を形成する；

あるいは R^6 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい3-7員環縮合シクロアルキル基または3-7員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^4 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^4 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^7 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^6 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^9 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

R^{14} は、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 ；

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^e、SO、 SO_2 、SONR^e、またはNR^eCONR^f、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_{1-6} 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、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} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、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り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^e、SO、 SO_2 、SONR^e、またはNR^eCONR^f、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、 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 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 R^d により置換されていてもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの-W-X-Y-Zは、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z''により置換されていてもよい3-14員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''により置換されていてもよい3-14員環シクロアルキル、またはヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキル基を形成してもよい；

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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ 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 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ 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；ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル は、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

R^bおよび R^b' は、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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、ここで該 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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 は、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

R^cおよび R^d それぞれ独立に、H、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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、ここで該 C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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 は、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

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、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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、ここで該 C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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 は、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

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、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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、ここで該 C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆

アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、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、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は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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るいてもよい；

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；そして、

R^g は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} 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、(C_{3-7} 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；

10

ただし以下を条件とする：

a) Qが、非置換 C_{3-8} シクロアルキル；アダマンチル；1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタネニル；ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル；2-メチルシクロヘキシル；または1-エチルニルシクロヘキシルである場合； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも1つはH以外；そして、

b) R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} がそれぞれHである場合、Qは以下ではない：テトラヒドロチエニル、S-オキソ-テトラヒドロチエニル、S,S-ジオキソ-テトラヒドロチエニル、2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジニル、N-置換ピロリジン-3-イル、N-置換ピペリジン-4-イル、または3,4,5,6-テトラ-置換テトラヒドロピラン-2-イル]。

20

【請求項 2】

Cyが、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより置換されているいてもよいアリールまたはヘテロアリールである、請求項 1の化合物。

【請求項 3】

Cyが、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより置換されているいてもよいアリールまたはヘテロアリールであり、WがOまたは非存在であり、Xが非存在であり、そしてYが非存在である、請求項 1の化合物。

【請求項 4】

Cyが、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより置換されているいてもよい、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、ベンズオキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニルまたはチエニルである、請求項 1の化合物。

30

【請求項 5】

Cyが、それぞれ1、2または3のハロ、CN、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルまたはアリールにより置換されているいてもよいフェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、ベンズオキサゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニルまたはチエニルであり、ここで該 C_{1-6} アルキルまたはアリールが1、2または3のハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、または SR^a により置換されているいてもよい、請求項 1の化合物。

【請求項 6】

Qが、それぞれ1、2、3、4または5の-W'-X'-Y'-Z'により置換されたシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、請求項 1の化合物。

40

【請求項 7】

Qが、それぞれ1、2、3、4または5の OH、 C_{1-4} アルコキシ、 $NR^eCOO(C_{1-4}$ アルキル)、 $NR^eCO(C_{1-4}$ アルキル)、 $NR^eSO_2(C_{1-4}$ アルキル)、アリール、ヘテロアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、または-(C_{1-4} アルキル)-OHにより置換されているいてもよいシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである、請求項 1の化合物。

【請求項 8】

Qが、それぞれ少なくとも2つの-W'-X'-Y'-Z'により置換されたシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ここで2つの該少なくとも2つの-W'-X'-Y'-Z'が同じ原子に結合しており、それらが結合している原子と共に、それぞれ1、2または3の-

50

W' '-X' '-Y' '-Z' ' 'により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、または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 9】

Qが、それぞれ少なくとも2つの-W' '-X' '-Y' '-Z' ' 'により置換されたシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、ここで2つの該少なくとも2つの-W' '-X' '-Y' '-Z' ' 'が同じ原子に結合しており、それらが結合している原子と共に、1、2または3の-W' '-X' '-Y' '-Z' ' 'により置換されていてもよい3-14 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 10】

Qが、それぞれ1、2、3、4または5の-W' '-X' '-Y' '-Z' ' 'により置換されていてもよいシクロプロピル、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、インダニル、または1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イルである、請求項 1の化合物。

10

【請求項 11】

Qが、少なくとも1つの環形成O原子を含む3-14 員環ヘテロシクロアルキル基であり、ここで該3-14 員環ヘテロシクロアルキル基が、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、請求項 1の化合物。

【請求項 12】

Qが、4-位にて少なくとも1つの-W' '-X' '-Y' '-Z' ' 'により置換されたシクロヘキシルである、請求項 1の化合物。

【請求項 13】

Qが、4-位にて少なくとも1つの-OHにより置換されたシクロヘキシルである、請求項 1の化合物。

20

【請求項 14】

LがSO₂である、請求項 1の化合物。

【請求項 15】

Lが非存在である、請求項 1の化合物。

【請求項 16】

LがC(O)、C(O)OまたはC(O)NR^dである、請求項 1の化合物。

【請求項 17】

R^Nが、H、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、または(C₃₋₇ シクロアルキル)アルキルである、請求項 1の化合物。

30

【請求項 18】

R^NがHである、請求項 1の化合物。

【請求項 19】

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹が、それぞれ独立に、H、OC(O)R^a '、OC(O)OR^b '、C(O)OR^b '、OC(O)NR^c ' R^d '、NR^c ' R^d '、NR^c ' C(O)R^a '、NR^c ' C(O)OR^b '、S(O)R^a '、S(O)NR^c ' R^d '、S(O)₂R^a '、S(O)₂NR^c ' R^d '、OR^b '、SR^b '、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、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、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。

40

【請求項 20】

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹が、それぞれ独立に、H、C₁₋₁₀ アルキルまたはC₁₋₁₀ ハロアルキルである、請求項 1の化合物。

【請求項 21】

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹がそれぞれHである、請求項 1の化合物。

【請求項 22】

R³がC₁₋₁₀ アルキルである、請求項 1の化合物。

【請求項 23】

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：

50

- N-シクロヘキシル-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 N-シクロヘキシル-N-シクロプロピル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1R)-1-フェニルエチル]-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3R)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 1-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 N-シクロヘキシル-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 N-シクロヘキシル-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-[(2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 N-[(1S)-1-フェニルエチル]-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-[(3-フェノキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2-シアノフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-[(2-フェノキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-{[3-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド トリフルオロアセテート;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-[(4-フェノキシピリジン-3-イル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

ルボキサミド トリフルオロアセテート；

(3S)-N-シクロヘキシル-1-{[3-(2-メチルフェノキシ)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-{[3-(2-クロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-{[3-(4-クロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-シクロヘキシル-1-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(2-シアノフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-フェノキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-{[4-(ピリジン-3-イルオキシ)-フェニル]-スルホニル}-ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-{[3-(2-メチルフェノキシ)-フェニル]スルホニル}-ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-{[3-(2-クロロフェノキシ)-フェニル]スルホニル}-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(2-メトキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(2-フェノキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(6-フェノキシピリジン-3-イル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-イソプロピルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピ

10

20

30

40

50

ペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-N-シクロペンチル-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-シクロペンチルピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロペンチルピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-N-[トランス-4-(アセチルアミノ)シクロヘキシル]-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-N-{トランス-4-[(メチルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル}-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

メチル [トランス-4-({[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)シクロヘキシル] カルバメート;

(3S)-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(2-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(2,5-ジメチルフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(3,5-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(2-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S)-1-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)

10

20

30

40

50

- ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)
)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2,5-ジメチルフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)
)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-ブromoフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピ
 ペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)
)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル) 10
)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3,5-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)
)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)
)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)
)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2-チエニルスルホニル)ピペリジン-
 3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-シクロヘブチルピペリジン-3-カル 20
 ボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘブチル-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサ
 ミド;
 (3S)-1-[(2-ブromoフェニル)スルホニル]-N-シクロヘブチルピペリジン-3-カルボキサミ
 ド;
 (3S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘブチルピペリジン-3-カルボキサミ
 ド;
 (3S)-N-シクロヘブチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミ
 ド;
 (3S)-1-(フェニルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-3-カルボ 30
 キキサミド;
 (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)
)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリ
 ジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-(フェニルスルホニル)-N-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル]ピペリジ
 ン-3-カルボキサミド;
 N-シクロヘキシル-3-メチル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(3-オキソ-3H-スピロ[2-ベンゾフ 40
 ラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(3-オキソ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1
 ,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(シクロプロピルメチル)-N-(トラ
 ンス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-(シクロプロピルメチル)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4
 -ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘブチル-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキ
 サミド;
 (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-[トランス-4-(ヒドロキシメチル)
 シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミド; 50

- (3R)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(キノリン-8-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(1-ナフチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2-ナフチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-ベンゾイル-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド; 10
- (3S)-1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]-N-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-(ピフェニル-4-イルスルホニル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-{[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-{[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]スルホニル}-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド; 20
- (3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-{[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-(ピフェニル-3-イルスルホニル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-1-(フェニルスルホニル)-N-[トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミド; 30
- (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-[トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-1-アダマンチル-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-(3-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド; 40
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-(2-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
- (3S)-N-シクロヘキシル-1-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド; 50

(3S)-1-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 ;
 (3S)-N-シクロヘプチル-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-ピリジン-2-イルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-シクロヘキシル-1-ピラジン-2-イルピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-(1,3-ベンズオキサゾール-2-イル)-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド;
 ;
 メチル 6-((3S)-3-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)ニコチナート;
 (3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-キノリン-4-イルピペリジン-3-カルボキサミド;
 ;
 (3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2-メチルキノリン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 ;
 6-((3S)-3-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)ニコチン酸;
 (3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 ;
 (3S)-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-{2-ブロモ-5-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 ;
 tert-ブチル 6-((3S)-3-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)-3',6'-ジヒドロ-3,4'-ビピリジン-1'(2'H)-カルボキシラート;
 (3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-[5-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-{5-[4-(アセチルアミノ)フェニル]ピリジン-2-イル}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-{5-[3-(アセチルアミノ)フェニル]ピリジン-2-イル}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 ;
 (3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(6'-メトキシ-3,3'-ビピリジン-6-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(5'-メトキシ-3,3'-ビピリジン-6-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド;
 (3S)-1-ピフェニル-4-イル-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド;
 ;
 メチル 4-[4-((3S)-3-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート、または医薬上許容さ

10

20

30

40

50

れるその塩、

(3S)-N-シクロヘキシル-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-4-イルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-4-イルフェニル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(4-オキソシクロヘキシル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-アセチル-N-(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イルピペリジン-3-カルボキサミド；

メチル (3S)-3-[(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イルアミノ)カルボニル]ピペリジン-1-カルボキシラート；

(3S)-1-(シクロヘキシルカルボニル)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N(1)-シクロヘキシル-N(3)-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-1,3-ジカルボキサミド；

(3S)-N(3)-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N(1)-フェニルピペリジン-1,3-ジカルボキサミド；

(3S)-N-(7-オキソアゼパン-4-イル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(1-メチルシクロヘキシル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド；

(3S)-N-(1-メチル-1-フェニルエチル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド；および

(3S)-N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド。

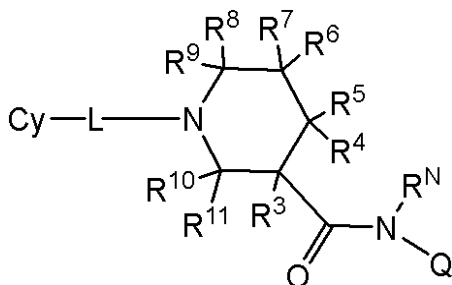
【請求項 2 4】

請求項1または23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 2 5】

11 HSD1またはMRを式 Iの化合物またはその医薬上許容される塩またはプロドラッグと接触させることを含む11 HSD1またはMRの調節方法：

【化 2】



I

[式中：

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより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、SO₂、C(O)、C(O)OまたはC(O)NR⁹；

Qは、それぞれ1、2、3、4または5のW'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよいシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル；

あるいはQは、-(CR^{1a}R^{1b})_m-A；

10

20

30

40

50

Aは、それぞれ1、2、3、4または5の-W' -X' -Y' -Z' により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；

R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシまたは C_{1-4} ヒドロキシアルコキシ；

ここで R^{1a} および R^{1b} の少なくとも1つはH以外；

mは、1、2、3または4；

R^N は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} 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、(C_{3-7} 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；

10

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^b$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^a$ 、 NR^c 、 $C(O)OR^b$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d 、 OR^b 、 SR^b 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、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、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、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、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、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は、 R^{14} により置換されていてもよい；

20

あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^4 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい3-7 員環縮合シクロアルキル基または3-7 員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する；

30

あるいは R^6 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい3-7 員環縮合シクロアルキル基または3-7 員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^4 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^4 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^7 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

40

あるいは R^3 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^6 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^9 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

R^{14} は、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 ；

40

W、W' および W'' は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該 C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニルは、それぞれ、1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ 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、C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、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以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノにより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、C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該 C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニルは、それぞれ、1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ 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、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ 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 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ 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、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ 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、NO₂、OR^a、SR^a、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、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの-W-X-Y-Zは、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ 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 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ 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；ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル は、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

R^bおよびR^b' は、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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、ここで該 C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、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、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 は、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、

10

20

30

40

50

ヘテロアリールアルキル、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；

R^c および R^d それぞれ独立に、H、 C_{1-10} 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、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、ここで該 C_{1-10} 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、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 は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

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^c ' および R^d ' は、それぞれ独立に、H、 C_{1-10} 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、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、ここで該 C_{1-10} 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、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 は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

20

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_{1-10} 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、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、ここで該 C_{1-10} 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、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 は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

30

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；そして、

R^g は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} 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、(C_{3-7} 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；]。

40

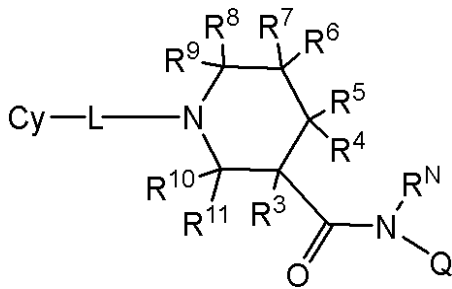
【請求項 26】

該調節が阻害である、請求項25の方法。

【請求項 27】

細胞と式 1の化合物またはその医薬上許容される塩またはプロドラッグを接触させることを含む、細胞におけるコルチゾンからコルチゾールへの変換を阻害する方法：

【化 3】



I

10

[式中:]

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより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、SO₂、C(O)、C(O)OまたはC(O)NR^q;

Qは、それぞれ1、2、3、4または5のW'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよいシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル;

あるいはQは、-(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

Aは、それぞれ1、2、3、4または5の-W'-X'-Y'-Z'により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;

R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはC₁₋₄ ヒドロキシアルコキシ;

20

ここでR^{1a}およびR^{1b}の少なくとも1つはH以外;

mは、1、2、3または4;

R^Nは、H、C₁₋₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₇ 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、(C₃₋₇ 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;

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立に、H、OC(O)R^a、OC(O)OR^b、C(O)OR^b、OC(O)NR^c、R^d、NR^c、R^d、NR^c、C(O)R^a、NR^c、C(O)OR^b、S(O)R^a、S(O)NR^c、R^d、S(O)₂R^a、S(O)₂NR^c、R^d、OR^b、SR^b、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、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、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、ここで該 C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、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、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は、R¹⁴により置換されていてもよい;

30

あるいはR⁴およびR⁵は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する;

40

あるいはR⁸およびR⁹は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR¹⁰およびR¹¹は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR⁴およびR⁶は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-7 員環縮合シクロアルキル基または3-7 員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR⁶およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-7 員環縮合シクロアルキル基または3-7 員環縮合ヘテロシクロアルキル基

50

を形成する；

あるいは R^4 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^4 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^7 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^6 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^9 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

R^{14} は、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 ；

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^e、SO、 SO_2 、SONR^e、またはNR^eCONR^f、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_{1-6} 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、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} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、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り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^e、SO、 SO_2 、SONR^e、またはNR^eCONR^f、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、 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 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 R^d により置換されていてもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの-W-X-Y-Zは、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

ここで-W-X-Y-Z はH以外；

ここで-W'-X'-Y'-Z' はH以外；

10

20

30

40

50

R^aおよびR^{a'}は、それぞれ独立に、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆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C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆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；ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルは、H、OH、アミノ、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

10

20

30

40

50

ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

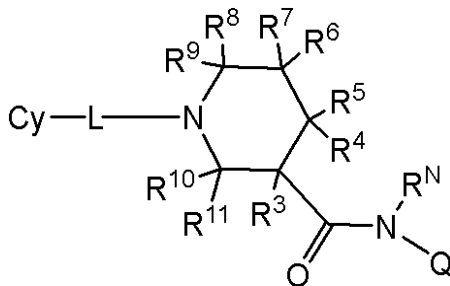
あるいは R^e および R^f は、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；そして、

R^g は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} 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、(C_{3-7} 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]。

【請求項 28】

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式 Iの化合物またはその医薬上許容される塩またはプロドラッグを投与することを含む方法：

【化 4】



I

[式中：

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより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、 SO_2 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ または $C(O)NR^g$ ；

Qは、それぞれ1、2、3、4または5のW'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよいシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル；

あるいはQは、 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-A$ ；

Aは、それぞれ1、2、3、4または5の-W'-X'-Y'-Z'により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；

R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシまたは C_{1-4} ヒドロキシアルコキシ；

ここで R^{1a} および R^{1b} の少なくとも1つはH以外；

mは、1、2、3または4；

R^N は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} 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、(C_{3-7} 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；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、それぞれ独立に、H、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)OR^b$ 、 $C(O)OR^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 R^d 、 NR^c 、 R^d 、 NR^c 、 $C(O)R^a$ 、 NR^c 、 $C(O)OR^b$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2NR^c$ 、 R^d 、 OR^b 、 SR^b 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、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、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、ここで該 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、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、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は、 R^{14} により置換されていてもよい；

あるいは R^4 および R^5 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されて

いてもよい 3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^6 および R^7 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい 3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^8 および R^9 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい 3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^{10} および R^{11} は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい 3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^4 および R^6 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい 3-7 員環縮合 シクロアルキル基または 3-7 員環縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^6 および R^8 は、それらが結合している炭素原子と共に、 R^{14} により置換されていてもよい 3-7 員環縮合 シクロアルキル基または 3-7 員環縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいは R^4 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^4 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^7 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^6 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^9 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

R^{14} は、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 ；

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^e、SO、 SO_2 、SONR^e、またはNR^eCONR^f、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_{1-6} 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、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} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、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り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^e、SO、 SO_2 、SONR^e、またはNR^eCONR^f、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、 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

10

20

30

40

50

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 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの $-W-X-Y-Z$ は、それぞれ1、2または3の $-W'$ 、 $-X'$ 、 $-Y'$ 、 $-Z'$ により置換されていてもよい 3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの $-W'-X'-Y'-Z'$ は、それぞれ1、2または3の $-W''$ 、 $-X''$ 、 $-Y''$ 、 $-Z''$ により置換されていてもよい 3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

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、ここで該 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；ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルは、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

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、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、ここで該 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、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は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

R^c および R^d それぞれ独立に、H、 C_{1-10} 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、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、ここで該 C_{1-10} 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、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は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

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_{1-10} 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、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、ここで該 C_{1-10} 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、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は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、C

10

20

30

40

50

C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

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_{1-10} 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、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、ここで該 C_{1-10} 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、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 は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

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；そして、

R^g は、H、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-7} 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、(C_{3-7} 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]。

【請求項 29】

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 28の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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】

【0002】

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 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ビ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はインタクトな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】

インビトロでは、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ビ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^+ 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)。

【 0 0 0 7 】

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タイプ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。

【 0 0 0 8 】

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)。

【 0 0 0 9 】

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)、4th 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¹¹ 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】

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¹¹ 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。¹¹

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¹¹ 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¹¹ 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(Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213)。実際、¹¹ 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)。

【0011】

この知見のさらなる支持がマウストランス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¹¹ 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¹¹ 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¹¹ 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。

【0012】

このデータに基づくと、¹¹ 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¹¹ 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¹¹-ケトレダクターゼ活性を欠いており、¹¹ HSD1は、不活性¹¹-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。¹¹ 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のための役割が確認され、¹¹ HSD1活性の阻害は、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う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 活性の阻害が、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阻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の阻害は、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ソロンによる阻害は、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の阻害は、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。

10

【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小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液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、その排液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。

20

30

【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

40

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

50

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。

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

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。

【 0 0 2 2 】

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)。

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

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 】

【 0 0 2 5 】

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 】

【 0 0 2 6 】

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グを提供する：

10

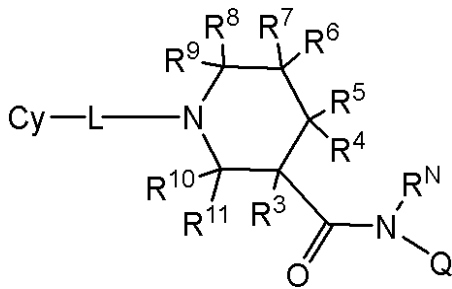
20

30

40

50

【化 1】



I

10

[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 】

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 8 】

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、11 HSD1またはMRを調節する方法を提供する。

【 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、11 HSD1またはMRを阻害する方法を提供する。

20

【 0 0 3 0 】

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 1 】

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 2 】

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 3 】

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。

30

【 0 0 3 4 】

本発明はさらに、治療において使用するための本発明の化合物および組成物を提供する。

【 0 0 3 5 】

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。

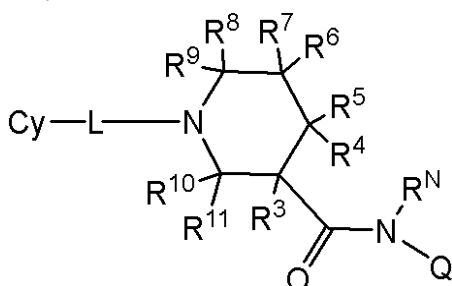
【 0 0 3 6 】

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上許容される塩またはプロドラッグに関する：

40

【化 2】



I

50

[式中:

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより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、SO₂、C(O)、C(O)OまたはC(O)NR^g;

Qは、それぞれ1、2、3、4または5のW'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよいシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル;

あるいはQは、-(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

Aは、それぞれ1、2、3、4または5の-W'-X'-Y'-Z'により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;

R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはC₁₋₄ ヒドロキシアルコキシ;

mは、1、2、3または4;

R^Nは、H、C₁₋₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃₋₇ 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、(C₃₋₇ 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;

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立に、H、OC(O)R^a、OC(O)OR^b、C(O)OR^b、OC(O)NR^c、R^d、NR^c、R^d、NR^c、C(O)R^a、NR^c、C(O)OR^b、S(O)R^a、S(O)NR^c、R^d、S(O)₂R^a、S(O)₂NR^c、R^d、OR^b、SR^b、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、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、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、ここで該 C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、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、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はR¹⁴により置換されていてもよい;

あるいはR⁴およびR⁵は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR⁸およびR⁹は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR¹⁰およびR¹¹は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR⁴およびR⁶は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-7 員環縮合 シクロアルキル基または3-7 員環縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR⁶およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-7 員環縮合 シクロアルキル基または3-7 員環縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成する;

あるいはR⁴およびR⁹は、共に、R¹⁴により置換されていてもよいC₁₋₃ アルキレン架橋を形成する;

あるいはR⁴およびR¹⁰は、共に、R¹⁴により置換されていてもよいC₁₋₃ アルキレン架橋を形成する;

あるいはR³およびR⁷は、共に、R¹⁴により置換されていてもよいC₁₋₃ アルキレン架橋を形成する;

あるいはR³およびR⁹は、共に、R¹⁴により置換されていてもよいC₁₋₃ アルキレン架橋を形成する;

あるいはR⁶およびR¹⁰は、共に、R¹⁴により置換されていてもよいC₁₋₃ アルキレン架橋を形成する;

10

20

30

40

50

あるいは R^9 および R^{10} は、共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

R^{14} は、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 ；

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^e、SO、 SO_2 、SONR^e、またはNR^eCONR^f、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；

10

X、X' および X'' 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、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} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、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り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^e、SO、 SO_2 、SONR^e、またはNR^eCONR^f、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；

20

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、 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 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ により置換されていてもよい；

