

(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2008-504279

(P2008-504279A)

(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)
C07D 207/08 (2006.01)	C07D 207/08 C S P	4C034
C07D 217/16 (2006.01)	C07D 217/16	4C050
C07D 217/06 (2006.01)	C07D 217/06	4C054
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 495/04 I O 5 A	4C063
A61K 31/472 (2006.01)	A61K 31/472	4C069
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 65 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-518300 (P2007-518300)	(71) 出願人	505193450 インサイト・コーポレーション INCYTE CORPORATION アメリカ合衆国19880デラウェア州ウ イルミントン、ルート141・アンド・ヘ ンリー・クレイ・ロード、ビルディング・ イー336、イクスペリメンタル・ステー ション
(86) (22) 出願日	平成17年6月23日 (2005.6.23)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月22日 (2007.2.22)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/022412	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 国際公開番号	W02006/002350		
(87) 国際公開日	平成18年1月5日 (2006.1.5)		
(31) 優先権主張番号	60/582, 561		
(32) 優先日	平成16年6月24日 (2004.6.24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミド化合物およびその医薬としての使用

(57) 【要約】

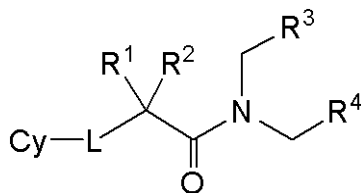
本発明は、11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の阻害剤、鉍質コルチコイド受容体 (MR) のアンタゴニスト、およびその医薬組成物に関する。本発明の化合物は11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の発現または活性に関連する様々な疾患および/またはアルドステロン過剰に関連する疾患の治療に有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物またはその医薬上許容される塩またはプロドラッグ：

【化 1】



1

10

[式中：

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

Lは、CH₂、O、SまたはSO₂；

R¹およびR²は、それらが結合しているC原子と共にそれぞれ1、2または3のR⁵によって置換されていてもよいシクロプロピルまたはシクロブチルを形成する；

R³およびR⁴は、それらが結合している2つのC原子と共に、かつ該2つのC原子が結合しているN原子と共に、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3-20員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R⁵は、ハロ、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシまたはアリール、該C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシまたはアリールは、1以上のハロ、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシまたはアリールによって置換されていてもよい；

20

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って置換されていてもよい；

30

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；

40

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アルキルアミノまたは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によって置換されていてもよい；

50

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それら両方が結合しているC原子と共に、カルボニルを形成していてもよい；

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい縮合5-または6-員環アリアルまたは縮合5-または6-員環ヘテロアリアル基を形成していてもよい；

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それら両方が結合しているC原子と共に、カルボニルを形成していてもよい；

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい、縮合5-または6-員環アリアルまたは縮合5-または6-員環ヘテロアリアル基を形成していてもよい；

ここで、-W-X-Y-Zは、H以外；

ここで、-W'-X'-Y'-Z'は、H以外；

ここで、-W''-X''-Y''-Z''は、H以外；

R^aは、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、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、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、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル；

R^cおよびR^dは、それぞれ独立に、H、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、アリアル、シクロアルキル、アリアルアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^eおよびR^f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、アリアル、シクロアルキル、アリアルアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

ただし、LがSO₂である場合、Cyは、1、2、3、4または5のC₁₋₄アルキルまたはハロによって置換されていてもよいフェニルではない]。

【請求項2】

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

【請求項3】

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

【請求項4】

10

20

30

40

50

Cyがフェニルである、請求項1の化合物。

【請求項5】

LがO、SO₂またはSである、請求項1の化合物。

【請求項6】

LがSである、請求項1の化合物。

【請求項7】

R¹およびR²が、それらが結合しているC原子と共に1、2または3のハロ、C₁₋₄ アルキル、またはC₁₋₄ ハロアルキルによって置換されていてもよいシクロプロピルまたはシクロブチルを形成する、請求項1の化合物。

【請求項8】

R¹およびR²が、それらが結合しているC原子と共に、シクロプロピルまたはシクロブチルを形成する、請求項1の化合物。

【請求項9】

R¹およびR²が、それらが結合しているC原子と共に、シクロプロピルを