30

ここで同じ原子に結合する2つの-W-X-Y-Zは、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

ここで同じ原子に結合する2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい；

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；

40

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、ここで該 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；ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルは、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、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；

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、ヘテロシクロ

50

アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、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、ここで該 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、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、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は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、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；

R^c および R^d は、それぞれ独立に、H、 C_{1-10} 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、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、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、ここで該 C_{1-10} 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、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、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は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、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；

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_{1-10} 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、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、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、ここで該 C_{1-10} 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、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、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は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、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；

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_{1-10} 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、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、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、ここで該 C_{1-10} 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、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、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は、H、OH、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、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；

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；そして、

R^g は、H、 C_{1-6} アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、(C_{3-7} 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]。

【0037】

ある態様において、Qが $-(CR^{1a}R^{1b})_m-A$ である場合、 R^{1a} および R^{1b} の少なくとも1つはH以外；

10

20

30

40

50

ある態様において、Qが非置換 C_{3-8} シクロアルキル；アダマンチル；1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフタニル；ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル；2-メチルシクロヘキシル；または1-エチルニルシクロヘキシルである場合； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} の少なくとも1つはH以外、である。

【0038】

ある態様において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} のそれぞれがHである場合、Qは、テトラヒドロチエニル、S-オキソ-テトラヒドロチエニル、S,S-ジオキソ-テトラヒドロチエニル、2,2,6,6-テトラメチル-4-ピペリジニル、N-置換ピロリジン-3-イル、N-置換ピペリジン-4-イルまたは3,4,5,6-テトラ-置換テトラヒドロピラン-2-イルではない。

10

【0039】

ある態様において、Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより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。

【0040】

ある態様において、Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより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り、ここでWはOまたは非存在、Xは非存在、そしてYは非存在である。

【0041】

ある態様において、Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zにより置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、ベンズオキサゾリル、ピラジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニルまたはチエニルである。

20

【0042】

ある態様において、各-W-X-Y-Zは独立に、ハロ、ニトロ、CN、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、COOH、 $C(O)O-C_{1-4}$ アルキル、CONH- C_{1-4} アルキル、NHC(O) C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシ、ここで該 C_{1-6} 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシは1以上のハロ、ニトロ、CN、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-6} 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシにより置換されていてもよい。

30

【0043】

ある態様において、各-W-X-Y-Zは独立に、それぞれ1以上のハロ、ニトロ、CN、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、COOH、 $C(O)O-C_{1-4}$ アルキル、CONH- C_{1-4} アルキルまたはNHC(O) C_{1-4} アルキルにより置換されていてもよい、アリールにより置換されたアリール、ヘテロアリールにより置換されたアリール、アリールにより置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリールにより置換されたヘテロアリールである。

40

【0044】

ある態様において、Cyは、それぞれ1、2または3のハロ、CN、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-6} アルキルまたはアリールにより置換されていてもよい、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、ベンズオキサゾリル、ピラジニル、ピラジニル、トリアジニル、フラニルまたはチエニル、ここで該 C_{1-6} アルキルまたはアリールは1、2または3のハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、または SR^a により置換されていてもよい。

【0045】

ある態様において、Qは、それぞれ1、2、3、4または5の-W'-X'-Y'-Z'により置換された、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。

50

【 0 0 4 6 】

ある態様において、各-W' -X' -Y' -Z' は独立に、ハロ、ニトロ、CN、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、COOH、C(O)O-C₁₋₄ アルキル、CONH-C₁₋₄ アルキル、NHC(O)C₁₋₄ アルキル、NR^oSO₂(C₁₋₄ アルキル)、C₁₋₆ 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシ、ここで該 C₁₋₆ 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシは 1 以上のハロ、ニトロ、CN、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシにより置換されている。 10

【 0 0 4 7 】

ある態様において、Qは、それぞれ1、2、3、4または5の OH、C₁₋₄ アルコキシ、NR^oCOO(C₁₋₄ アルキル)、NR^oCO(C₁₋₄ アルキル)、NR^oSO₂(C₁₋₄ アルキル)、アリール、ヘテロアリール、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、または -(C₁₋₄ アルキル)-OHにより置換されている。 20

【 0 0 4 8 】

ある態様において、Qは、それぞれ少なくとも 2 つの-W' -X' -Y' -Z' により置換されたシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、ここで 2 つの該少なくとも 2 つの-W' -X' -Y' -Z' は同じ原子に結合しており、それらが結合している原子と共に、それぞれ1、2または3の-W' -X' -Y' -Z' により置換されている。 30

【 0 0 4 9 】

ある態様において、Qは、それぞれ少なくとも 2 つの-W' -X' -Y' -Z' により置換されたシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、ここで 2 つの該少なくとも 2 つの-W' -X' -Y' -Z' は同じ原子に結合しており、それらが結合している原子と共に、1、2または3の-W' -X' -Y' -Z' により置換されている。 30

【 0 0 5 0 】

ある態様において、各-W' -X' -Y' -Z' は独立に、ハロ、ニトロ、CN、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、COOH、C(O)O-C₁₋₄ アルキル、CONH-C₁₋₄ アルキル、NHC(O)C₁₋₄ アルキル、NR^oSO₂(C₁₋₄ アルキル)、C₁₋₆ 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシ、ここで該 C₁₋₆ 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシは 1 以上のハロ、ニトロ、CN、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ 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、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、またはヘテロシクロアルキルオキシにより置換されている。 40

【 0 0 5 1 】

ある態様において、Qは、それぞれ1、2、3、4または5の-W' -X' -Y' -Z' により置換されている。 50

【 0 0 5 2 】

ある態様において、Qは、少なくとも 1 つの環形成 O 原子を含む3-14 員環ヘテロシクロアルキル基であり、ここで該 3-14 員環ヘテロシクロアルキル基は、1、2、3、4または5の-W' -X' -Y' -Z' によって置換されている。 50

【 0 0 5 3 】

ある態様において、Qは、4-位にて少なくとも1つの-W'-X'-Y'-Z'により置換されたシクロヘキシルである。

【0054】

ある態様において、Qは、4-位にて少なくとも1つのOHにより置換されたシクロヘキシルである。

【0055】

ある態様において、LはSO₂である。

【0056】

ある態様において、Lは、非存在である。

【0057】

ある態様において、Lは、C(O)、C(O)OまたはC(O)NR^gである。

10

【0058】

ある態様において、Lは、C(O)NR^gであり、R^gは、HまたはC₁₋₆ アルキルである。

【0059】

ある態様において、Lは、C(O)NHである。

【0060】

ある態様において、R^Nは、H、C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、または(C₃₋₇ シクロアルキル)アルキルである。

【0061】

ある態様において、R^Nは、Hである。

20

【0062】

ある態様において、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立に、H、OC(O)R^{a'}、OC(O)OR^{b'}、C(O)OR^{b'}、OC(O)NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}R^{d'}、NR^{c'}C(O)R^{a'}、NR^{c'}C(O)OR^{b'}、S(O)R^{a'}、S(O)NR^{c'}R^{d'}、S(O)₂R^{a'}、S(O)₂NR^{c'}R^{d'}、OR^{b'}、SR^{b'}、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ ハロアルキル、C₂₋₁₀ アルケニル、C₂₋₁₀ アルキニル、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、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。

【0063】

ある態様において、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、それぞれ独立に、H、C₁₋₁₀ アルキルまたはC₁₋₁₀ ハロアルキルである。

30

【0064】

ある態様において、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹はそれぞれHである。

【0065】

ある態様において、R³はC₁₋₁₀ アルキルである。

【0066】

ある態様において：

R⁴およびR⁵は それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR⁶およびR⁷は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

40

あるいはR⁸およびR⁹は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR¹⁰およびR¹¹は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-14 員環シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR⁴およびR⁶は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-7 員環縮合 シクロアルキル基または3-7 員環縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

あるいはR⁶およびR⁸は、それらが結合している炭素原子と共に、R¹⁴により置換されていてもよい3-7 員環縮合 シクロアルキル基または3-7 員環縮合 ヘテロシクロアルキル基

50

を形成する；

あるいは R^4 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^4 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^7 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^3 および R^9 は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^6 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する；

あるいは R^9 および R^{10} は共に、 R^{14} により置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン架橋を形成する。

【0067】

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_{1-6} アルキル」の語は、個々にメチル、エチル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、および C_6 アルキルを具体的に開示する意図である。

【0068】

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を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。

【0069】

「 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。

【0070】

本明細書において用いる場合、「置換された」または「置換」の語は、水素原子をH以外の置換基により交換することを意味する。例えば、「N-置換ピペリジン-4-イル」とは、ピペリジニルのNHからのH 原子の非水素置換基、例えば、アルキルによる交換をいう。

【0071】

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」または「アルキレン架橋」の語は、二価のアルキル結合または架橋基をいう。

【0072】

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、プロベ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。

【0073】

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、プロピ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。

【0074】

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

10

20

30

40

50

キル基をいう。ハロアルキル基の例としては、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 、などが挙げられる。

【0075】

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。

【0076】

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、ノルピニル、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、ペンタン、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。

【0077】

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。

【0078】

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には単環式および多環式基が含まれる。「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-ベンゾジオキソール、ベンゾ-1,4-ジオキサン、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。

【0079】

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。

【0080】

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。

10

【0081】

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 OCF_3 である。

【0082】

本明細書において用いる場合、「アリーロキシ」は、-O-アリールをいう。

【0083】

本明細書において用いる場合、「ヘテロアリーロキシ」は、-O-ヘテロアリールをいう。

20

【0084】

本明細書において用いる場合、「シクロアルキロキシ」は、-O-シクロアルキルをいう。

【0085】

本明細書において用いる場合、「ヘテロシクロアルキロキシ」は、-O-ヘテロシクロアルキルをいう。

【0086】

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。

【0087】

本明細書において用いる、「アミノ」は NH_2 をいう。

30

【0088】

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。

【0089】

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。

【0090】

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、 $\text{C}=\text{N}$ 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。

40

【0091】

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

50

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、 α -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 α -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。

【0092】

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。

10

【0093】

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。

【0094】

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。

【0095】

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。

20

【0096】

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。

30

【0097】

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、Biore

40

50

versible 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。

【0098】

合成

本発明の新規化合物は有機合成の当業者に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。

【0099】

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。

【0100】

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、 ^1H または ^{13}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。

【0101】

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。

【0102】

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る。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。

【0103】

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。

【0104】

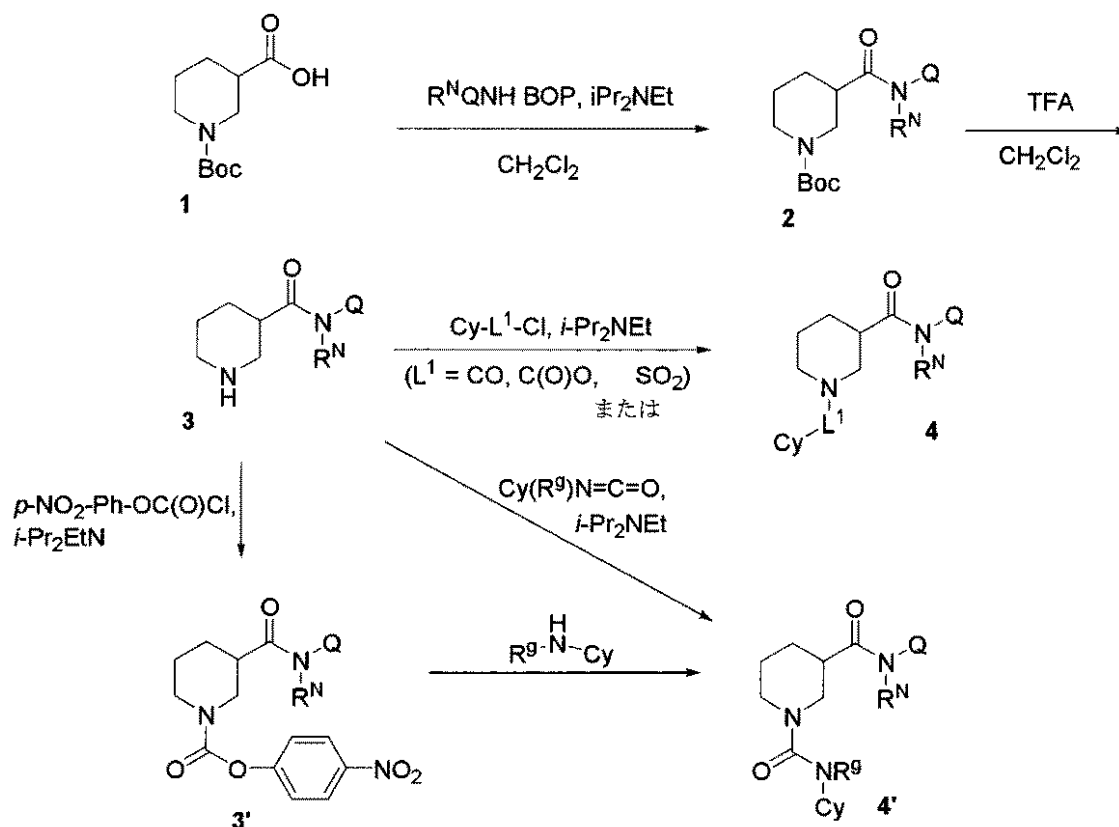
一連の式4のピペリジン-3-カルボキサミドは、スキーム1に示す方法によって調製される。1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸1はカップリング試薬、例えば、BOPを用いてアミン $\text{R}^{\text{N}}\text{QNH}$ (ここでQはシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーラルキル、ヘテロアリーラルキル等であり得、 R^{N} は様々な置換基、例えば、H、(C_{3-7} シクロアルキル)アルキル等であり得る)とカップリングさせると、所望の生成物2が得られる。2のBoc 保護基を、塩化メチレン中のTFAにより除去するとアミノ塩3が得られ、これを直接、様々なハロゲン化アシル $\text{CyC}(\text{O})\text{Cl}$ 、クロロホルメート $\text{CyOC}(\text{O})\text{Cl}$ 、または塩化スルホニル CySO_2Cl (ここでCyは環状部分、例えば、アリール)とカップリングさせると式4の最終化合物が得られる。一連の一般式4'のウレアは、ピペリジン誘導体3を、対応するイソシアナート $\text{Cy}(\text{R}^{\text{Q}})\text{N}=\text{C}=\text{O}$ または対応するアミンカルボニルクロリド $\text{Cy}(\text{R}^{\text{Q}})\text{NHC}(\text{O})\text{Cl}$ で、塩基の存在下で処理することによって調製することが出来る。あるいは、一連の一般式4'のウレアは塩基の存在下でピペリジン誘導体3をp-ニトロフェニルクロロホルメートによって処理すると、活性化カルバメート種3'が形成され、こ

れを次いで好適なアミン $R^9\text{NHCy}$ と反応させることにより調製することが出来る。

【 0 1 0 5 】

スキーム 1

【 化 3 】



10

20

30

40

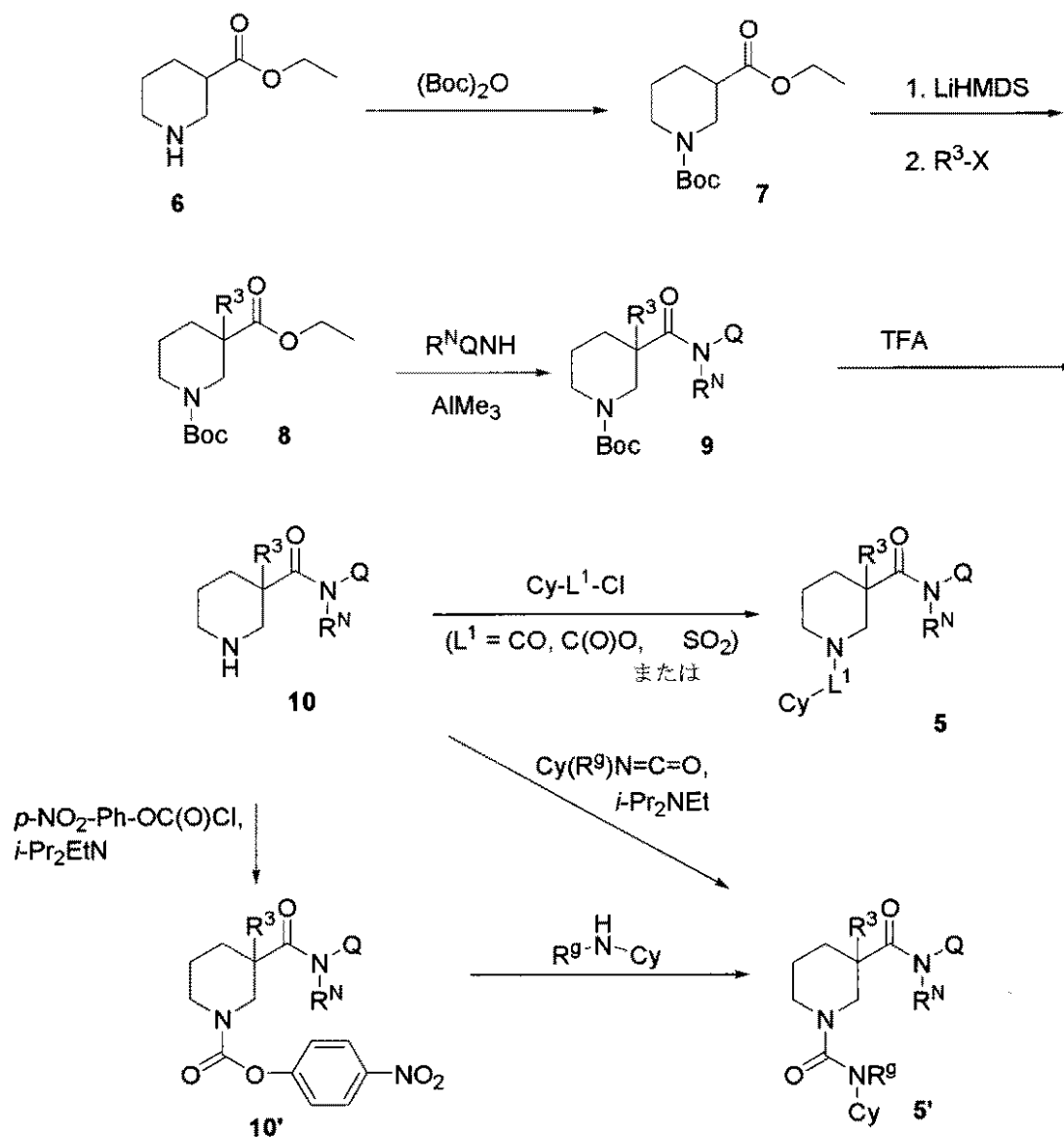
【 0 1 0 6 】

一連の式 5のピペリジン-3-カルボキサミドは、スキーム 2に示す方法によって調製される。エチル ピペリジン-3-カルボキシレート 6を(Boc)₂Oで処理するとBoc-保護化合物 7が得られる。化合物 7を次にLiHMDSで処理し、次いで、有機ハロゲン化物 R^3X (X はハロ、 R^3 は C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル等であり得る)によりアルキル化すると、カップリング生成物 8が得られる。8のエチル エステルを直接対応する アミド9に変換する(ここで Q はシクロアルキル、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等であり得、 R^N は様々な置換基、例えば、 H 、(C_{3-7} シクロアルキル)アルキル等であり得る)。化合物 9のBoc 基をTFAで除去するとTFA 塩 10が得られ、これを様々なハロゲン化アシル $CyC(O)Cl$ 、クロロホルメート $CyOC(O)Cl$ 、または塩化スルホニル $CySO_2Cl$ (ここで Cy は環状部分、例えば、アリール)とカップリングさせると、所望のカップリング生成物5が得られる。一連の一般式 5' のウレアは、ピペリジン 誘導体 10を対応する イソシアナート $Cy(R^9)N=C=O$ または対応する アミン カルボニル クロリド $Cy(R^9)NHC(O)Cl$ により、塩基の存在下で処理することにより調製することが出来る。あるいは、一連の一般式 5' のウレアは、ピペリジン 誘導体 10をp-ニトロフェニル クロロホルメートにより塩基の存在下で処理して活性化カルバメート種10'を形成させ、これを次に好適な アミン $R^9\text{NHCy}$ と反応させることにより調製することが出来る。

【 0 1 0 7 】

スキーム 2

【化 4】



10

20

30

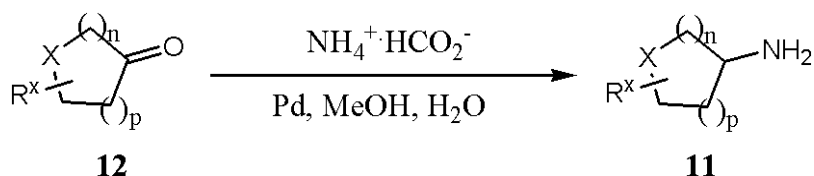
【 0 1 0 8 】

式 11の一級アミンは適当な環状ケトン 12から様々なプロトコールにより調製することが出来、その1つをスキーム 3 (ここで R^x は、例えば、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール等; X は、 CH_2 、O、S、 SO_2 、NH、N-アルキル、N-Boc等; p は1または2; そして n は1または2)に示す。

【 0 1 0 9 】

スキーム 3

【化 5】



40

【 0 1 1 0 】

あるいは、一級アミン11は適当な アルコール 13からメシル化を介し、次いで、メシラート14を対応する アジド15に変換して調製でき、アジド15を還元するとスキーム 4 (R^x 、 X 、 n および p は、スキーム 3において定義したとおり)に示すように所望の一級アミン1

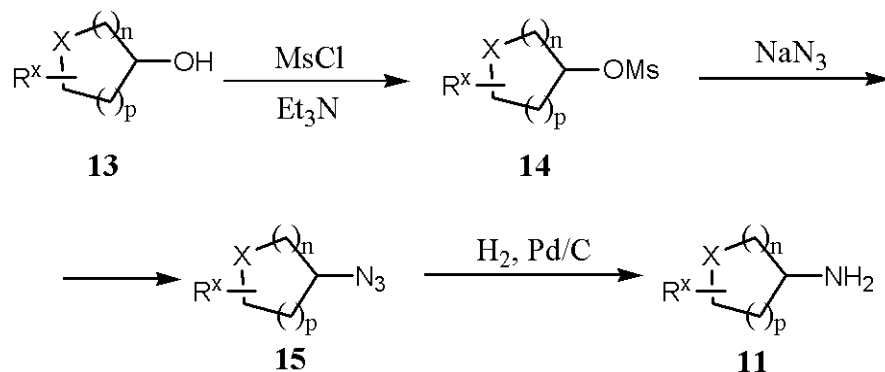
50

1が得られる。

【 0 1 1 1 】

スキーム 4

【 化 6 】



10

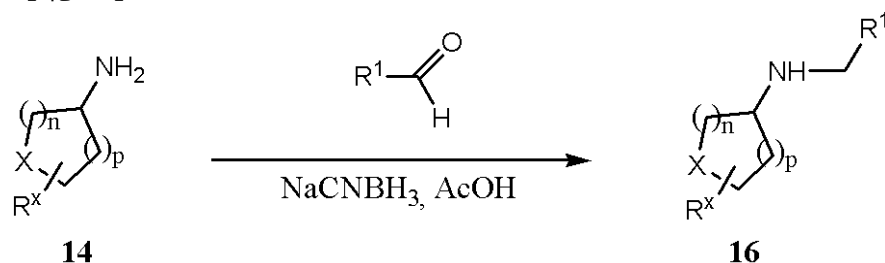
【 0 1 1 2 】

式 16の二級アミンは、適当な環状アミン 11と好適なアルデヒド R^1CHO (ここで R^1 はH、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル等であり得る)とのスキーム 5 (R^x 、 X 、 n および p は、スキーム 3において定義したとおり)に示すような反応により調製することが出来る。

【 0 1 1 3 】

スキーム 5

【 化 7 】



20

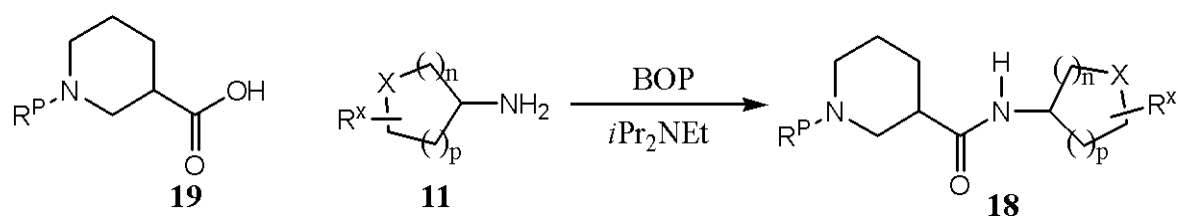
【 0 1 1 4 】

式 18のカルボキサミドはスキーム 6 (X 、 R^x 、 n および p は、スキーム 3において定義したとおり; そして R^p はHまたはアミノ保護基)に示すように、BOPまたはその他の好適なカップリング試薬を用いて調製することが出来る。

【 0 1 1 5 】

スキーム 6

【 化 8 】



30

40

【 0 1 1 6 】

式 23の一級アミンおよび式 20の二級アミンは、スキーム 7に示す方法にしたがって調製することが出来る。好適なプロミド、例えば、21 (Aは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等であり得、 R^2 は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアリル等でありうる)をまず対応するアジド 22に変換でき、次いで水素化を介して所望の一級アミン 23に変換できる。最後に、適当なアルデヒド R^1CHO (ここで R^1 はH、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル等であり

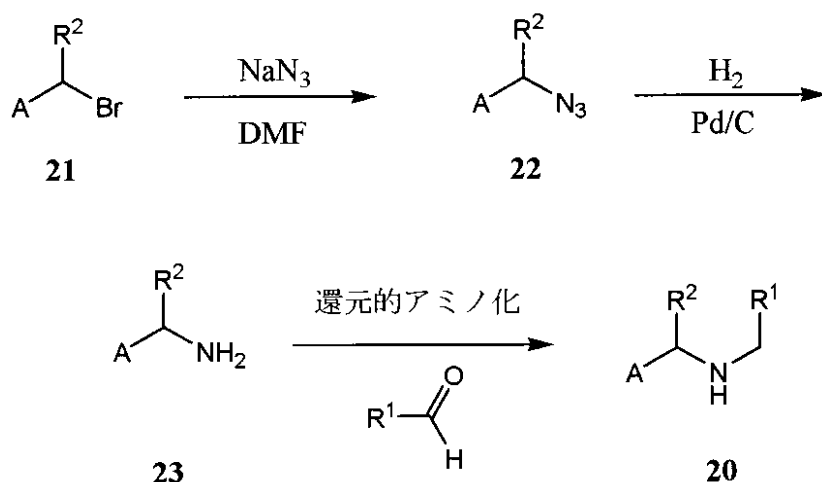
50

得る)の還元的アミノ化により、式 20の二級アミンが得られる。

【 0 1 1 7 】

スキーム 7

【 化 9 】



10

【 0 1 1 8 】

20

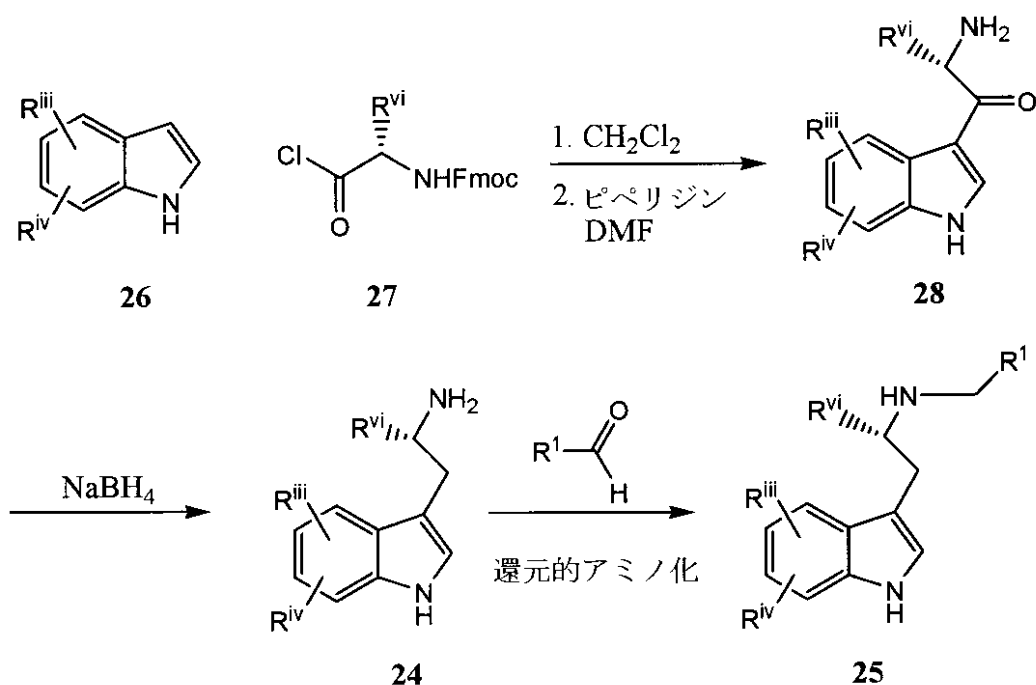
一級アミン24および二級アミン25はスキーム 8 (R^{iii} および R^{iv} は、例えば、ハロ、アルキル、ハロアルキル、OH、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール等)に示す方法にしたがって調製することが出来る。置換インドール 26とFmoc 保護アミノ 酸クロリド 27 (ここで R^{vi} は、例えば、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、OH、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール等)との反応、次いでDMF 中のピペリジンによるFmoc 基の切断により28が得られる。28のカルボニル 基の NaBH_4 による還元により24が得られ、これを適当なアルデヒド R^1CHO (ここで R^1 は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル等であり得る)で還元的アミノ化条件下で処理すると25が得られる。

【 0 1 1 9 】

30

スキーム 8

【 化 1 0 】



40

50

【 0 1 2 0 】

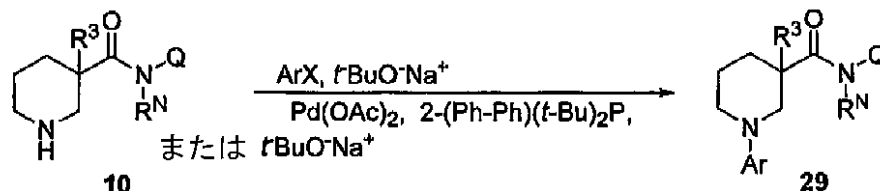
一連の式 29 のピペリジン-3-カルボキサミドはスキーム 9 に示す方法によって調製される。ピペリジン-3-カルボキサミド 10 を式 ArX を有する化合物 (ここで X は脱離基、例えば、ハロゲンであり得、ここで Ar は環状部分、例えば、アリールまたはヘテロアリールであり得、Ar は 1 以上の好適な置換基、例えば、アルキル、アルコキシ等により置換されていてもよい、例えば、ブロモベンゼンと溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド中、塩基、例えば、tert-ブトキシドの存在下でカップリングさせると式 29 の化合物が得られる。あるいは、カップリング反応はパラジウム触媒条件、例えば、Hartwig 条件下で行う。

【 0 1 2 1 】

スキーム 9

10

【 化 1 1 】



【 0 1 2 2 】

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する。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。

20

【 0 1 2 3 】

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。

30

【 0 1 2 4 】

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。

【 0 1 2 5 】

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。MR-関連疾患には、受容体活性または内在性リガンドの受容体への結合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。

40

【 0 1 2 6 】

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

50

性、高血糖、高血圧、高脂血症、認知障害、痴呆症、抑鬱、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。

【0127】

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 活性測定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。

10

【0128】

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、アングナ、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。

【0129】

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、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、脾臓細胞、肝細胞、神経細胞、または眼を構成する細胞である。

20

【0130】

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。

30

【0131】

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。

【0132】

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：

40

(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

50

、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。

【0133】

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、経膈および直腸送達）、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。

【0134】

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、トローチ剤、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。

【0135】

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。

【0136】

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；および香味料。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。

10

20

30

40

50

【0137】

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 100 mg、より通常には約 10～約 30 mg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。

【0138】

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 10 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。

【0139】

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次いで、例えば、0.1～約 500 mg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。

【0140】

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いてもよく、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 20 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。様々な材料をかかる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。

【0141】

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 30 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。

【0142】

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 40 適当な方法で送達する装置から投与してもよい。

【0143】

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。

【0144】

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 50

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。

【0145】

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しうる。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しうる。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。

【0146】

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。共投与（例えば、同時投与、別々の投与、または連続投与）できる例示的な薬剤としては、以下が挙げられる；インスリンおよびインスリンアナログ；インスリン分泌促進物質、例えば、スルホニルウレア（例えば、グリベンクラミドまたはグリピジド）、食事グルコース調節物質（例えば、レバグリニドまたはナテグリニド）、グルカゴン様ペプチド1 アゴニスト（GLP1 アゴニスト）（例えば、エクセナチドまたはリラグルチド（liraglutide））およびジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤（DPP-IV 阻害剤）；インスリン 感作物質、例えば、PPAR アゴニスト（例えば、ピオグリタゾンまたは ロシグリタゾン）；肝臓グルコース産出量を抑制する薬剤（例えば、メトホルミン）；腸からのグルコース吸収を低下させるよう設計された薬剤（例えば、アカルボース）；遷延性高血糖の合併症を治療するよう設計された薬剤（例えば、アルドースレダクターゼ阻害剤）；抗糖尿病薬、例えば、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤、グルコース 6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、グルコキナーゼ活性化剤、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、フルクトース 1,6-ビスホスファターゼ 阻害剤、グルタミン:フルクトース-6-ホスファートアミドトランスフェラーゼ阻害剤；抗肥満薬（例えば、シブトラミンまたはオーリストアット）；抗-異脂肪血症薬、例えば、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤（例えば、プラバスタチン等のスタチン）、PPAR アゴニスト（例えば、ゲムフィブロジル等のフィブラート）、胆汁酸捕捉剤（例えば、コレステラミン）、コレステロール吸収阻害剤（例えば、植物スタノールまたは合成阻害剤）、回腸胆汁酸吸収阻害剤（IBATi）、コレステロール エステル 輸送タンパク質阻害剤、ニコチン酸およびそのアナログ（例えば、ナイアシン）；抗高血圧薬、例えば、遮断薬（例えば、アテノロールまたはインデラル）、ACE 阻害剤（例えば、リシノプリル）、カルシウムアンタゴニスト（例えば、ニフェジピン）、アンジオテンシン受容体アンタゴニスト（例えば、カンデサルタン）、アンタゴニスト、利尿薬（例えば、フロセミドまたはベンズチアジド）；恒常性調節物質、例えば、抗血栓薬、線維素溶解活性化剤、トロンビンアンタゴニスト、Xa 因子阻害剤、VIIa 因子阻害剤、抗血小板薬（例えば、アスピリンまたは クロピドグレル）、抗凝血薬（例えば、ヘパリン、ヒルジン、それらのアナログ）、およびワルファリン；および抗炎症薬、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（例えば、アスピリン）およびステロイド性抗-炎症薬（例えば、コルチゾン）。

【0147】

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

10

20

30

40

50

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。

【0148】

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、 ^2H (重水素でありDとも記載される)、 ^3H (トリチウムでありTとも記載される)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I および ^{131}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、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}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}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br または ^{77}Br が一般にもっとも有用であろう。

10

【0149】

「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 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S および ^{82}Br からなる群から選択される。

20

【0150】

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。

【0151】

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

【0152】

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もよく、これは当業者に明らかである。挿入されていても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

【0153】

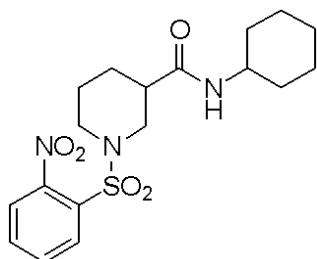
本発明を特定の実施例によりさらに詳細に記載する。以下の実施例は例示の目的で記載されたものであり、決して本発明を限定する意図はない。当業者であれば本質的に同じ結果をもたらすよう変化または改変できる様々な必須でないパラメーターを容易に認識するであろう。実施例部分の化合物は、本明細書に提供する1以上のアッセイによると、11 HSD1またはMRの阻害剤またはアンタゴニストであることが判明した。

【実施例】

【0154】

実施例 1

【化 1 2】



【0 1 5 5】

N-シクロヘキシル-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド
ステップ 1

10

【0 1 5 6】

1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(69 mg、0.3 mmol)、シクロヘキサミン(30 mg、0.3)およびBOP(140 mg)の1.0 mLメチレンクロライド中の溶液へ68.5 μ LのNN-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、直接Combi-Flashにて精製し、EtOAc/ヘキサンで溶出して70 mgの目的生成物を得た。

【0 1 5 7】

ステップ 2

【0 1 5 8】

20

tert-ブチル 3-(シクロヘキシルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(70 mg)の4.5 mLメチレンクロライドおよび0.5 mL水中の溶液へ5 mL TFAを添加した。反応混合物は室温で50分間攪拌し次いで、減圧下で濃縮して残存物を得た。

【0 1 5 9】

ステップ 3

【0 1 6 0】

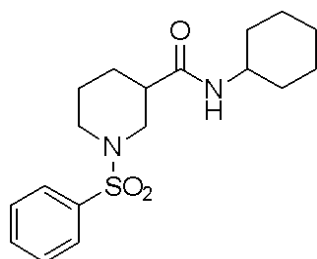
2-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロライド(12.3 mg)およびステップ 2 で得た N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド(TFA塩、18 mg)の0.2 mLアセトニトリル溶液へトリエチルアミン(19.3 μ L)を添加した。反応混合物は室温で2時間攪拌し、HPLCで直接精製して13.2 mgの目的生成物を得た。LCMS: m/z 396.1 ($M+H$)⁺; 813.3 ($2M+Na$)⁺

30

【0 1 6 1】

実施例 2

【化 1 3】



40

【0 1 6 2】

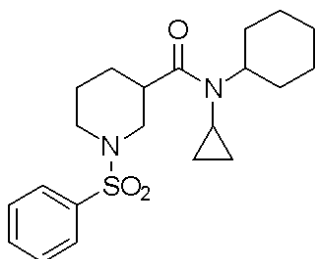
N-シクロヘキシル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS: m/z 351.1 ($M+H$)⁺; 373.0 ($M+Na$)⁺; 723.2 ($2M+Na$)⁺

【0 1 6 3】

実施例 3

【化 1 4】



【 0 1 6 4】

N-シクロヘキシル-N-シクロプロピル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

10

ステップ 1

【 0 1 6 5】

ベンジルピペリジン-3-カルボキシレート(TFA塩、1.5 g)および炭酸カリウム(2.2 g)の10 mL アセトニトリル溶液へ0.409 mL ベンゼンスルホニルクロライドを添加した。反応混合物は室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、塩水(brine)および Na_2SO_4 にて乾燥した。濾過した後、ろ液を濃縮して残存物を得た。

【 0 1 6 6】

ステップ 2

【 0 1 6 7】

20

ステップ1の残存物をPd/Cを触媒として水素化した。

【 0 1 6 8】

ステップ 3

【 0 1 6 9】

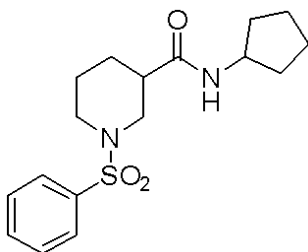
1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボン酸(20 mg)、N-シクロプロピルシクロヘキサンアミン(10 mg)およびベンズトリアゾル-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(36 mg)のDMF(200 μL)溶液へN,N-ジイソプロピルエチルアミン(26 μL)を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、直接分取HPLCにて精製した。LCMS m/z 391.1 ($M+H$)⁺; 803.2 (2M+Na)⁺

30

【 0 1 7 0】

実施例 4

【化 1 5】



【 0 1 7 1】

N-シクロペンチル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

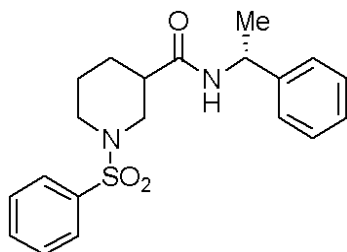
40

本化合物を実施例1と同様の方法を用いて調製した。LCMS: m/z 337.1 ($M+H$)⁺; 359.0 ($M+Na$)⁺; 695.2 (2M+Na)⁺

【 0 1 7 2】

実施例 5

【化 16】



【0173】

N-[(1R)-1-フェニルエチル]-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

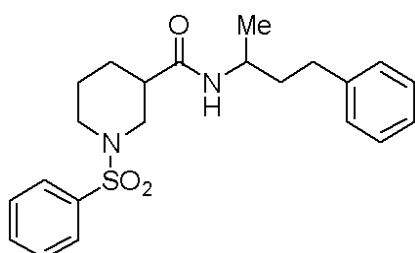
10

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 373.1 ($M + H$)⁺ ; 395.0 ($M + Na$)⁺ ; 767.5 ($2M + Na$)⁺

【0174】

実施例 6

【化 17】



20

【0175】

N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

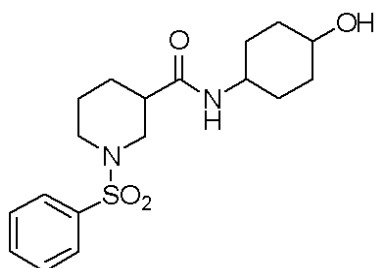
本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 401.0 ($M + H$)⁺ ; 423.1 ($M + Na$)⁺

【0176】

実施例 7

【化 18】

30



【0177】

N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

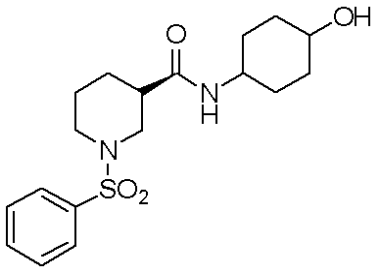
40

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 367.0 ($M + H$)⁺ ; 755.0 ($2M + Na$)⁺

【0178】

実施例 8

【化 19】



【0179】

10

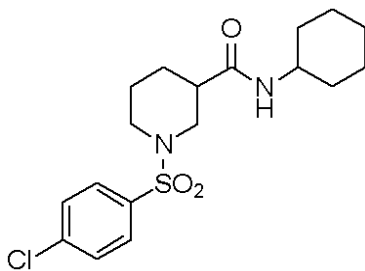
(3R)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 367.1 ($M + H$)⁺ ; 755.2 ($M + Na$)⁺

【0180】

実施例 9

【化 20】



20

【0181】

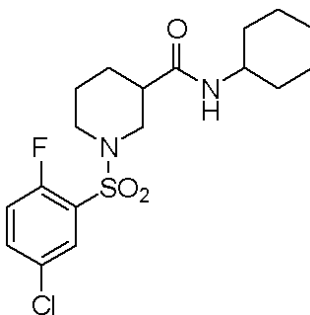
1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : 385.1 ($M + H$)⁺ ; 387.1 ($M + Na$)⁺ ; 791.2 ($2M + Na$)⁺

実施例 10

30

【化 21】



40

【0182】

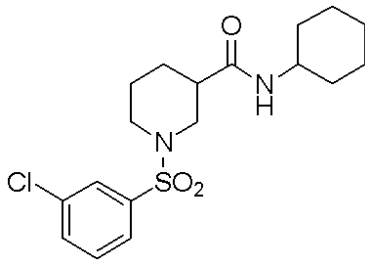
1-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 403.1 ($M + H$)⁺ ; 425.1 ($M + Na$)⁺ ; 827.2 ($2M + Na$)⁺

【0183】

実施例 11

【化 2 2】



【0184】

1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

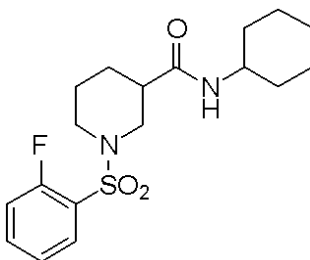
10

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 385.1 ($M + H$)⁺ ; 791.2 ($2M + Na$)⁺

【0185】

実施例 1 2

【化 2 3】



20

【0186】

N-シクロヘキシル-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

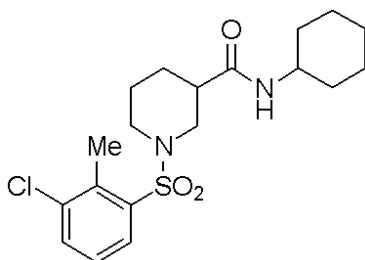
本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 369.1 ($M + H$)⁺ ; 391.1 ($M + Na$)⁺ ; 759.2 ($2M + Na$)⁺

【0187】

実施例 1 3

【化 2 4】

30



【0188】

1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

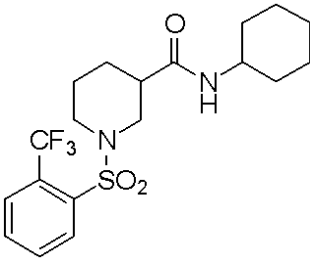
40

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 399.1 ($M + H$)⁺ ; 819.2 ($2M + Na$)⁺

【0189】

実施例 1 4

【化 2 5】



【 0 1 9 0】

N-シクロヘキシル-1-{[2-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド

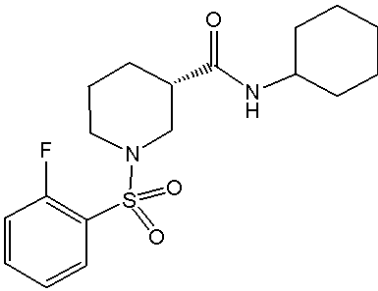
10

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 419.1 ($M + H$)⁺ ; 441.1 ($M + Na$)⁺ ; 859.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 1 9 1】

実施例 1 5

【化 2 6】



20

【 0 1 9 2】

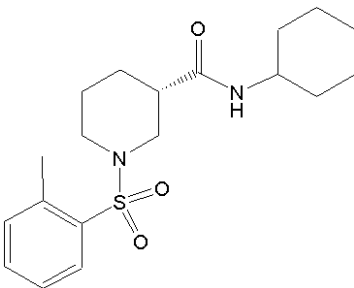
(3S)-N-シクロヘキシル-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

30

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用い、(3S)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸を出発物質として調製した。LCMS : m/z 369.1 ($M + H$)⁺

実施例 1 6

【化 2 7】



40

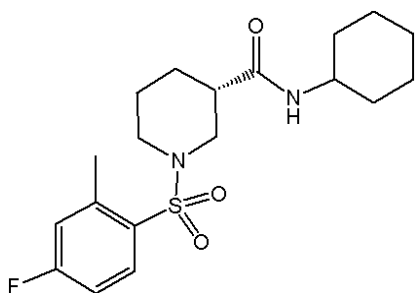
【 0 1 9 3】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-[(2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 365.1 ($M + H$)⁺

実施例 1 7

【化 2 8】



【 0 1 9 4】

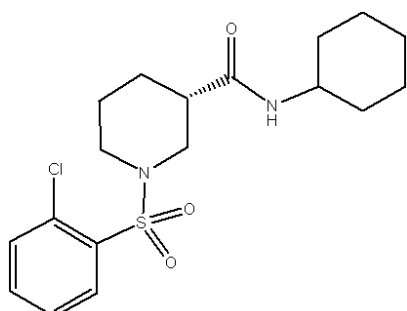
10

(3 S)-N-シクロヘキシル-1-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 383.1 ($M + H$)⁺

実施例 1 8

【化 2 9】



20

【 0 1 9 5】

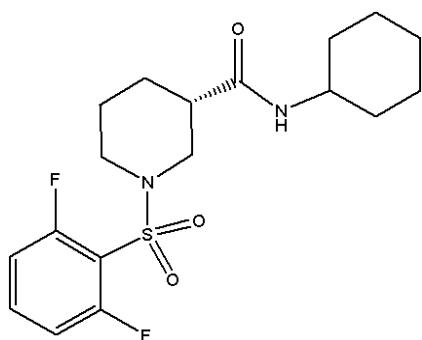
(3 S)-1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 385.1 ($M + H$)⁺

実施例 1 9

30

【化 3 0】



40

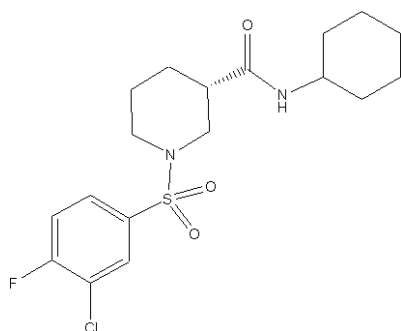
【 0 1 9 6】

(3 S)-N-シクロヘキシル-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 387.1 ($M + H$)⁺

実施例 2 0

【化 3 1】



10

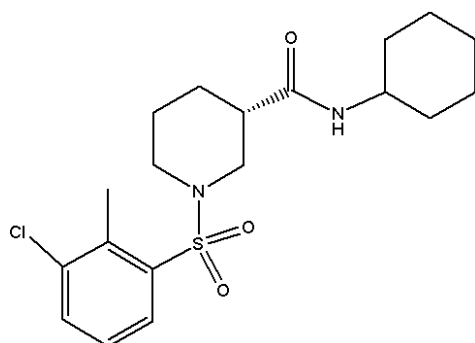
【 0 1 9 7】

(3S)-1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 403.1 ($M + H$)⁺

実施例 2 1

【化 3 2】



20

【 0 1 9 8】

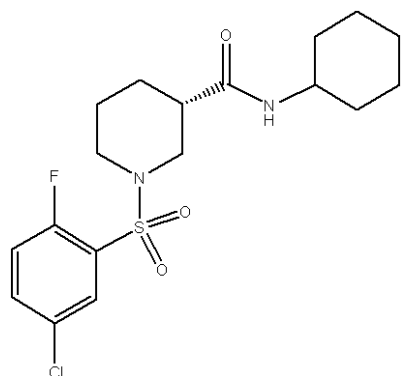
(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 399.1 ($M + H$)⁺

30

実施例 2 2

【化 3 3】



40

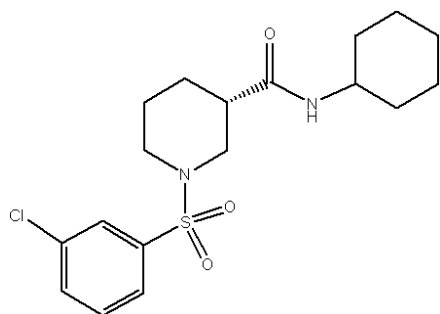
【 0 1 9 9】

(3S)-1-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 403.1 ($M + H$)⁺

実施例 2 3

【化 3 4】



【 0 2 0 0 】

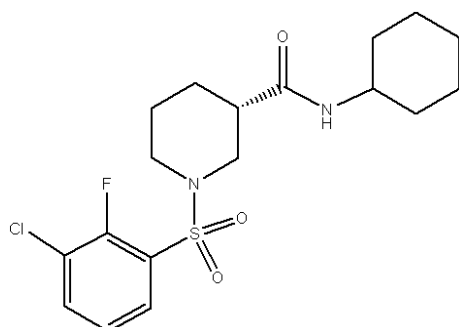
10

(3S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 385.1 ($M + H$)⁺

実施例 24

【化 3 5】



20

【 0 2 0 1 】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

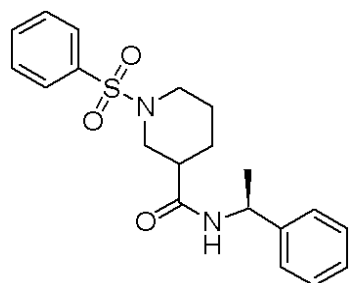
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 403.1 ($M + H$)⁺

30

【 0 2 0 2 】

実施例 25

【化 3 6】



40

【 0 2 0 3 】

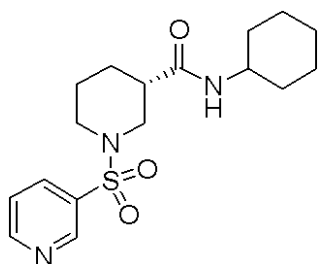
N-[(1S)-1-フェニルエチル]-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 373.0 ($M + H$)⁺ ; 395.0 ($M + Na$)⁺

【 0 2 0 4 】

実施例 27

【化 3 7】



【 0 2 0 5】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

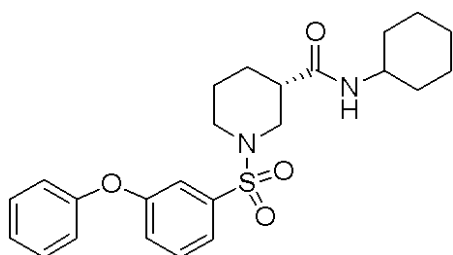
10

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 352.1 ($M+H$)⁺ ; 725.3 (2M+Na)

【 0 2 0 6】

実施例 28

【化 3 8】



20

【 0 2 0 7】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-[(3-フェノキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

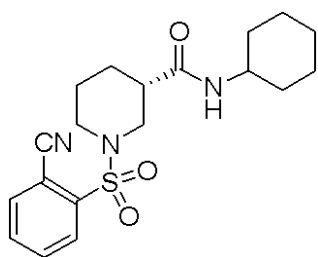
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 443.2 ($M+H$)⁺

【 0 2 0 8】

実施例 29

30

【化 3 9】



【 0 2 0 9】

(3S)-1-[(2-シアノフェニル)スルホニル]-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

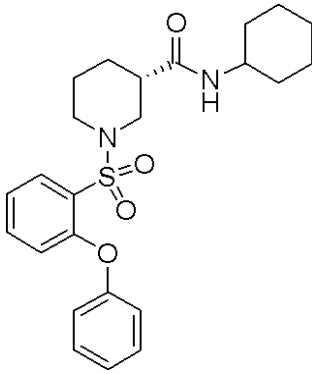
40

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 376.1 ($M+H$)⁺ ; 773.2 (2M+Na)⁺

【 0 2 1 0】

実施例 30

【化 4 0】



10

【 0 2 1 1】

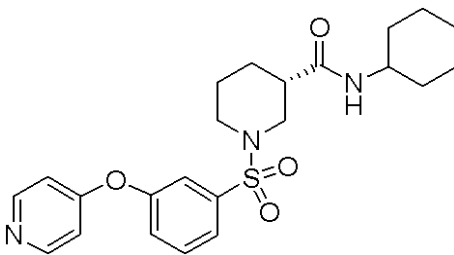
(3S)-N-シクロヘキシル-1-[(2-フェノキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 443.2 ($M + H$)⁺

【 0 2 1 2】

実施例 3 1

【化 4 1】



20

【 0 2 1 3】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-{[3-(ピリジン-4-イルオキシ)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸

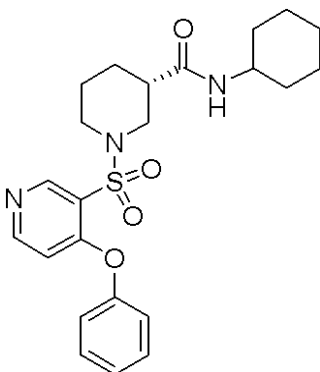
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 444.1 ($M + H$)⁺ ; 466.1 ($M + Na$)⁺

30

【 0 2 1 4】

実施例 3 2

【化 4 2】



40

【 0 2 1 5】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-[(4-フェノキシピリジン-3-イル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸

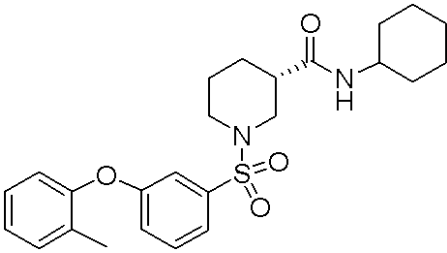
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 444.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 1 6】

50

実施例 3 3

【化 4 3】



【0217】

10

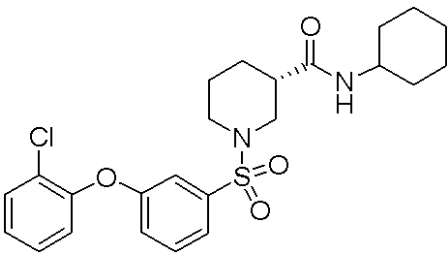
(3S)-N-シクロヘキシル-1-{[3-(2-メチルフェノキシ)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 457.1 ($M + H$)⁺

【0218】

実施例 3 4

【化 4 4】



【0219】

20

(3S)-1-{[3-(2-クロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

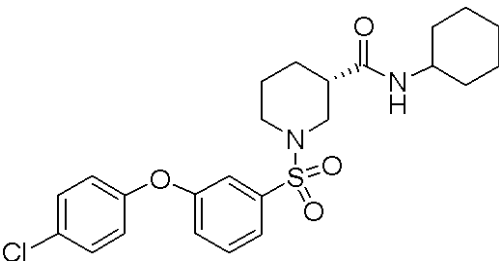
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 477.1 ($M + H$)⁺

【0220】

30

実施例 3 5

【化 4 5】



【0221】

40

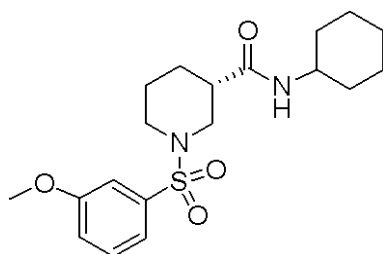
(3S)-1-{[3-(4-クロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 477.1 ($M + H$)⁺

【0222】

実施例 3 6

【化 4 6】



【 0 2 2 3】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

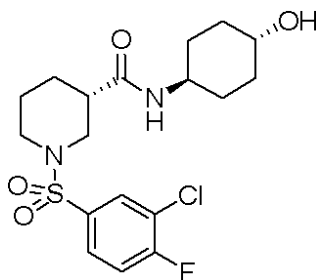
10

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 381.1 ($M + H$)⁺ ; 783.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 2 4】

実施例 37

【化 4 7】



20

【 0 2 2 5】

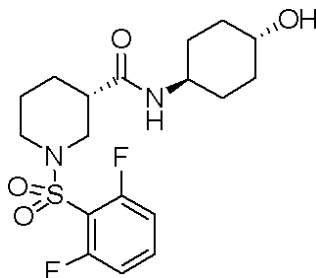
(3S)-1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 419.0 ($M + H$)⁺ ; 441.1 ($M + Na$)⁺

【 0 2 2 6】

実施例 38

【化 4 8】



40

【 0 2 2 7】

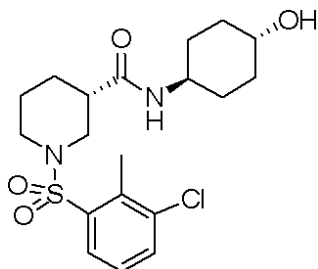
(3S)-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 403.1 ($M + H$)⁺ ; 425.1 ($M + Na$)⁺ ; 827.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 2 8】

実施例 39

【化 4 9】



【 0 2 2 9】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

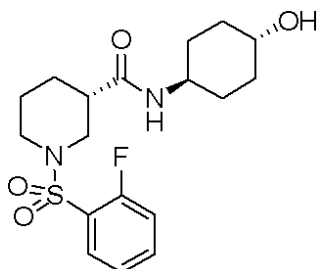
10

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 415.0 ($M + H$)⁺ ; 851.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 3 0】

実施例 40

【化 5 0】



20

【 0 2 3 1】

(3S)-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

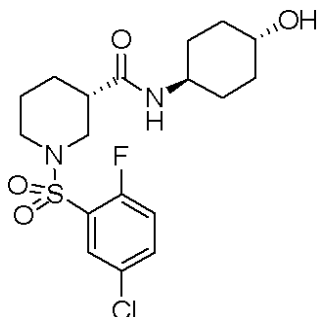
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 385.1 ($M + H$)⁺ ; 791.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 3 2】

実施例 41

30

【化 5 1】



【 0 2 3 3】

(3S)-1-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

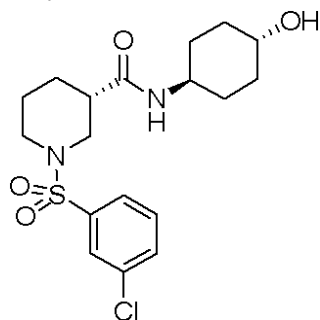
40

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 419.1 ($M + H$)⁺ ; 859.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 3 4】

実施例 42

【化 5 2】



【 0 2 3 5 】

10

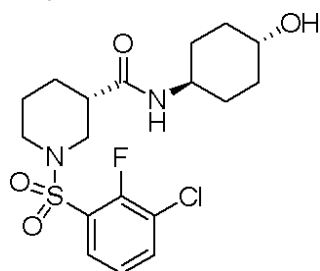
(3 S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 401.0 ($M + H$)⁺ ; 823.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 3 6 】

実施例 4 3

【化 5 3】



20

【 0 2 3 7 】

(3 S)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

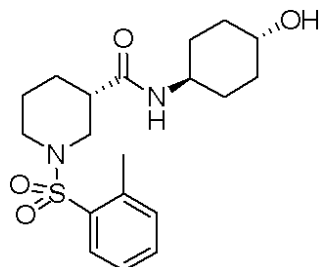
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 419.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 3 8 】

30

実施例 4 4

【化 5 4】



40

【 0 2 3 9 】

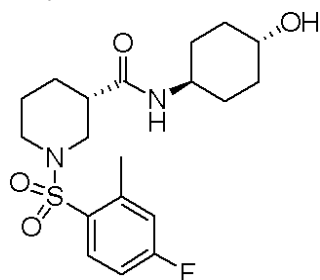
(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 381.1 ($M + H$)⁺ ; 783.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 4 0 】

実施例 4 5

【化 5 5】



【 0 2 4 1】

10

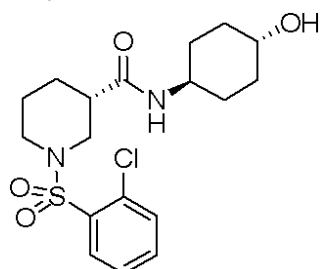
(3S)-1-[(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 399.1 ($M+H$)⁺ ; 819.3 ($2M+Na$)⁺

【 0 2 4 2】

実施例 46

【化 5 6】



20

【 0 2 4 3】

(3S)-1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

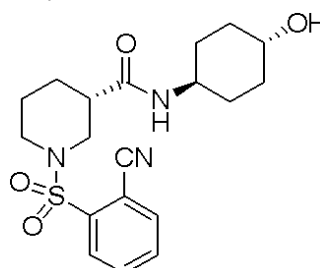
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 401.0 ($M+H$)⁺ ; 823.2 ($2M+Na$)⁺

【 0 2 4 4】

30

実施例 47

【化 5 7】



40

【 0 2 4 5】

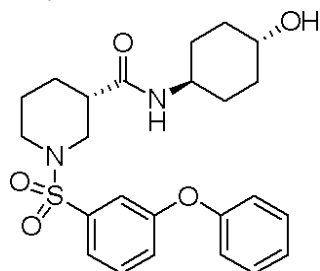
(3S)-1-[(2-シアノフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 392.1 ($M+H$)⁺ ; 414.0 ($M+Na$)⁺

【 0 2 4 6】

実施例 48

【化 5 8】



【 0 2 4 7】

(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-フェノキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

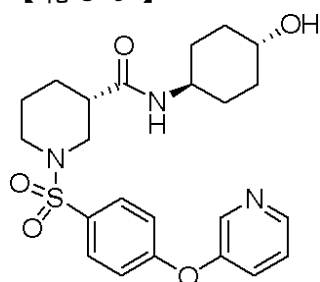
10

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 459.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 4 8】

実施例 4 9

【化 5 9】



20

【 0 2 4 9】

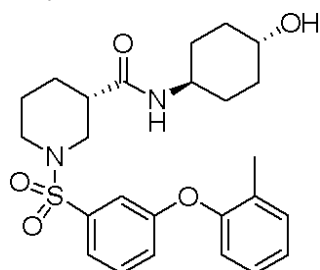
(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-{[4-(ピリジン-3-イルオキシ)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 460.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 5 0】

実施例 5 0

【化 6 0】



40

【 0 2 5 1】

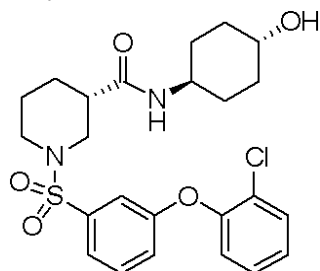
(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-{[3-(2-メチルフェノキシ)フェニル]スルホニル}-ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 473.2 ($M + H$)⁺

【 0 2 5 2】

実施例 5 1

【化 6 1】



【 0 2 5 3】

(3 S)-1-{[3-(2-クロロフェノキシ)フェニル]スルホニル}-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-ピペリジン-3-カルボキサミド

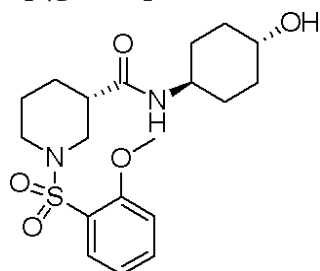
10

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 493.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 5 4】

実施例 5 2

【化 6 2】



20

【 0 2 5 5】

(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(2-メトキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

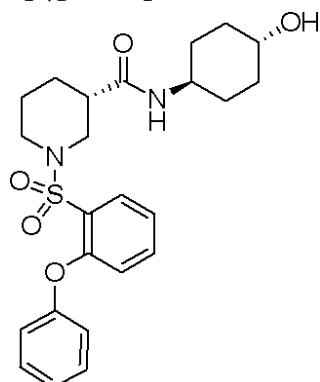
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 397.2 ($M + H$)⁺ ; 815.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 5 6】

実施例 5 3

30

【化 6 3】



40

【 0 2 5 7】

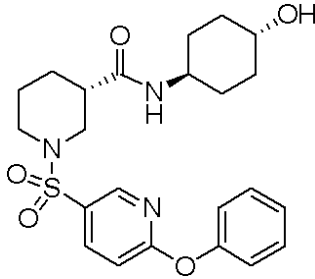
(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(2-フェノキシフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 459.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 5 8】

実施例 5 4

【化 6 4】



【 0 2 5 9】

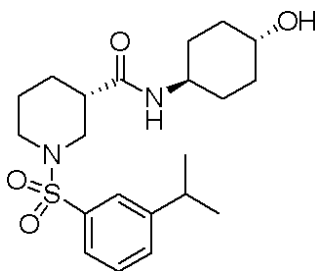
(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(6-フェノキシピリジン-3-イル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 460.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 6 0】

実施例 5 5

【化 6 5】



【 0 2 6 1】

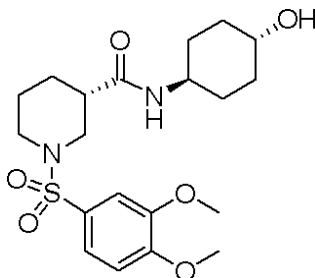
(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-イソプロピルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 409.2 ($M + H$)⁺ ; 839.4 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 6 2】

実施例 5 6

【化 6 6】



【 0 2 6 3】

(3 S)-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 427.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 6 4】

実施例 5 7

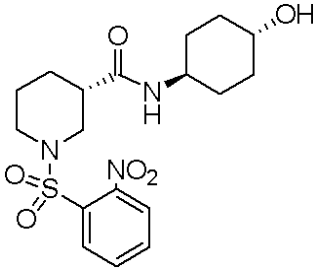
10

20

30

40

【化 6 7】



【 0 2 6 5】

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(2-ニトロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

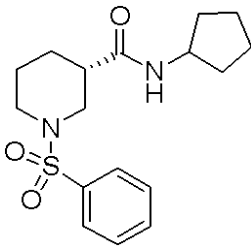
10

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 412.1 ($M + H$)⁺ ; 845.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 2 6 6】

実施例 58

【化 6 8】



20

【 0 2 6 7】

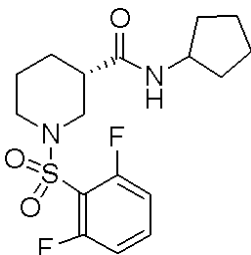
(3S)-N-シクロペンチル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 337.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 6 8】

実施例 59

【化 6 9】



30

【 0 2 6 9】

(3S)-N-シクロペンチル-1-[(2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

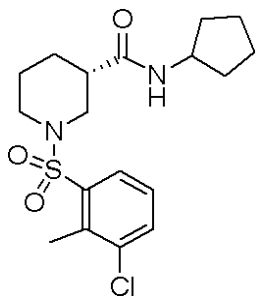
40

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 373.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 7 0】

実施例 60

【化 7 0】



【 0 2 7 1】

10

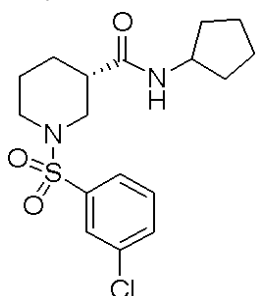
(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-シクロペンチルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 385.1 ($M + H$)⁺

【 0 2 7 2】

実施例 6 1

【化 7 1】



20

【 0 2 7 3】

(3S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロペンチルピペリジン-3-カルボキサミド

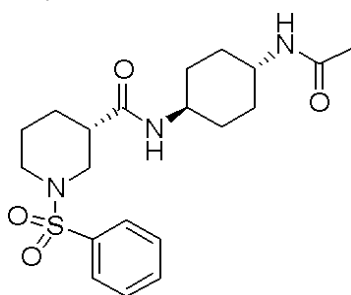
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 371.1 ($M + H$)⁺ ; 763.1 ($2M + Na$)⁺

30

【 0 2 7 4】

実施例 6 2

【化 7 2】



40

【 0 2 7 5】

(3S)-N-[トランス-4-(アセチルアミノ)シクロヘキシル]-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

ステップ 1

【 0 2 7 6】

室温にて、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジアミン(0.0261g、0.23mmol)のアセトニトリル(0.2mL)中の溶液へ、wアセチルクロライド(16.4μL、0.23mmol)のアセトニトリル(0.3mL)中の溶液をゆっくり添加し、次いでジイソプロピルエチルアミンをゆっくり添加した。混合物を室温にて30分間攪拌した。

50

【 0 2 7 7 】

ステップ 2

【 0 2 7 8 】

上記混合物へ、(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(50 mg、0.22 mmol)およびベンズトリアゾル-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(101 mg、0.23 mmol)のアセトニトリル(0.5 mL)中の混合物、次いでジイソプロピルエチルアミン(55 μ L)を室温で撹拌しながらゆっくり添加した。2時間室温で撹拌した後、反応混合物を濃縮し、残存物を次のステップに用いた。

【 0 2 7 9 】

ステップ 3

【 0 2 8 0 】

ステップ2の残存物の4N HClのジオキサン(1.5 mL)溶液を1時間、室温で撹拌した。溶媒を除去した後、残存物を以下のステップで用いた。

【 0 2 8 1 】

ステップ 4

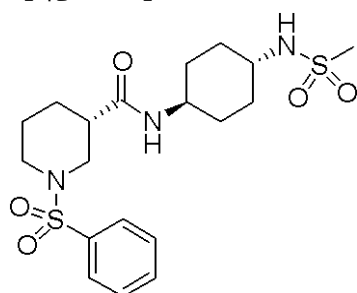
【 0 2 8 2 】

ステップ3からの残存物、 K_2CO_3 (90 mg、0.65 mmol)、およびベンゼンスルホンクロライド(41.7 μ L、0.33 mmol)のアセトニトリル(0.3 mL)溶液を室温で一晩撹拌した。5.1 mg(5.7%)の最終生成物を調製HPLCによる精製作業の後に得た。LCMS： m/z 408.1 ($M+H$)⁺

【 0 2 8 3 】

実施例 6 3

【 化 7 3 】



【 0 2 8 4 】

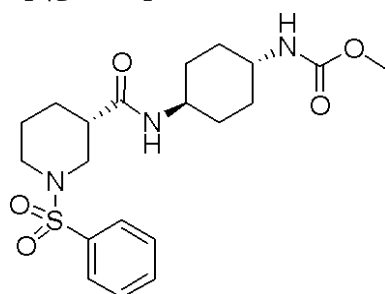
(3S)-N-{トランス-4-[(メチルスルホニル)アミノ]シクロヘキシル}-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例63と同様の方法にて調製した。LCMS： m/z 444.1 ($M+H$)⁺；466.0 ($M+Na$)⁺

【 0 2 8 5 】

実施例 6 4

【 化 7 4 】



【 0 2 8 6 】

メチル[トランス-4-({[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル]カルボニル

10

20

30

40

50

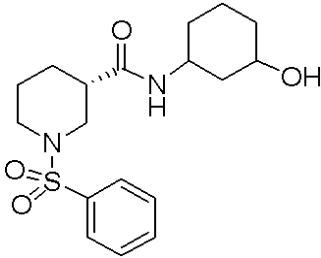
ル}アミノ)シクロヘキシル]カルバメート

本化合物を実施例 6 3 と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 424.1 ($M + H$)⁺ ; 446.1 ($M + Na$)⁺

【0287】

実施例 6 5

【化 7 5】



10

【0288】

(3S)-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。

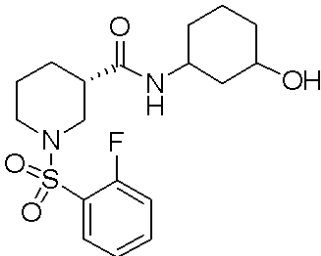
【0289】

LCMS : m/z 367.1 ($M + H$)⁺ ; 755.3 ($2M + Na$)⁺

【0290】

実施例 6 6

【化 7 6】



20

【0291】

(3S)-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。

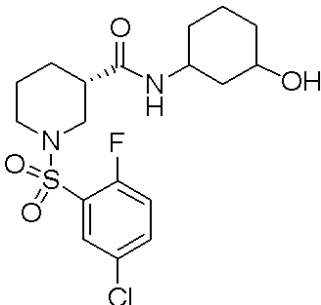
【0292】

LCMS : m/z 385.1 ($M + H$)⁺ ; 791.2 ($2M + Na$)⁺

【0293】

実施例 6 7

【化 7 7】



40

【0294】

(3S)-1-[(5-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。

50

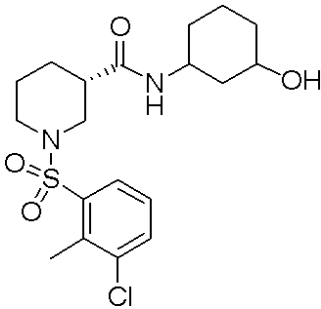
【 0 2 9 5 】

L C M S : m/z 419.0 (M + H)⁺ ; 859.0 (2M + Na)⁺

【 0 2 9 6 】

実施例 6 8

【 化 7 8 】



10

【 0 2 9 7 】

(3S)-1-[(3-chloro-2-methylphenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。

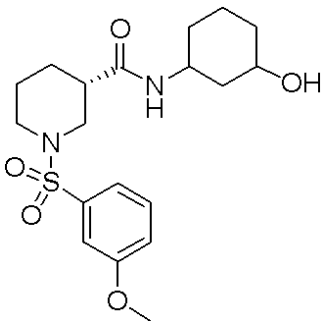
【 0 2 9 8 】

L C M S : m/z 415.1 (M + H)⁺ ; 437.0 (M + Na)⁺

【 0 2 9 9 】

実施例 6 9

【 化 7 9 】



30

【 0 3 0 0 】

(3S)-N-(3-hydroxycyclohexyl)-1-[(3-methoxyphenyl)sulfonyl]piperidine-3-carboxamide

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。

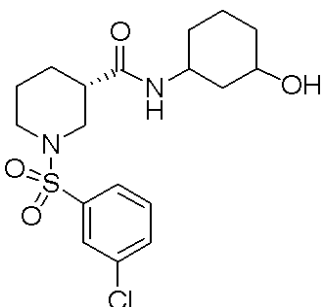
【 0 3 0 1 】

L C M S : m/z 397.1 (M + H)⁺ ; 815.3 (2M + Na)⁺

【 0 3 0 2 】

実施例 7 0

【 化 8 0 】



40

【 0 3 0 3 】

(3S)-1-[(3-chlorophenyl)sulfonyl]-N-(3-hydroxycyclohexyl)piperidine-3-carboxamide

50

ジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

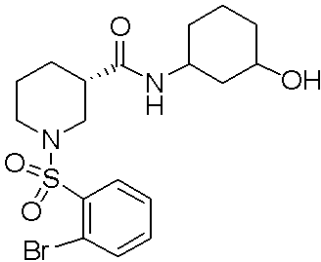
【0304】

LCMS : m/z 401.0 (M + H)⁺ ; 823.0 (2M + Na)⁺

【0305】

実施例 71

【化81】



10

【0306】

(3S)-1-[(2-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリ

ジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

【0307】

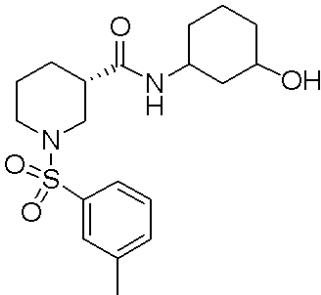
LCMS : m/z 445.0 (M + H)⁺

20

【0308】

実施例 72

【化82】



30

【0309】

(3S)-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]ピペリ

ジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

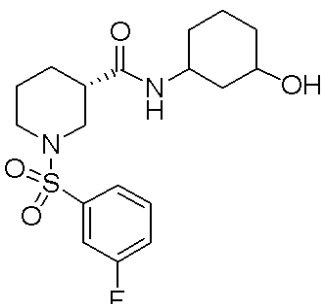
【0310】

LCMS : m/z 381.1 (M + H)⁺ ; 783.2 (2M + Na)⁺

【0311】

実施例 73

【化83】



40

【0312】

(3S)-1-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペ

50

リジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

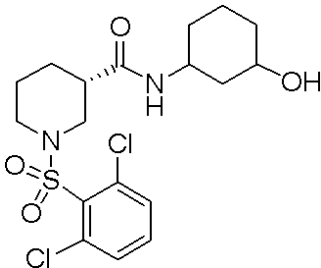
【0313】

LCMS : m/z 385.1 (M + H)⁺ ; 791.2 (2M + Na)⁺

【0314】

実施例 74

【化84】



10

【0315】

(3S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

【0316】

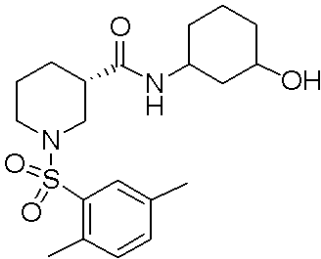
LCMS : m/z 435.0 (M + H)⁺

20

【0317】

実施例 75

【化85】



30

【0318】

(3S)-1-[(2,5-ジメチルフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

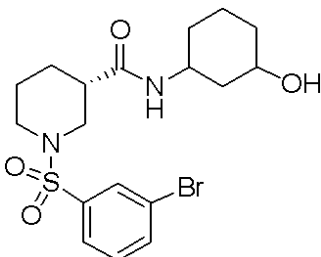
【0319】

LCMS : m/z 395.1 (M + H)⁺ ; 811.2 (2M + Na)⁺

【0320】

実施例 76

【化86】



40

【0321】

(3S)-1-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

50

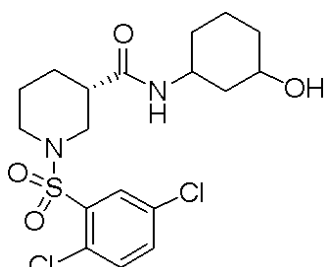
【 0 3 2 2 】

L C M S : m / z 445.0 ($M + H$) $^{+}$

【 0 3 2 3 】

実施例 77

【 化 8 7 】



10

【 0 3 2 4 】

(3S)-1-[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)
 ピペリジン-3-カルボキサミド

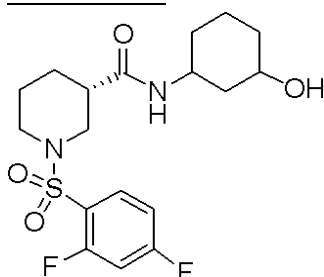
本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。

【 0 3 2 5 】

L C M S : m / z 435.0 ($M + H$) $^{+}$; 893.0 ($2M + Na$) $^{+}$

【 0 3 2 6 】

実施例 78



20

【 0 3 2 7 】

(3S)-1-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)
)ピペリジン-3-カルボキサミド

30

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

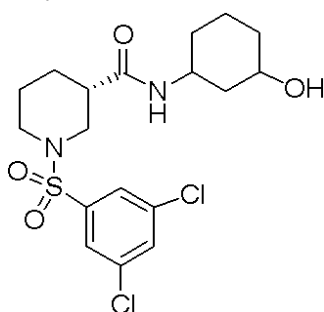
【 0 3 2 8 】

L C M S : m / z 403.1 ($M + H$) $^{+}$; 827.2 ($2M + Na$) $^{+}$

【 0 3 2 9 】

実施例 79

【 化 8 8 】



40

【 0 3 3 0 】

(3S)-1-[(3,5-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)
 ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。

【 0 3 3 1 】

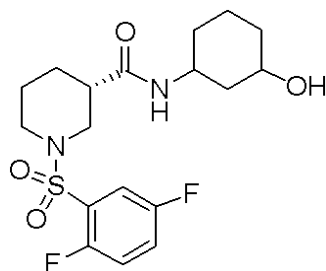
50

LCMS : m/z 435.0 ($M+H$)⁺ ; 893.0 ($2M+Na$)⁺

【0332】

実施例 80

【化89】



10

【0333】

(3S)-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例15と同様の方法を用いて調製した。

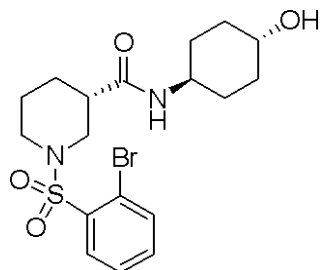
【0334】

LCMS : m/z 403.1 ($M+H$)⁺ ; 827.2 ($2M+Na$)⁺

【0335】

実施例 81

【化90】



20

【0336】

(3S)-1-[(2-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

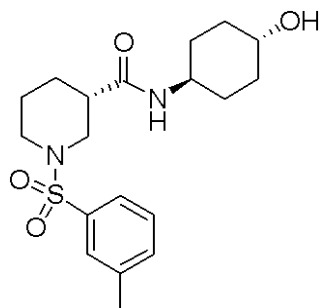
30

本化合物を実施例15と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 445.0 ($M+H$)⁺

【0337】

実施例 82

【化91】



40

【0338】

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

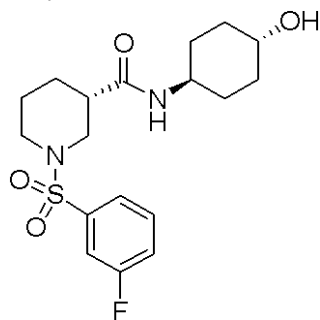
本化合物を実施例15と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 381.1 ($M+H$)⁺ ; 783.3 ($2M+Na$)⁺

【0339】

実施例 83

50

【化 9 2】



【 0 3 4 0 】

10

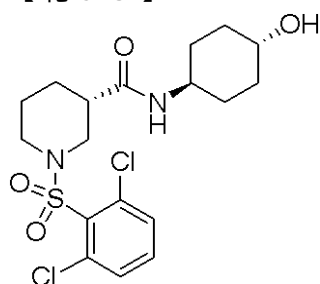
(3 S)-1-[(3-フルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 385.1 ($M + H$)⁺ ; 791.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 3 4 1 】

実施例 8 4

【化 9 3】



20

【 0 3 4 2 】

(3 S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

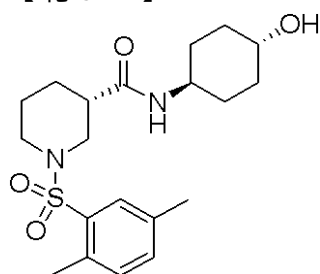
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 435.1 ($M + H$)⁺

30

【 0 3 4 3 】

実施例 8 5

【化 9 4】



40

【 0 3 4 4 】

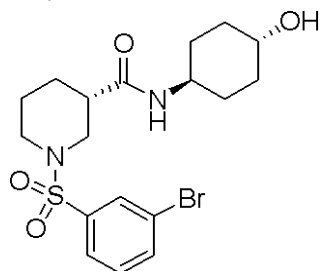
(3 S)-1-[(2,5-ジメチルフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 395.1 ($M + H$)⁺ ; 811.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 3 4 5 】

実施例 8 6

【化 9 5】



【 0 3 4 6】

(3 S)-1-[(3-ブロモフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

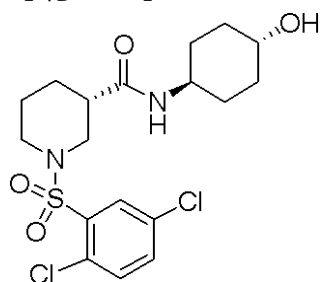
10

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 445.0 ($M + H$)⁺

【 0 3 4 7】

実施例 8 7

【化 9 6】



20

【 0 3 4 8】

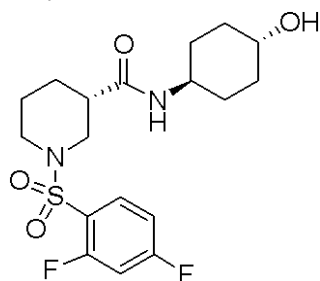
(3 S)-1-[(2,5-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 435.0 ($M + H$)⁺

【 0 3 4 9】

実施例 8 8

【化 9 7】



40

【 0 3 5 0】

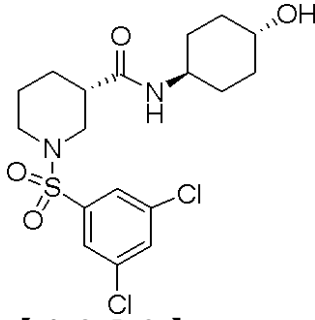
(3 S)-1-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 403.1 ($M + H$)⁺ ; 827.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 3 5 1】

実施例 8 9

【化 9 8】



【 0 3 5 2】

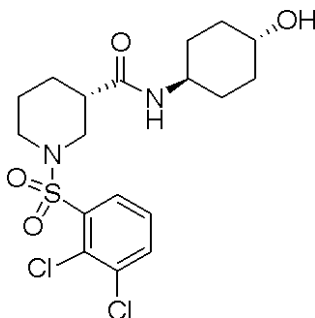
(3 S)-1-[(3,5-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 435.0 ($M + H$)⁺

【 0 3 5 3】

実施例 9 0

【化 9 9】



【 0 3 5 4】

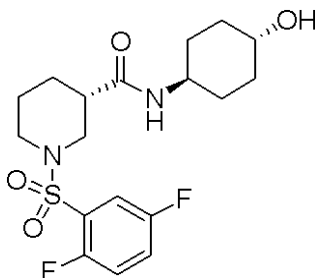
(3 S)-1-[(2,3-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 435.0 ($M + H$)⁺

【 0 3 5 5】

実施例 9 1

【化 1 0 0】



【 0 3 5 6】

(3 S)-1-[(2,5-ジフルオロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 403.1 ($M + H$)⁺ ; 827.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 3 5 7】

実施例 9 2

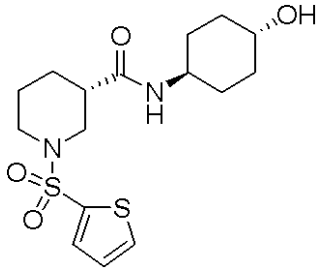
10

20

30

40

【化 1 0 1】



【 0 3 5 8】

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2-チエニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

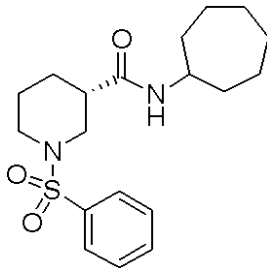
10

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 373.1 ($M+H$)⁺ ; 767.2 ($2M+Na$)⁺

【 0 3 5 9】

実施例 9 3

【化 1 0 2】



20

【 0 3 6 0】

(3S)-N-シクロヘブチル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

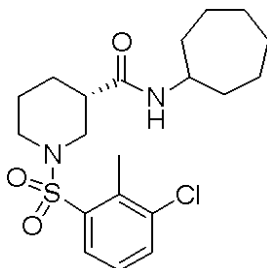
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 365.1 ($M+H$)⁺ ; 751.3 ($2M+Na$)⁺

【 0 3 6 1】

実施例 9 4

【化 1 0 3】

30



【 0 3 6 2】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-シクロヘブチルピペリジン-3-カルボキサミド

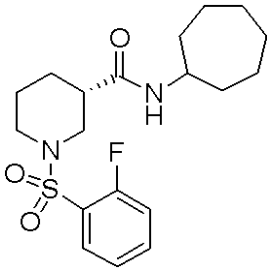
40

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 413.1 ($M+H$)⁺ ; 847.2 ($2M+Na$)⁺

【 0 3 6 3】

実施例 9 5

【化 1 0 4】



【 0 3 6 4】

(3S)-N-シクロヘプチル-1-[(2-フルオロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

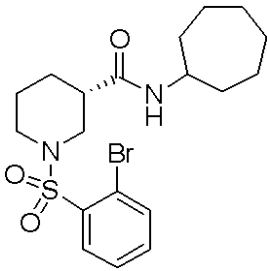
10

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 383.1 ($M + H$)⁺ ; 787.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 3 6 5】

実施例 9 6

【化 1 0 5】



20

【 0 3 6 6】

(3S)-1-[(2-ブロモフェニル)スルホニル]-N-シクロヘプチルピペリジン-3-カルボキサミド

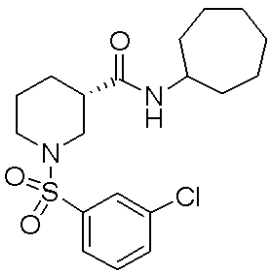
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 443.1 ($M + H$)⁺

【 0 3 6 7】

実施例 9 7

30

【化 1 0 6】



【 0 3 6 8】

(3S)-1-[(3-クロロフェニル)スルホニル]-N-シクロヘプチルピペリジン-3-カルボキサミド

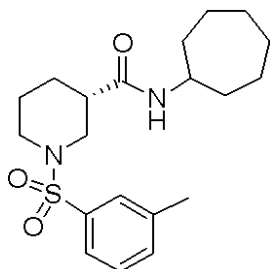
40

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 399.1 ($M + H$)⁺ ; 819.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 3 6 9】

実施例 9 8

【化 1 0 7】



【 0 3 7 0】

(3S)-N-シクロヘブチル-1-[(3-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

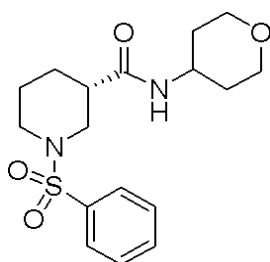
10

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 379.1 ($M + H$)⁺ ; 779.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 3 7 1】

実施例 99

【化 1 0 8】



20

【 0 3 7 2】

(3S)-1-(フェニルスルホニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

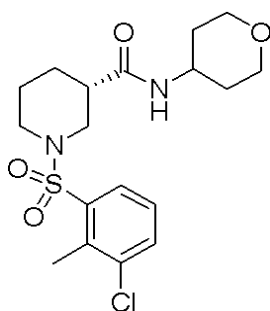
本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 353.1 ($M + H$)⁺ ; 727.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 3 7 3】

実施例 100

30

【化 1 0 9】



【 0 3 7 4】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

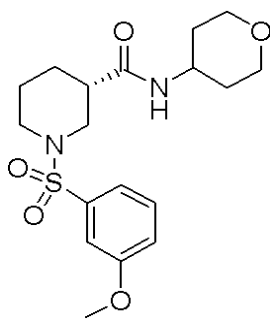
40

本化合物を実施例 15 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 401.1 ($M + H$)⁺ ; 423.0 ($M + Na$)⁺

【 0 3 7 5】

実施例 101

【化 1 1 0】



【 0 3 7 6】

10

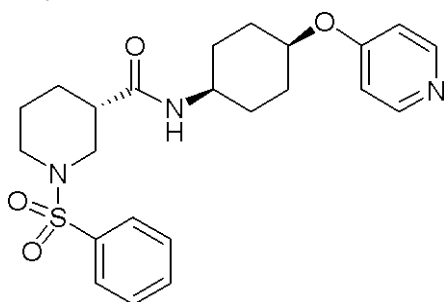
(3 S)-1-[(3-メトキシフェニル)スルホニル]-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 383.1 ($M+H$)⁺; 787.3 ($M+Na$)⁺

【 0 3 7 7】

実施例 1 0 2

【化 1 1 1】



20

【 0 3 7 8】

(3 S)-1-(フェニルスルホニル)-N-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミド

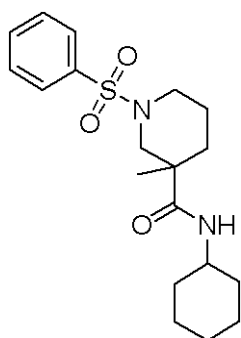
窒素雰囲気下で(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド(25 mg、0.068 mmol)、4-ピリジノール(9.7 mg、0.10 mmol)、およびトリフェニルホスフィン(26.8 mg、0.10 mmol)のテトラヒドロフラン(0.5 mL)中の混合物ヘジエチルアゾジカルボキシレート(16 μ L、0.10 mmol)のテトラヒドロフラン(0.1 mL)溶液を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。生成物を調製用HPLCで精製した。1.9 mgの生成物を得た、収率:6.3%。LCMS : m/z 444.2 ($M+H$)⁺; 887.2 ($2M+Na$)⁺

30

【 0 3 7 9】

実施例 1 0 3

【化 1 1 2】



40

【 0 3 8 0】

N-シクロヘキシル-3-メチル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

50

ステップ 1

【0381】

エチルピペリジン-3-カルボキシレート(1.00g、6.36mmol)、ベンゼンスルホンクロライド(0.812mL、6.36mmol)、およびトリエチルアミン(2.66mL、19.1mmol)のメチレンクロライド(10.0mL)中の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で急冷し、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を1N HCl溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、および塩水(brine)で続けて洗浄した。次いで、抽出物を硫酸ナトリウム(無水)で乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮して1.79g(94%) of エチル 1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た。

10

【0382】

ステップ 2

【0383】

室温にてエチル 1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキシレート(0.50g、2.0mmol)のテトラヒドロフラン(5.0mL)溶液へ1.0M のヘキサメチルジシラジドリチウムのヘキサン(2.5mL、2.5mmol)溶液を攪拌しながらゆっくり添加した。30分攪拌した後、混合物へヨウ化メチル(157μl、2.5mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、10%クエン酸でクエンチングし、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、および塩水(brine)で連続的に線上市した。抽出物を硫酸ナトリウム(無水)で乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮して200mg(40%)のエチル 3-メチル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た。

20

【0384】

ステップ 3

【0385】

室温にてシクロヘキサナミン(19.1mg、0.19mmol)のメチレンクロライド(0.1mL)溶液へ2.0M のトリメチルアルミニウムのトルエン(96μl、0.19mmol)溶液を添加した。30分攪拌した後、ここへエチル 3-メチル-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキシレート(35mg、0.11mmol)のメチレンクロライド(0.1mL)溶液を添加した。混合物を室温で10分間、次いで40℃で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をコンピフラッシュにて精製した。生成物を分取HPLCにて精製した。1.3mgの最終生成物を得た。収率:3.2%

30

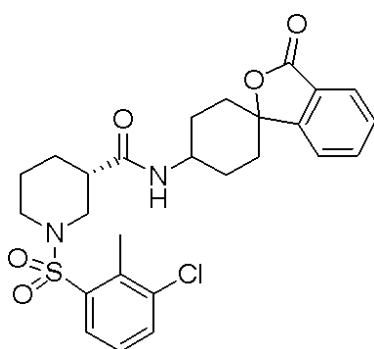
【0386】

LCMS: m/z 365.1 (M+H)⁺; 751.3 (2M+Na)⁺

【0387】

実施例 104

【化113】



40

【0388】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(3-オキソ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

ステップ 1

【0389】

50

窒素雰囲気下で1.0Mジブチルマグネシウムのヘプタン(2.6 mL、2.6 mmol)溶液を-15℃以下に冷却した2-プロモ安息香酸(1.0 g、4.97 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液へ攪拌しながらゆっくり加えた。次いで混合物へ1.60Mのn-ブチルリチウムのヘキサン(3.40 mL、5.44 mmol)溶液を-15℃以下の温度で20分かけて効果的に攪拌しながら加えた。-15℃以下の温度で1時間攪拌した後、1,4-シクロヘキサジオンモノ-エチレンケタール(0.932 g、5.97 mmol)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液を-15℃の反応混合物へ添加した。-15℃で1時間攪拌した後、反応混合物を2N HCl溶液(10 mL)でクエンチした。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を10%クエン酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水、および塩水(brine)で連続的に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、固形物を濾過して除いた。ろ液を濃縮した。得られた残存物をアセトン(5 mL)および3N HCl溶液(6 mL)中、還流下で4時間加熱した。冷却後、濃縮した。生成物を酢酸エチルに取った。有機相を水、1N HCl溶液、水、飽和重炭酸ナトリウム、水、塩水(brine)で洗浄;無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮した。得られた残存物をフラッシュカラムで精製した。0.486 g (収率: 45%)の3H, 4'H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 1'-シクロヘキサン]-3, 4'-ジオンを得た。

10

【0390】

ステップ2

【0391】

3H, 4'H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 1'-シクロヘキサン]-3, 4'-ジオン(100 mg、0.46 mmol)のメタノール(1 mL)溶液へ水素化ホウ素ナトリウム(35 mg、0.92 mmol)を攪拌しながら添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水でクエンチした。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで水でクエンチした。次いで、混合物を濃縮し、および酢酸エチルで抽出した。抽出物を10%クエン酸、水、および塩水(brine)にて連続して洗浄した;次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮して101 mgの4'-ヒドロキシ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 1'-シクロヘキサン]-3-オン(収率: 99%)を得た。

20

【0392】

ステップ3

【0393】

室温にて4'-ヒドロキシ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 1'-シクロヘキサン]-3-オン(100 mg、0.46 mmol)、トリエチルアミン(192 µL、1.37 mmol)のメチレンクロライド(2 mL)中の混合物へメタンスルホニルクロライド(42.6 µL、0.55 mmol)を攪拌しながら添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、次いで塩水(brine)で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。固形分を除いた後、溶液を濃縮して120 mgの3-オキソ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 1'-シクロヘキサン]-4'-イルメタンスルホネート(収率: 88%)を得た。

30

【0394】

ステップ4

【0395】

3-オキソ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 1'-シクロヘキサン]-4'-イルメタンスルホネート(120 mg、0.40 mmol)、アジドナトリウム(263 mg、4.05 mmol)のDMF(2.0 mL)溶液を80℃で一晩保持した。冷却後飽和NH₄Cl溶液にてクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で2回、塩水(brine)1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過した後、ろ液を濃縮して90 mgの4'-アジド-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1, 1'-シクロヘキサン]-3-オン(収率: 91%)を得た。

40

【0396】

ステップ5

【0397】

50

4'-アジド-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-3-オン(90mg、0.36mmol)のメタノール(5mL)溶液と10%パラジウム-炭(30mg)の混合物を水素雰囲気下(バルーン)で1時間攪拌した。濾過後、溶液を濃縮して88mgの4'-アミノ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-3-オン(収率:90%)を得た。

【0398】

ステップ6

【0399】

4'-アミノ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-3-オン(11mg、0.03mmol)、3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロライド(6.8mg、0.03mmol)、およびトリエチルアミン(10.5μL、0.075mmol)のアセトニトリル(0.2mL)中の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をフラッシュカラムで精製し、10.2mgの最終生成物を得た。収率:65%

10

【0400】

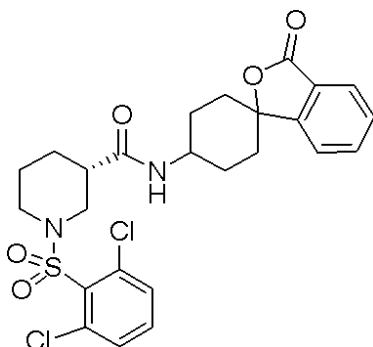
LCMS: 517.0 (M+H)⁺; 539.1 (M+Na)⁺

【0401】

実施例105

【化114】

20



【0402】

(3S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(3-オキソ-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,1'-シクロヘキサン]-4'-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

30

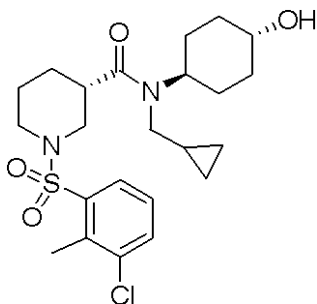
本化合物を実施例105と同様の方法にて調製した。LCMS: m/z 537.0 (M+H)⁺; 559.0 (M+Na)⁺

【0403】

実施例106

【化115】

40



【0404】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(シクロプロピルメチル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

ステップ1

【0405】

20分攪拌した後、トランス-4-アミノクロヘキサノールハイドロクロライド(1.0g、6.6mmol)とトリエチルアミン(1.84mL、13.2mmol)の1,2-ジクロロ

50

エタン(10 mL)中の懸濁液ヘシクロプロパンカルボキシアルデヒド(0.49 mL、6.6 mmol)をゆっくり、激しく攪拌しながら添加した。約30分攪拌した後、混合物ヘナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(2.8 g、13.2 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物へ水を添加した。

【0406】

ステップ2

【0407】

抽出物へ水酸化ナトリウム(0.79 g、20 mmol)を添加し、次いで1当量のeq. of ジ-tert-ブチルジカーボネート(1.44 g、6.6 mmol)を添加した。混合物を室温で1週末攪拌し、pHが約7となるまで1N HCl溶液にて酸性化した。生成物を酢酸エチルで抽出した。有機溶液を1N HCl溶液、水、および塩水(brine)で続けて洗浄した。次いで抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮して0.857 gのtert-ブチル(シクロプロピルメチル)(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート(収率: 48%、2-ステップ)を得た。

10

【0408】

ステップ3

【0409】

(シクロプロピルメチル)(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート(0.857 g、3.2 mmol)のメチレンクロライド(6 mL)溶液および4.0M 塩化水素の1, 4-ジオキサン(3 mL)溶液の混合物を室温で2時間攪拌した。濃縮して0.658 gのトランス-4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロヘキサノールハイドロクロライド(100%)を得た。

20

【0410】

ステップ4

【0411】

トランス-4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロヘキサノールハイドロクロライド(90 mg、0.44 mmol)、(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(100 mg、0.44 mmol)、ベンズトリアゾル-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(193 mg、0.44 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(190 μ L、1.09 mmol)のメチレンクロライド(1.5 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を10%クエン酸溶液、水、および塩水(brine)で続けて洗浄した;次いで無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮した。

30

【0412】

ステップ5

【0413】

上記メチレンクロライド(3.0 mL)中の濃縮物および4.0M 塩化水素の1, 4-ジオキサン(6 mL)溶液の混合物を室温で3時間攪拌した。次いで混合物を濃縮して0.34 gの(3S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミドハイドロクロライド(98%、2ステップ、粗生物)を得た。

40

【0414】

ステップ6

【0415】

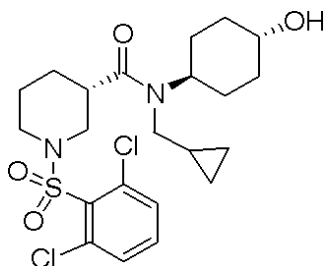
(3S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミドハイドロクロライド(10 mg、0.03 mmol)、3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンクロライド(7.1 mg、0.03 mmol)、トリエチルアミン(11 μ L、0.08 mmol)のアセトニトリル(0.2 mL)中の混合物を室温で1時間攪拌し、フラッシュカラムにて精製した。5.1 mg(収率: 34%)の最終生成物を得た。LCMS: m/z 468.9 (M+H)⁺

50

【 0 4 1 6 】

実施例 1 0 7

【 化 1 1 6 】



10

【 0 4 1 7 】

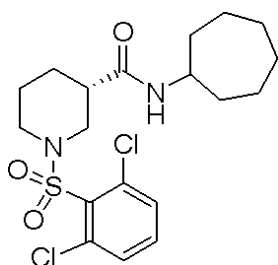
(3 S)-N-(シクロプロピルメチル)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 0 7 と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 468.9 ($M + H$)⁺

【 0 4 1 8 】

実施例 1 0 8

【 化 1 1 7 】



20

【 0 4 1 9 】

(3 S)-N-シクロヘプチル-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

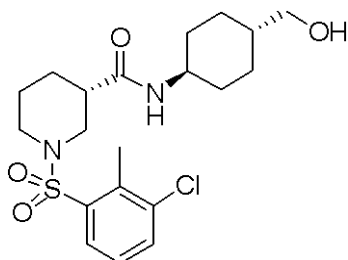
本化合物を実施例 1 と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 433.1 ($M + H$)⁺ ; 889.2 ($2M + Na$)⁺

30

【 0 4 2 0 】

実施例 1 0 9

【 化 1 1 8 】



40

【 0 4 2 1 】

(3 S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-[トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミド

ステップ 1

【 0 4 2 2 】

tert-ブチル[トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]カルバメート(0.2 mg、0.87 mmol)のメチレンクロライド(1 mL)溶液および4.0M 塩化水素の1,4-ジオキサン(1 mL)溶液の混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を次いで濃縮して定量的な化合物を得た:(トランス-4-アミノシクロヘキシル)メタノールハイドロクロライド。

50

【 0 4 2 3 】

ステップ 2

【 0 4 2 4 】

(トランス-4-アミノシクロヘキシル)メタノールハイドロクロライド(0.144g、0.87mmol)、(3S)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(0.219g、0.96mmol)、ベンズトリアゾル-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(0.423g、0.96mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.38mL、2.17mmol)のDMF(3mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を10%クエン酸でクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を10%クエン酸で2回、水および塩水(brine)で1回洗浄した。次いで抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮し、残存物をフラッシュカラムにて精製した。

10

【 0 4 2 5 】

ステップ 3

【 0 4 2 6 】

上記ステップ2からの中間生成物をメチレンクロライド(3.0mL)に溶解し、4.0M塩化水素の1,4-ジオキサン(6mL)溶液と合わせた。混合物は室温で2時間攪拌した。濃縮により、0.42g(収率:55%)の(3S)-N-[トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミドハイドロクロライドを得た。

20

【 0 4 2 7 】

ステップ 4

【 0 4 2 8 】

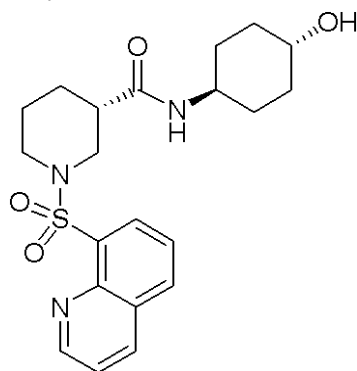
(3S)-N-[トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミドハイドロクロライド(170mg、0.61mmol)、3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンクロライド(138mg、0.61mmol)、およびトリエチルアミン(0.21mL、1.54mmol)のアセトニトリル(3mL)中の混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除いた後、残存物をフラッシュカラムへメチレンクロライドと共にロードし、酢酸エチル-ヘキサンで溶離した。110mgの最終生成物を得た。(収率:41%)。LCMS: m/z 429.0 (M+H)⁺; 879.2 (2M+Na)⁺

30

【 0 4 2 9 】

実施例 110

【 化 119 】



40

【 0 4 3 0 】

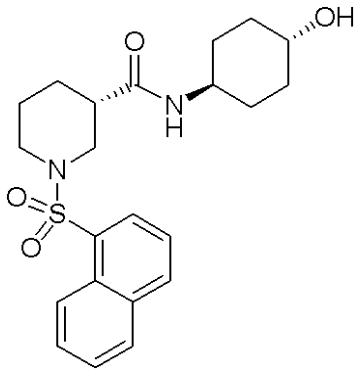
(3R)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(キノリン-8-イルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例15と同様の方法を用いて調製した。LCMS: m/z 418.1 (M+H)⁺; 440.0 (M+Na)⁺; 857.2 (2M+Na)⁺

【 0 4 3 1 】

実施例 111

【化 1 2 0】



10

【 0 4 3 2】

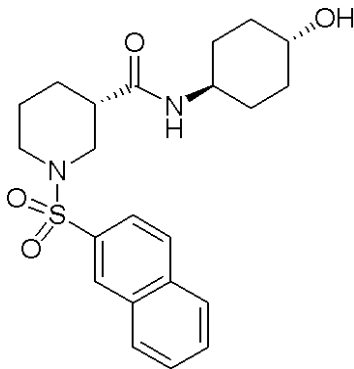
(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(1-ナフチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 417.1 ($M+H$)⁺ ; 855.2 ($2M+Na$)⁺

【 0 4 3 3】

実施例 1 1 2

【化 1 2 1】



20

【 0 4 3 4】

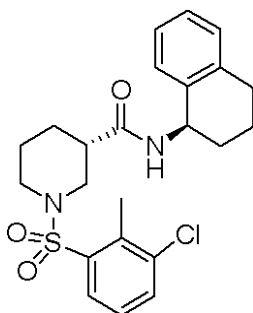
(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2-ナフチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 417.1 ($M+H$)⁺ ; 439.1 ($M+Na$)⁺ ; 855.3 ($2M+Na$)⁺

【 0 4 3 5】

実施例 1 1 3

【化 1 2 2】



40

【 0 4 3 6】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド

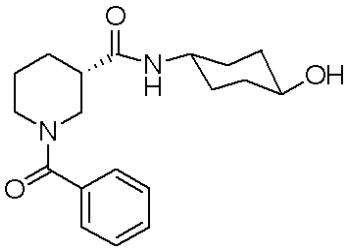
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 447.1 ($M+H$)⁺ ; 469.0 ($M+Na$)⁺

50

【 0 4 3 7 】

実施例 1 1 5

【 化 1 2 3 】



10

【 0 4 3 8 】

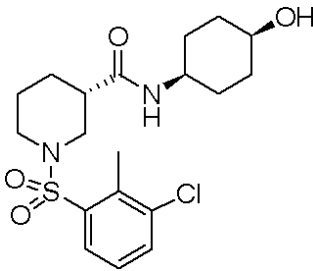
(3S)-1-ベンゾイル-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 331.1 ($M + H$)⁺ ; 353.0 ($M + Na$)⁺

【 0 4 3 9 】

実施例 1 1 6

【 化 1 2 4 】



20

【 0 4 4 0 】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

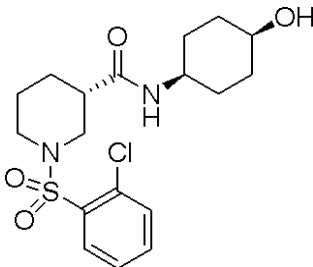
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 415.2 ($M + H$)⁺ ; 851.2 ($2M + Na$)⁺

30

【 0 4 4 1 】

実施例 1 1 7

【 化 1 2 5 】



40

【 0 4 4 2 】

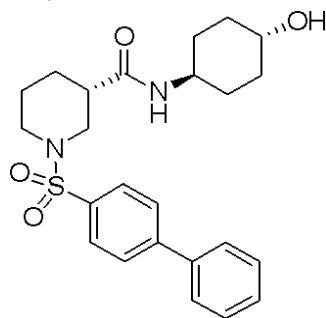
(3S)-1-[(2-クロロフェニル)スルホニル]-N-(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 401.1 ($M + H$)⁺ ; 823.3 ($2M + Na$)⁺

【 0 4 4 3 】

実施例 1 1 8

【化 1 2 6】



【 0 4 4 4】

10

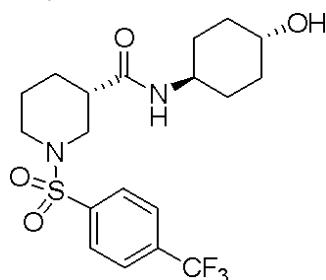
(3 S)-1-(ビフェニル-4-イルスルホニル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 443.2 ($M + H$)⁺

【 0 4 4 5】

実施例 1 1 9

【化 1 2 7】



20

【 0 4 4 6】

(3 S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]スルホニル}ピペリジン-3-カルボキサミド

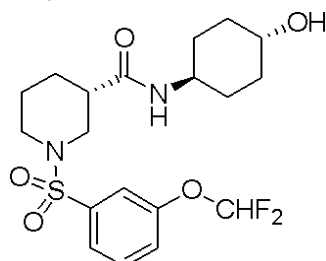
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 435.1 ($M + H$)⁺ ; 891.3 ($2M + Na$)⁺

30

【 0 4 4 7】

実施例 1 2 0

【化 1 2 8】



40

【 0 4 4 8】

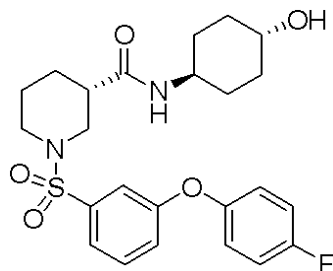
(3 S)-1-{[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 433.0 ($M + H$)⁺ ; 887.2 ($2M + Na$)⁺

【 0 4 4 9】

実施例 1 2 1

【化 1 2 9】



【 0 4 5 0】

(3S)-1-({[3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]スルホニル}-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

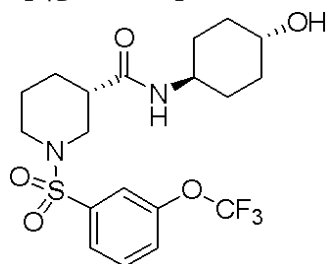
10

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 477.1 ($M + H$)⁺

【 0 4 5 1】

実施例 1 2 2

【化 1 3 0】



20

【 0 4 5 2】

(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-({[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]スルホニル}-ピペリジン-3-カルボキサミド

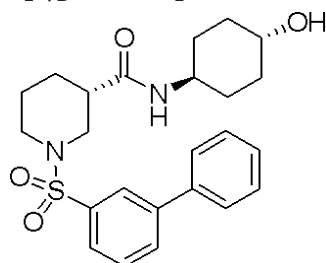
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 451.0 ($M + H$)⁺

【 0 4 5 3】

実施例 1 2 3

30

【化 1 3 1】



【 0 4 5 4】

(3S)-1-(ビフェニル-3-イルスルホニル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

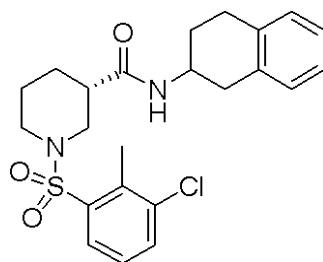
40

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 443.2 ($M + H$)⁺

【 0 4 5 5】

実施例 1 2 4

【化 1 3 2】



【 0 4 5 6】

(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロ
ナフタレン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

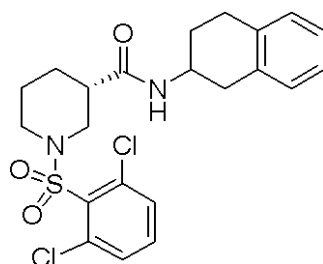
10

本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS: m/z 447.0 ($M+H$)⁺; 469.0 ($M+Na$)⁺

【 0 4 5 7】

実施例 1 2 5

【化 1 3 3】



20

【 0 4 5 8】

(3S)-1-[(2,6-ジクロロフェニル)スルホニル]-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフ
タレン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

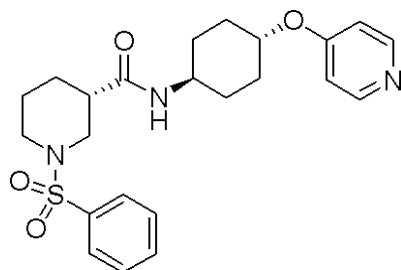
本化合物を実施例 1 5 と同様の方法を用いて調製した。LCMS: m/z 467.0 ($M+H$)⁺

【 0 4 5 9】

実施例 1 2 6

30

【化 1 3 4】



【 0 4 6 0】

(3S)-1-(フェニルスルホニル)-N-[トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘ
キシル]ピペリジン-3-カルボキサミド

40

ステップ 1

【 0 4 6 1】

0 で、tert-ブチル(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート(100 mg、0.5 mmol)、4-ピリジノール(106 mg、1.11 mmol)、およびトリフェニルホスフィン(292 mg、1.11 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)中の混合物へジエチルアゾジカルボキシレート(176 μ L、1.11 mmol)を攪拌しながら添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水 2 回、塩水(brine) 1 回で洗浄した。次いで抽出物をNa₂SO₄で乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮してtert-ブチル[トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シク

50

ロヘキシル]カルバメートを得た。

【0462】

ステップ2

【0463】

tert-ブチル[トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル]カルバメートのメチレンクロライド(1 mL)溶液および4.0 M 塩化水素の1,4-ジオキサン(2 mL)中の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮して45%のトランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキサミンジヒドロクロライド(2-ステップ)を得た。

【0464】

ステップ3

【0465】

トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキサミンジヒドロクロライド(70 mg、0.3 mmol)、トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキサミンジヒドロクロライド(180 mg、45%、0.3 mmol)、ベンズトリアゾル-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(142 mg、0.32 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(186 μ L、1.07 mmol)のメチレンクロライド(1.5 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水でクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、水および塩水(brine)で1回洗浄した。次いで抽出物をNa₂SO₄上で乾燥した。濾過後、ろ液を濃縮した。

【0466】

ステップ4

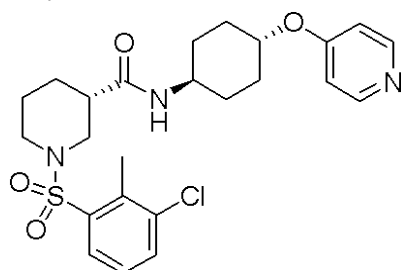
【0467】

(3S)-N-[トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミドジヒドロクロライド(28 mg、純度:40%、0.03 mmol)、ベンゼンスルホニルクロライド(6.3 mg、0.036 mmol)、トリエチルアミン(16 μ L、0.12 mmol)のアセトニトリル(1 mL)中の混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を分取HPLCで精製して5.9 mg(45%)の最終生成物を得た。LCMS: m/z 444.1 (M+H)⁺; 466.1 (M+Na)⁺

【0468】

実施例127

【化135】



【0469】

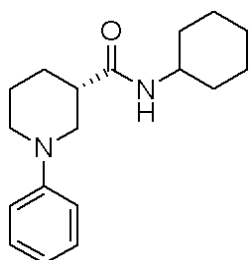
(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]-N-[トランス-4-(ピリジン-4-イルオキシ)シクロヘキシル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例126と同様の方法にて調製した。LCMS: m/z 492.1 (M+H)⁺

【0470】

実施例128

【化 1 3 6】



【0 4 7 1】

(3 S)-N-シクロヘキシル-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

10

ステップ 1 (3 S)-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸

本化合物を実施例 1 の合成ステップ 1 - 2 と同様の方法にて調製した

【0 4 7 2】

ステップ 2 (3 S)-N-シクロヘキシル-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

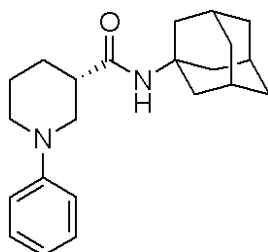
ブロモベンゼン (13 μ L、0.00012 mol)、(3 S)-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミドトリフルオロ酢酸 (40 mg、0.0001 mol)、ナトリウム tert-ブトキシド (28 mg、0.00030 mol)、酢酸パラジウム (0.8 mg、0.000004 mol) および 2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル (1 mg、0.000004 mol) の混合物を減圧下で脱気し、次いで窒素をチャージした。この混合物へ 1,4-ジオキサン (1 mL、0.01 mol) を添加し、得られた混合物を一晩還流下においた。混合物を室温へ冷却した後、無機物を濾過し、ろ液を TFA にて pH = 7.0 へと調節した。粗生成物をコンビフラッシュ (酢酸エチルのヘキサン溶液: 60%) クロマトグラフィーにかけ、所望の生成物を得た。LCMS: m/z 287.3 (M + H)⁺

20

【0 4 7 3】

実施例 1 2 9

【化 1 3 7】



30

【0 4 7 4】

(3 S)-N-1-アダマンチル-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

ステップ 1 (3 S)-ピペリジン-3-カルボン酸ハイドロクロライド

(3 S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸 (4.0 g、0.017 mol) のメチレンクロライド (10 mL、0.2 mol) 溶液および 4.0 M of 塩化水素の 1,4-ジオキサン (30 mL) 溶液の混合物を室温で 2 時間攪拌した。蒸気を吸引下で除き、所望の生成物を定量的収率にて得た。粗生成物をさらなる精製をせずに次のステップに用いた。LCMS: m/z 166.2 (M + H)⁺

40

【0 4 7 5】

ステップ 2 (3 S)-1-フェニルピペリジン-3-カルボン酸

ブロモベンゼン (0.82 mL、0.0078 mol)、(3 S)-ピペリジン-3-カルボン酸ハイドロクロライド (6.5 mmol、0.0065 mol)、ナトリウム tert-ブトキシド (1.2 g、0.013 mol)、酢酸パラジウム (40 mg、0.0002 mol) および 2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル (60 mg、0.0002 mol) の混合物を吸引下で脱気し、窒素をチャージした。混合物へ 1,4-ジオキサン (20 mL、0.2 mol) を添加し、得られた混合物を一晩還流した。反応混合物を室温まで冷却した後混合物を濾過し、ろ液を TFA で pH = 3.0 に調節し、EtOAc にて抽出した。粗生成物を更なる精製をせ

50

ずに次のステップに用いた。

【0476】

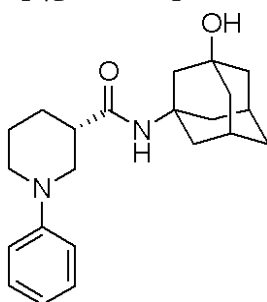
ステップ3 (3S)-N-1-アダマンチル-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

4-メチルモルホリン(43 μ L、0.00039 mol)を(3S)-1-フェニルピペリジン-3-カルボン酸(20 mg、0.0001 mol)、トリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン-1-アミン(18 mg、0.00012 mol)、(ベンズトリアゾル-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(53.2 mg、0.000102 mol)またはベンズトリアゾル-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(45.2 mg、0.000102 mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5 mL、0.006 mol)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、次いで粗反応混合物を分取用-LCMSにて精製して所望の生成物を得た。LCMS: m/z 339.3 ($M+H$)⁺

【0477】

実施例130

【化138】



【0478】

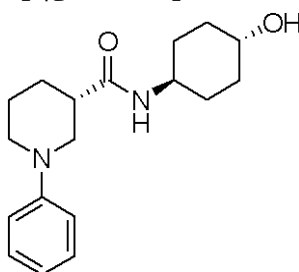
(3S)-N-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例129の合成法のステップ1～3と同様の方法にて調製した。LCMS: m/z 355.3 ($M+H$)⁺

【0479】

実施例131

【化139】



【0480】

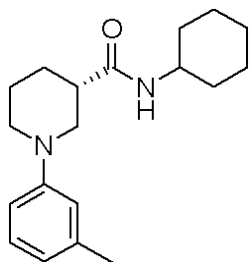
(3S)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例129の合成法のステップ1～3と同様の方法にて調製した。LCMS: m/z 303.3 ($M+H$)⁺

【0481】

実施例132

【化 1 4 0】



【 0 4 8 2】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-(3-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

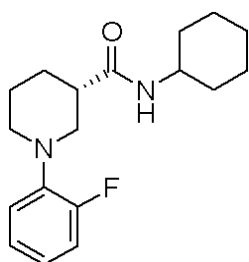
10

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 301.3 (M + H)⁺

【 0 4 8 3】

実施例 1 3 3

【化 1 4 1】



20

【 0 4 8 4】

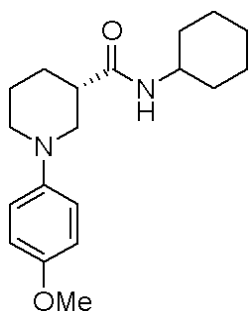
(3S)-N-シクロヘキシル-1-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 305.3 (M + H)⁺

【 0 4 8 5】

実施例 1 3 4

【化 1 4 2】



30

【 0 4 8 6】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-(4-メトキシフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

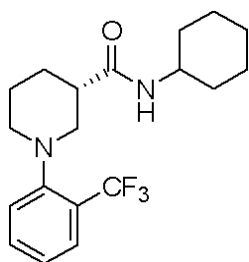
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 317.3 (M + H)⁺

40

【 0 4 8 7】

実施例 1 3 5

【化 1 4 3】



【 0 4 8 8】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

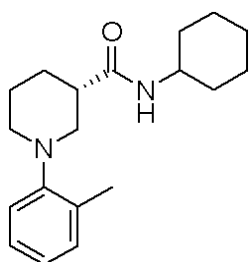
10

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 355.3 (M + H)⁺

【 0 4 8 9】

実施例 1 3 6

【化 1 4 4】



20

【 0 4 9 0】

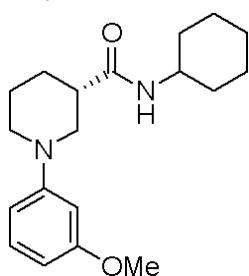
(3S)-N-シクロヘキシル-1-(2-メチルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 301.3 (M + H)⁺

【 0 4 9 1】

実施例 1 3 7

【化 1 4 5】



30

【 0 4 9 2】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

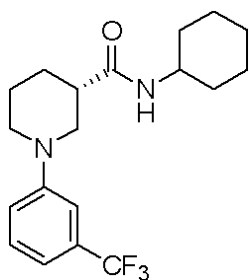
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 317.2 (M + H)⁺

40

【 0 4 9 3】

実施例 1 3 8

【化 1 4 6】



【 0 4 9 4】

10

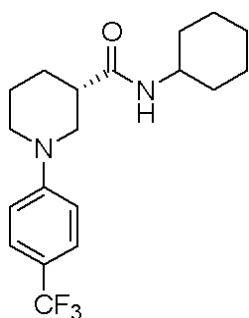
(3 S)-N-シクロヘキシル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 355.2 (M + H)⁺

【 0 4 9 5】

実施例 1 3 9

【化 1 4 7】



20

【 0 4 9 6】

(3 S)-N-シクロヘキシル-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミド

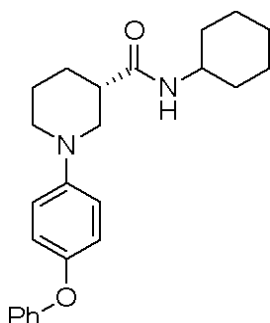
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 355.2 (M + H)⁺

30

【 0 4 9 7】

実施例 1 4 0

【化 1 4 8】



40

【 0 4 9 8】

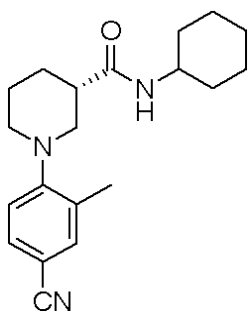
(3 S)-N-シクロヘキシル-1-(4-フェノキシフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 379.3 (M + H)⁺

【 0 4 9 9】

実施例 1 4 1

【化 1 4 9】



【 0 5 0 0】

10

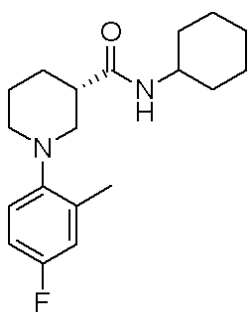
(3 S) - 1 - (4 - シ ア ノ - 2 - メ チ ル フェ ニ ル) - N - シ ク ロ ヘ キ シ ル ピ ペ リ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ サ ミ ド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L C M S : m/z 326.3 (M + H)⁺

【 0 5 0 1】

実施例 1 4 2

【化 1 5 0】



【 0 5 0 2】

20

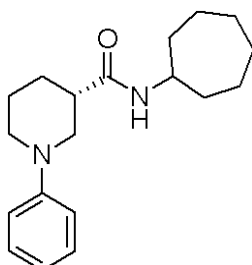
(3 S) - N - シ ク ロ ヘ キ シ ル - 1 - (4 - フ ル オ ロ - 2 - メ チ ル フェ ニ ル) ピ ペ リ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ サ ミ ド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L C M S : m/z 319.2 (M + H)⁺

【 0 5 0 3】

実施例 1 4 3

【化 1 5 1】



【 0 5 0 4】

40

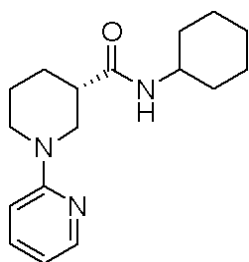
(3 S) - N - シ ク ロ ヘ プ チ ル - 1 - フェ ニ ル ピ ペ リ ジ ン - 3 - カ ル ボ キ サ ミ ド

本化合物を実施例 1 2 9 の合成法のステップ 1 ~ 3 と同様の方法にて調製した。 L C M S : m/z 301.2 (M + H)⁺

【 0 5 0 5】

実施例 1 4 4

【化 1 5 2】



【0 5 0 6】

(3 S)-N-シクロヘキシル-1-ピリジン-2-イルピペリジン-3-カルボキサミド

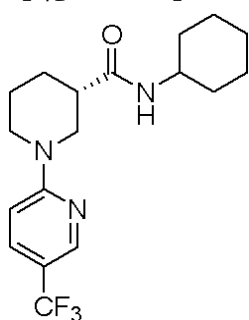
10

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 388.3 (M + H)⁺

【0 5 0 7】

実施例 1 4 5

【化 1 5 3】



20

【0 5 0 8】

(3 S)-N-シクロヘキシル-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド

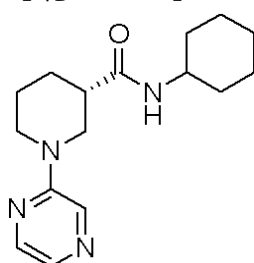
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 356.3 (M + H)⁺

【0 5 0 9】

実施例 1 4 6

30

【化 1 5 4】



【0 5 1 0】

(3 S)-N-シクロヘキシル-1-ピラジン-2-イルピペリジン-3-カルボキサミド

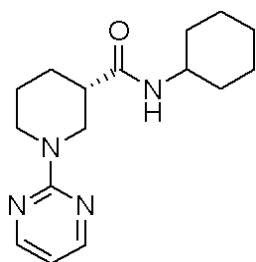
40

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。 L
C M S : m/z 289.2 (M + H)⁺

【0 5 1 1】

実施例 1 4 7

【化 1 5 5】



【0 5 1 2】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-ピリミジン-2-イルピペリジン-3-カルボキサミド

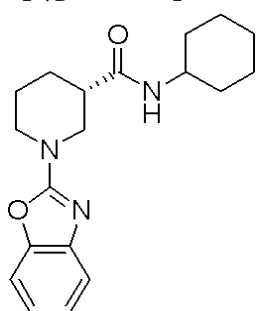
10

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。L
C M S : m/z 289.2 (M + H)⁺

【0 5 1 3】

実施例 1 4 8

【化 1 5 6】



20

【0 5 1 4】

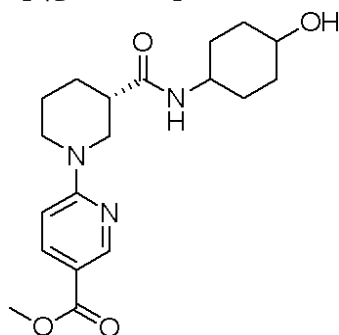
(3S)-1-(1,3-ベンズオキサゾル-2-イル)-N-シクロヘキシルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製した。L
C M S : m/z 328.2 (M + H)⁺

【0 5 1 5】

実施例 1 4 9

【化 1 5 7】



40

【0 5 1 6】

メチル 6-((3S)-3-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)ニコチネート

(3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミドハイドロクロライド (19.7 mg、0.0000750 mol、実施例 1 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法にて調製ル 6-クロロニコチネート (15.4 mg、0.0000900 mol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (37.5 μ L、0.000216 mol) の N,N-ジメチルホルムアミド (0.75 mL、0.0097 mol) 中の混合物へ 200 で 15 分間マイクロウェーブをかけた。混合物を TFA にて pH = 2.0 へ調節し、メタノール (0.8 mL) で希釈した。得られた溶液を分取 HPLC にて精製して所望の生成物を得た。

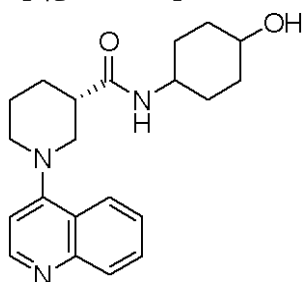
50

L C M S : m / z 3 6 2 . 2 (M + H) ⁺

【 0 5 1 7 】

実施例 1 5 0

【 化 1 5 8 】



10

【 0 5 1 8 】

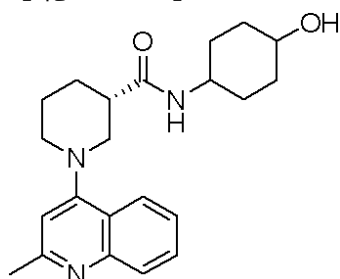
(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-キノリン-4-イルピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 4 9 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m / z 3 5 4 . 2 (M + H) ⁺

【 0 5 1 9 】

実施例 1 5 1

【 化 1 5 9 】



20

【 0 5 2 0 】

(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2-メチルキノリン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

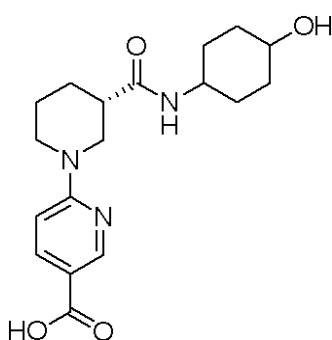
30

本化合物を実施例 1 4 9 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m / z 3 6 8 . 2 (M + H) ⁺

【 0 5 2 1 】

実施例 1 5 2

【 化 1 6 0 】



40

【 0 5 2 2 】

6-(((3 S)-3-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)ニコチン酸

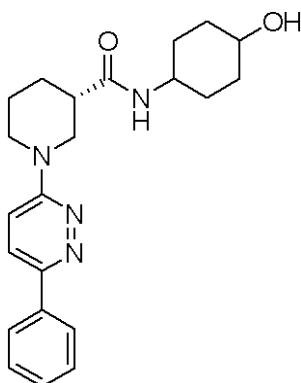
本化合物を実施例 1 4 9 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m / z 3 4 8 . 2 (M + H) ⁺

50

【 0 5 2 3 】

実施例 1 5 3

【 化 1 6 1 】



10

【 0 5 2 4 】

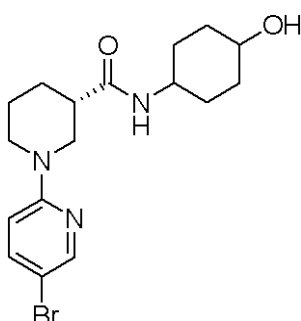
(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(6-フェニルピリダジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 4 9 の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 381.2 (M + H)⁺

【 0 5 2 5 】

実施例 1 5 4

【 化 1 6 2 】



20

【 0 5 2 6 】

(3 S)-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

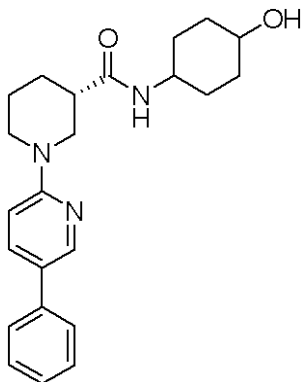
本化合物を実施例 1 4 9 の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 382.1 / 384.2 (M + H)⁺

30

【 0 5 2 7 】

実施例 1 5 5

【 化 1 6 3 】



40

【 0 5 2 8 】

(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(5-フェニルピリジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

50

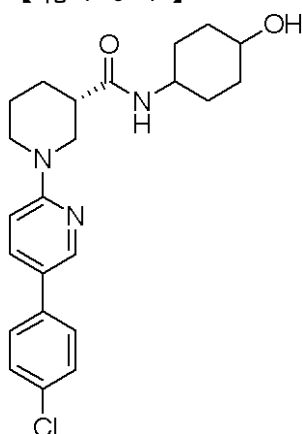
炭酸ナトリウム(21.2 mg、0.000200 mol)の水(0.10 mL)溶液を(3S)-1-(5-プロモピリジン-2-イル)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド(38.2 mg、0.000100 mol、実施例154の方法で調製)、フェニルボロン酸(14.6 mg、0.000120 mol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.5 mg、0.0000030 mol)のトルエン(200.0 μ L、0.001878 mol)およびエタノール(100.0 μ L、0.001713 mol)中の混合物へ添加した。得られた混合物を150℃にて20分間マイクロウェーブにかけた。酢酸エチル(5 mL)を添加し、混合物を水および塩水(brine)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残存物をDMFに溶解し、分取HPLCにて精製して所望の生成物を得た。LCMS: m/z 380.2 ($M+H$)⁺

10

【0529】

実施例156

【化164】



20

【0530】

(3S)-1-[5-(4-クロロフェニル)ピリジン-2-イル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

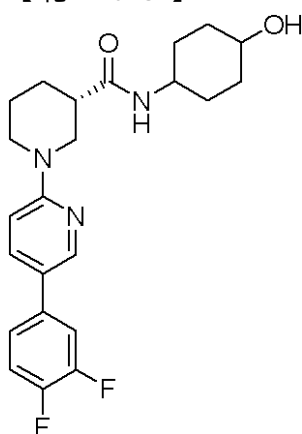
本化合物を実施例155の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: m/z 414.2 / 416.2 ($M+H$)⁺

30

【0531】

実施例157

【化165】



40

【0532】

(3S)-1-[5-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

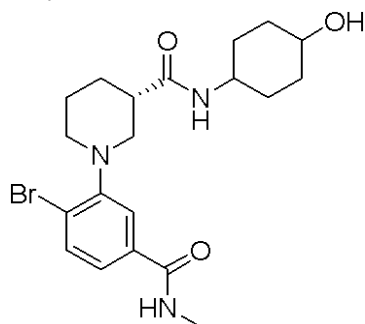
本化合物を実施例155の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS: m/z 416.2 ($M+H$)⁺

【0533】

実施例158

50

【化 1 6 6】



10

【 0 5 3 4】

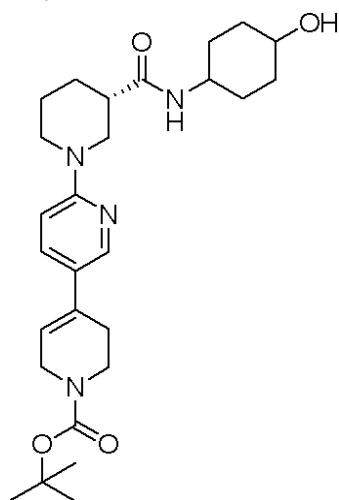
(3 S)-1-{2-ブロモ-5-[(メチルアミノ)カルボニル]フェニル}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m/z 439.1 (M + H)⁺

【 0 5 3 5】

実施例 1 5 9

【化 1 6 7】



20

【 0 5 3 6】

tert-ブチル 6-((3 S)-3-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)-3',6'-ジヒドロ-3,4'-ビピリジン-1'(2'H)-カルボキシレート

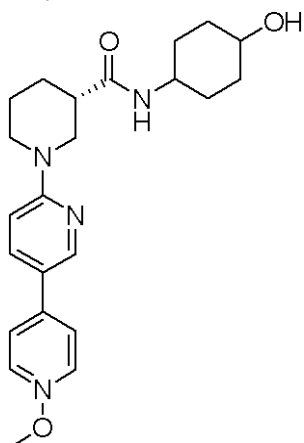
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m/z 485.3 (M + H)⁺

30

【 0 5 3 7】

実施例 1 6 0

【化 1 6 8】



10

【 0 5 3 8】

(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド

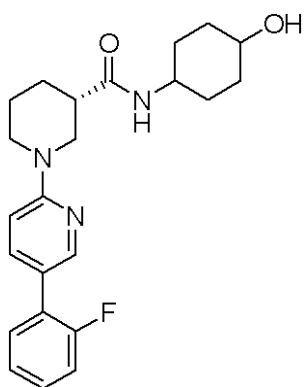
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m/z 410.2 (M + H)⁺

【 0 5 3 9】

実施例 1 6 1

20

【化 1 6 9】



30

【 0 5 4 0】

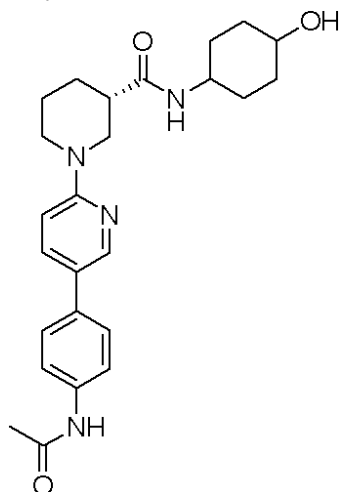
(3 S)-1-[5-(2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m/z 398.2 (M + H)⁺

【 0 5 4 1】

実施例 1 6 2

【化 1 7 0】



10

【 0 5 4 2】

(3S)-1-{5-[4-(アセチルアミノ)フェニル]ピリジン-2-イル}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

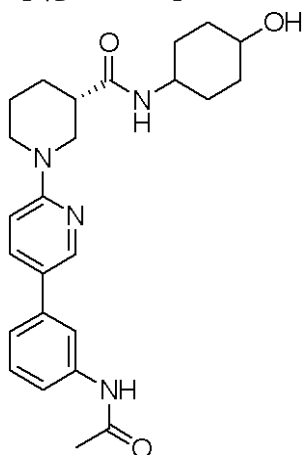
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 437.2 (M + H)⁺

20

【 0 5 4 3】

実施例 1 6 3

【化 1 7 1】



30

【 0 5 4 4】

(3S)-1-{5-[3-(アセチルアミノ)フェニル]ピリジン-2-イル}-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

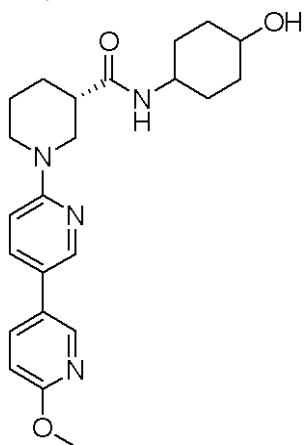
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 437.2 (M + H)⁺

40

【 0 5 4 5】

実施例 1 6 4

【化 1 7 2】



10

【 0 5 4 6】

(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(6'-メトキシ-3,3'-ビピリジン-6-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

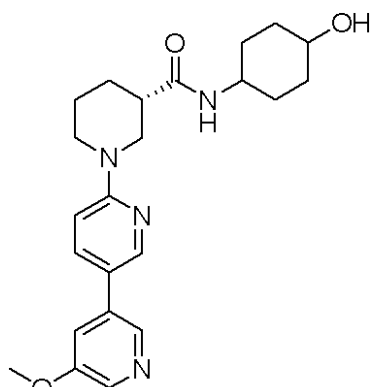
本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m/z 411.2 (M + H)⁺

【 0 5 4 7】

実施例 1 6 5

20

【化 1 7 3】



30

【 0 5 4 8】

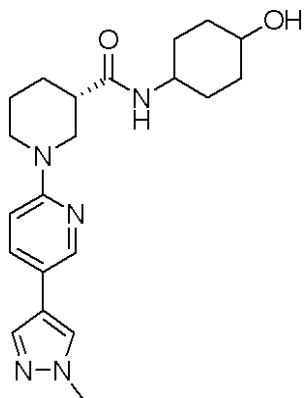
(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(5'-メトキシ-3,3'-ビピリジン-6-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。L C M S : m/z 411.2 (M + H)⁺

【 0 5 4 9】

実施例 1 6 6

【化 1 7 4】



40

50

【 0 5 5 0 】

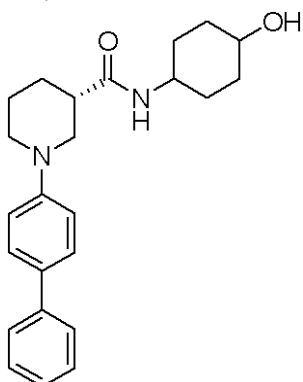
(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 384 . 2 (M + H)⁺

【 0 5 5 1 】

実施例 1 6 7

【 化 1 7 5 】



10

【 0 5 5 2 】

(3 S)-1-ビフェニル-4-イル-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

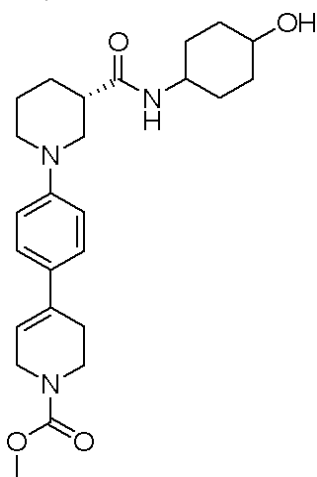
20

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 379 . 2 (M + H)⁺

【 0 5 5 3 】

実施例 1 6 8

【 化 1 7 6 】



30

【 0 5 5 4 】

メチル 4-[4-((3 S)-3-{[(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}ピペリジン-1-イル)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

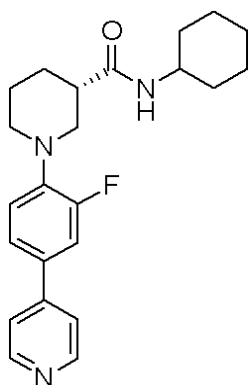
40

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法と同様の方法にて調製した。LCMS : m/z 442 . 2 (M + H)⁺

【 0 5 5 5 】

実施例 1 6 9

【化 1 7 7】



10

【0 5 5 6】

(3S)-N-シクロヘキシル-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-4-イルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

ステップ1 4-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ピリジン

炭酸ナトリウム(0.86g、0.0081mol)の水(3.0mL、0.17mol)溶液を4-ピリジニルボロン酸(0.5g、0.004mol)、1-ブromo-2-フルオロ-4-ヨードベンゼン(1.5g、0.0049mol)、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)(0.02g、0.00002mol)のトルエン(6.0mL、0.056mol)およびエタノール(3.0mL、0.051mol)中の混合物へ添加した。得られた混合物を120℃で30分マイクロウェーブにかけた。反応混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、吸引下で濃縮した。残存物をコンビフラッシュ(EtOAcのヘキサン溶液:40%)にて精製して所望の生成物を得た。

20

【0 5 5 7】

ステップ2 エチル(3S)-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-4-イルフェニル)ピペリジン-3-カルボキシレート

4-(4-ブromo-3-フルオロフェニル)ピリジン(190mg、0.00075mol)、エチル(3S)-ピペリジン-3-カルボキシレートハイドロクロライド(180mg、0.00090mol)、ナトリウムtert-ブトキシド(140mg、0.0015mol)、酢酸パラジウム(5mg、0.00002mol)および2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ピフェニル(7mg、0.00002mol)の混合物を脱気し、窒素および1,4-ジオキサン(5mL、0.06mol)をチャージした。得られた混合物を一晩還流下に置いた。室温まで冷却した後、混合物を濾過し、ろ液をTFAにてpH=7.0に調節し、コンビフラッシュ(酢酸エチルのヘキサン溶液:60%)で精製して所望の生成物を得た。LCMS:m/z 329.2(M+H)⁺

30

【0 5 5 8】

ステップ3 (3S)-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-4-イルフェニル)ピペリジン-3-カルボン酸

水酸化リチウム一水和物(0.013g、0.00030mol)をエチル(3S)-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-4-イルフェニル)ピペリジン-3-カルボキシレート(0.050g、0.00015mol)のメタノール(0.5mL、0.01mol)、テトラヒドロフラン(0.5mL、0.006mol)および水(0.5mL、0.03mol)溶液へ添加した。混合物へ100℃にて30分間、マイクロウェーブにかけた。反応混合物を水で希釈し、pH=5へと1N HClを添加して調節した。蒸発物を吸引下で除き、所望の生成物とLiClを得、次のステップで混合物として用いた。

40

【0 5 5 9】

ステップ4 (3S)-N-シクロヘキシル-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-4-イルフェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

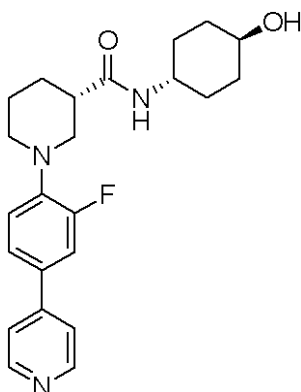
標題化合物を実施例129合成方の、ステップ3と同様の方法にて調製した。LCMS:m/z 382.2(M+H)⁺

50

【 0 5 6 0 】

実施例 1 7 0

【 化 1 7 8 】



10

【 0 5 6 1 】

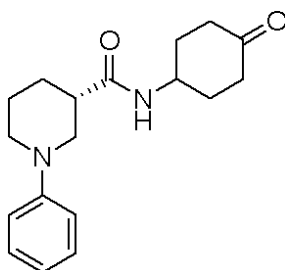
(3 S)-1-(2-フルオロ-4-ピリジン-4-イルフェニル)-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

標題化合物を実施例 1 6 9 合成方の、ステップ 1 - 4 と同様の方法にて調製した。L C M S : m/z 398.2 (M + H)⁺

【 0 5 6 2 】

実施例 1 7 1

【 化 1 7 9 】



20

【 0 5 6 3 】

(3 S)-N-(4-オキソシクロヘキシル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

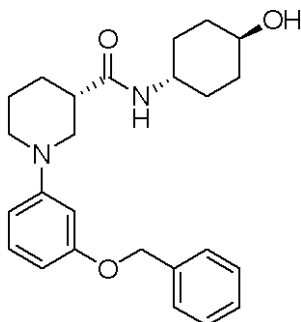
エチル(3 S)-ピペリジン-3-カルボキシレートハイドロクロライド(0.1 g、0.0005 mol)、プロモベンゼン(0.16 g、0.0010 mol)およびカリウム $tert$ -ブトキシド(0.12 g、0.0010 mol)のジエチルスルホキシド(4 mL、0.06 mol)溶液を200℃、10分間、マイクロウェーブで加熱した。粗(3 S)-1-フェニルピペリジン-3-カルボン酸を実施例 1 2 9 の合成方法のステップ 3 と同様の方法を用いてBOP-媒介カップリングへ供した。L C M S : m/z 301.2 (M + H)⁺

30

【 0 5 6 4 】

実施例 1 7 2

【 化 1 8 0 】



40

【 0 5 6 5 】

(3 S)-1-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル

50

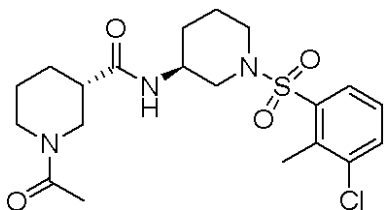
) ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 128 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法を用いて調製した。
LCMS: m/z 409.2 ($M+H$)⁺

【0566】

実施例 173

【化181】



10

【0567】

(3S)-1-アセチル-N-((3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド

ステップ 1 tert-ブチル{(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル}カルバメート

3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロライド(0.75g、0.0033mol)の5mLアセトニトリル溶液をtert-ブチル(3S)-ピペリジン-3-イルカルバメート(0.67g、0.0033mol)の5mLアセトニトリル溶液へ0にて添加した。室温で1.5時間攪拌した後、反応混合物を濾過し、濃縮して所望の生成物を得、これをさらなる精製をせずに次のステップで用いた。

20

【0568】

ステップ 2 tert-ブチル(3S)-3-[(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル]アミノ)カルボニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル{(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル}カルバメート(58.34mg、0.0001500mol)を4.0M塩化水素の1,4-ジオキサン(1.0mL)溶液にて室温で30分間処理した。溶媒を減圧下でエバポレートし、残存物をDMF(1.0mL)に溶解し、ここへベンズトリアゾル-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(69.6mg、0.000157mol)、4-メチルモルホリン(100.0μL、0.0009096mol)、および(3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸(34.4mg、0.000150mol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル(5mL)で希釈しNaHCO₃(7.5%、3x2mL)および塩水(brine)(3x20mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。該生成物は精製せずに次のステップに用いた。

30

【0569】

ステップ 3 (3S)-1-アセチル-N-{(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル}ピペリジン-3-カルボキサミド

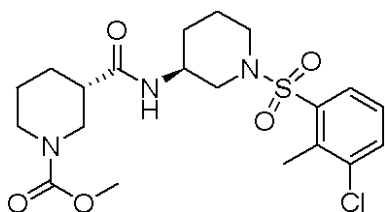
tert-ブチル(3S)-3-[(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イルアミノ)-カルボニル]-ピペリジン-1-カルボキシレート(10.0mg、200μmol)を4.0M塩化水素の1,4-ジオキサン(0.5mL)溶液にて室温で1時間処理した。揮発物を吸引下で除き、残存物をアセトニトリル(0.8mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(20.0μL)およびアセチルクロライド(5.0μL)で処理した。粗生成混合物を(1.3mL)で希釈し、TFAを用いてpHを2に調節し、分取用HPLCで精製して所望の生成物を得た。LCMS: ($M+H$)⁺=442.1/444.1

40

【0570】

実施例 174

【化 1 8 2】



【 0 5 7 1】

メチル(3S)-3-[(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イルアミノ)カルボニル]ピペリジン-1-カルボキシレート

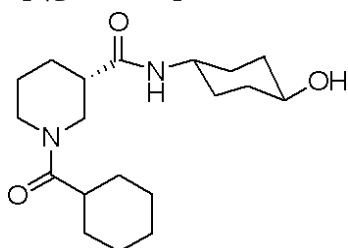
10

本化合物を実施例 173 の合成法と同様の方法を用いて調製した。LCMS: (M + H)⁺ = 458.1 / 460.1

【 0 5 7 2】

実施例 175

【化 1 8 3】



20

【 0 5 7 3】

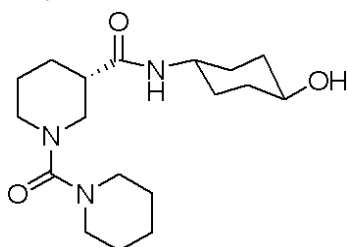
(3S)-1-(シクロヘキシルカルボニル)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミド

本化合物を実施例 1 の合成法と同様の方法を用いて調製した。LCMS: (M + H)⁺ = 337.2; (M + Na)⁺ = 359.2

【 0 5 7 4】

実施例 176

【化 1 8 4】



30

【 0 5 7 5】

(3S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ピペリジン-3-カルボキサミド

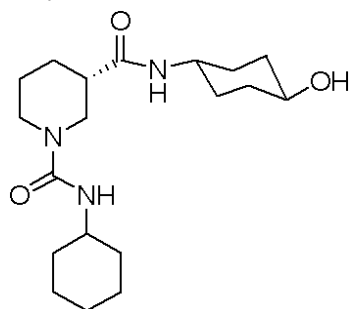
40

本化合物を実施例 1 の合成法と同様の方法を用いて調製した。LCMS: (M + H)⁺ = 338.1; (M + Na)⁺ = 360.1

【 0 5 7 6】

実施例 177

【化 1 8 5】



【0 5 7 7】

10

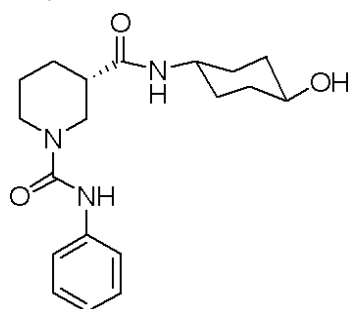
(3 S)-N(1)-シクロヘキシル-N(3)-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-1,3-ジカルボキサミド

本化合物をシクロヘキシルイソシアネートおよび(3 S)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピペリジン-3-カルボキサミドを出発物質として実施例1の合成方法と同様の方法を用いて調製した。LCMS:(M+H)⁺=352.2;(M+Na)⁺=374.2

【0 5 7 8】

実施例 1 7 8

【化 1 8 6】



20

【0 5 7 9】

(3 S)-N(3)-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-N(1)-フェニルピペリジン-1,3-ジカルボキサミド

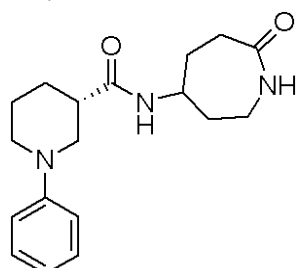
本化合物を実施例117の合成方法と同様の方法にて調製した。LCMS:(M+H)⁺=346.1;(M+Na)⁺=368.1

30

【0 5 8 0】

実施例 1 7 9

【化 1 8 7】



40

【0 5 8 1】

(3 S)-N-(7-オキサゼパン-4-イル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

(3 S)-N-(4-オキシシクロヘキシル)-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド(10 mg、0.00003 mol、実施例171の方法で調製)の濃HCl(0.5 mL)水溶液中の溶液へアジドナトリウム(2.27 mg、0.0000350 mol)をすこしずつ、3分かけてゆっくり攪拌しながら添加した。温度をゆっくり50℃まで加熱した。反応を50℃にて8.5時間行い、次いで50gのクラッシュアイスおよび水へ注いだ。溶液をThe solution 冷50%NaOHで塩基化し、得られた溶液をEtOAc(x3)で抽出した。EtOAc抽出物を集め、MgSO₄で乾燥し、濾過およびエバポレートし粗生成物を得、これを分取用H

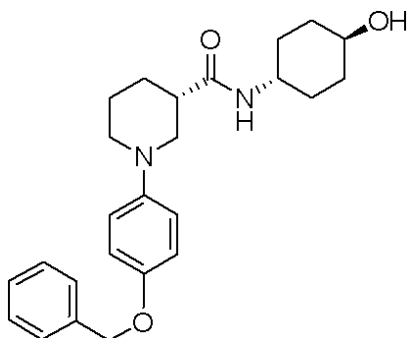
50

P L C で精製した。L C M S : (M + H)⁺ = 3 1 6 . 2

【 0 5 8 2 】

実施例 1 8 0

【 化 1 8 8 】



10

【 0 5 8 3 】

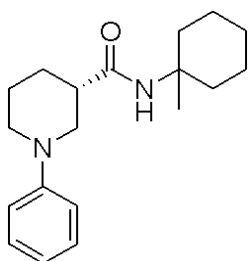
(3 S) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - N - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法を用いて調製した。
L C M S : m / z 4 0 9 . 2 (M + H)⁺

【 0 5 8 4 】

実施例 1 8 1

【 化 1 8 9 】



20

【 0 5 8 5 】

(3 S) - N - (1 - メチルシクロヘキシル) - 1 - フェニルピペリジン - 3 - カルボキサミド

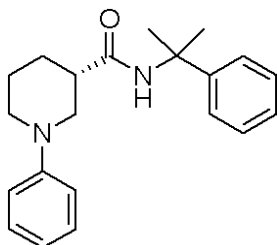
30

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法を用いて調製した。
L C M S : m / z 3 0 1 . 1 (M + H)⁺

【 0 5 8 6 】

実施例 1 8 2

【 化 1 9 0 】



40

【 0 5 8 7 】

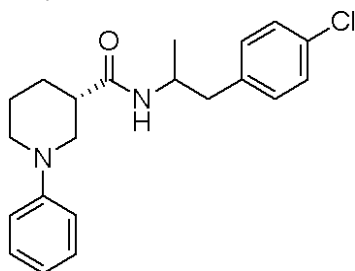
(3 S) - N - (1 - メチル - 1 - フェニルエチル) - 1 - フェニルピペリジン - 3 - カルボキサミド

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法を用いて調製した。
L C M S : m / z 3 2 3 . 2 (M + H)⁺

【 0 5 8 8 】

実施例 1 8 3

【化 1 9 1】



【0 5 8 9】

(3S)-N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-1-フェニルピペリジン-3-カルボキサミド

10

本化合物を実施例 1 2 8 の合成法のステップ 1 および 2 と同様の方法を用いて調製した。LCMS : m/z 357.2 / 359.2 (M + H)⁺

【0 5 9 0】

実施例 A

11 HSD1の酵素アッセイ

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 2×10^7 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 MgCl₂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。

20

【0 5 9 1】

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 μL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 μL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 MgCl₂) 中に終濃度400 μM NADPH、25 nM ³H-コルチゾンおよび0.007% トリトン X-100となるように20 μL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 μM 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プレインキュベートした40 μLの抗-マウス被覆SPA ビ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

【0 5 9 2】

このアッセイにしたがってIC₅₀ 値が約 20 μM未満であった被験化合物を活性であるとみなした。

40

【0 5 9 3】

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Ficoll 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 μLのAIM V (Gibco-BRL) 培地に 4×10^5 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)により一晩刺激した。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。

【0 5 9 4】

50

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

【0595】

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った(Jausons-Loffreda et al. J Biolumin 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。

10

【0596】

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。

20

【0597】

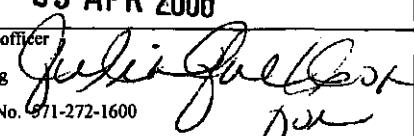
IC_{50} が100 μ M以下の化合物を活性であるとみなした。

【0598】

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。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/22307																				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8): A61K 31/445(2006.01),31/451(2006.01),31/495(2006.01),31/505(2006.01),31/47(2006.01);C07D 401/12(2006.01) USPC: 514/252,255,256,314,318,323,330;544/238,242,336;546/152,193,198,225,226 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. : 514/252, 255, 256, 314, 318, 323, 330; 544/238, 242, 336; 546/152, 193, 198, 225, 226 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)																						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA) No. 108:131815, 'Preparation and testing of 7-amino-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-ones as phosphodiesterase and bloodplatelet aggregation inhibitors', abstract, Meanwell, et al. (1988) see RN 113288-90-7</td> <td>1-21, 24</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA) No. 118:255342, '[re]artopm pf M-heterpcuc;u;carbpmu;a,omp acids and analogs as prolyl endopeptidase inhibitors' abstract, Hosoda et al. (1993) see RN 147635-61-8.</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 04-334357 (Hosoda et al.) 20 November 1992, see entire article.</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,442,064A (Pieper et al.) 15 August 1995, see entire article especially col. 12 lines 42-45, col. 16, lines 506, 61-62.</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2003/0229119 A1 (Kym et al.) 11 December 2003, see entire article especially page 1 section [0002], page 51 section [0905] example 262.</td> <td>1-24</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA) No. 108:131815, 'Preparation and testing of 7-amino-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-ones as phosphodiesterase and bloodplatelet aggregation inhibitors', abstract, Meanwell, et al. (1988) see RN 113288-90-7	1-21, 24	Y	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA) No. 118:255342, '[re]artopm pf M-heterpcuc;u;carbpmu;a,omp acids and analogs as prolyl endopeptidase inhibitors' abstract, Hosoda et al. (1993) see RN 147635-61-8.	1-24	Y	JP 04-334357 (Hosoda et al.) 20 November 1992, see entire article.	1-24	Y	US 5,442,064A (Pieper et al.) 15 August 1995, see entire article especially col. 12 lines 42-45, col. 16, lines 506, 61-62.	1-24	Y	US 2003/0229119 A1 (Kym et al.) 11 December 2003, see entire article especially page 1 section [0002], page 51 section [0905] example 262.	1-24		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
X	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA) No. 108:131815, 'Preparation and testing of 7-amino-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-b]quinolin-2-ones as phosphodiesterase and bloodplatelet aggregation inhibitors', abstract, Meanwell, et al. (1988) see RN 113288-90-7	1-21, 24																				
Y	Database CAPLUS on STN (Columbus, OH, USA) No. 118:255342, '[re]artopm pf M-heterpcuc;u;carbpmu;a,omp acids and analogs as prolyl endopeptidase inhibitors' abstract, Hosoda et al. (1993) see RN 147635-61-8.	1-24																				
Y	JP 04-334357 (Hosoda et al.) 20 November 1992, see entire article.	1-24																				
Y	US 5,442,064A (Pieper et al.) 15 August 1995, see entire article especially col. 12 lines 42-45, col. 16, lines 506, 61-62.	1-24																				
Y	US 2003/0229119 A1 (Kym et al.) 11 December 2003, see entire article especially page 1 section [0002], page 51 section [0905] example 262.	1-24																				
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																						
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y"</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"Z"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																			
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																			
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"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 29 March 2006 (29.03.2006)		Date of mailing of the international search report 29 APR 2006																				
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Celia Chang  Telephone No. 571-272-1600																				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/22307

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.:
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:
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:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-24 in part when Cy is aryl, Q is cycloalkyl

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/22307

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

Group I, claims 1-24 in part when Cy is aryl, Q is cycloalkyl, drawn to arylpiperidinyl compounds.

Group II, claims 1-24 in part when Cy is heteroaryl, Q is cycloalkyl, drawn to heteroaryl piperidines.

Group III, claims 1-24 in part when Cy is cycloalkyl Q is cycloalkyl, drawn to cycloalkyl piperidines.

Group IV, claims 1-24 in part when Cy is heterocycloalkyl, Q is cycloalkyl, drawn to heterocycloalkyl piperidines.

Group V, claims 1-24 in part when Cy is aryl, Q is heterocycloalkyl, drawn to arylpiperidinyl heterocycloalkyl compounds.

Group VI, claims 1-24 in part when Cy is heteroaryl, Q is heterocycloalkyl, drawn to three heterocyclic ring containing compounds at least one is unsaturated.

Group VII, claims 1-24 in part when Cy is cycloalkyl Q is heterocycloalkyl, drawn to cycloalkyl piperidinyl heterocycloalkyl compounds.

Group VIII, claims 1-24 in part when Cy is heterocycloalkyl, Q is heterocycloalkyl drawn to three heterocyclic ring compounds all three rings are saturated.

Group IX, claims 1-24 in part when Cy is aryl, Q is $(CR^{1b}R^{1a})_m-A$, drawn to arylpiperidinyl compounds.

Group X, claims 1-24 in part when Cy is heteroaryl, Q is $(CR^{1b}R^{1a})_m-A$, drawn to heteroaryl piperidines.

Group XI, claims 1-24 in part when Cy is cycloalkyl Q is $(CR^{1b}R^{1a})_m-A$, drawn to cycloalkyl piperidines.

Group XII, claims 1-24 in part when Cy is heterocycloalkyl, Q is $(CR^{1b}R^{1a})_m-A$, drawn to heterocycloalkyl piperidines.

Group XIII, claims 25-26, 28-29, drawn to method of treating disease associated with 11 β HSD1 or MR.

Group XIV, claim 27, drawn to method of inhibiting conversion of cortisone to cortisol.

The inventions listed as Groups I-XIV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features based on the guidelines set forth by Annex B, Markush practice, section (B)(2)(v) which says:

"When dealing with alternatives, if it can be shown that at least one Markush alternative is not novel over the prior art, the question of unity of invention shall be reconsidered by the examiner".

In the instant case, at least one Markush alternative is not novel because a commercial marketed compound (see CHEMCATS 859095-90-2) anticipated group II Cy is heteroaryl, Q is cycloalkyl compounds.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 401/10	(2006.01)	C 0 7 D 401/10	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/14	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 5/42	(2006.01)	A 6 1 P 9/14	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 P 5/42	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/4535	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/453	(2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/4525	(2006.01)	A 6 1 K 31/453	
A 6 1 K 31/4709	(2006.01)	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 5/28	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/28	
		A 6 1 P 15/00	

(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, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 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 ヤンロン・リ
アメリカ合衆国 1 9 7 1 1 デラウェア州ニューアーク、ウィリントン・スクエア・ウェイ 7 0 9 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
- (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

F ターム(参考) 4C054 AA02 AA05 CC02 CC03 CC04 CC08 CC09 DD01 EE01 EE30
EE38 FF01 FF05 FF16
4C063 AA01 AA03 BB02 BB06 BB07 BB08 CC12 CC14 CC22 CC28
CC29 CC34 CC52 CC76 CC78 CC92 DD10 DD12 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC28 BC31 BC41 BC42 BC48 BC70
GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA16 MA01 MA04 NA14 NA15
ZA12 ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA39 ZA42 ZA44 ZA45 ZA54
ZA70 ZA81 ZA97 ZB11 ZC08 ZC10 ZC20 ZC33 ZC35 ZC42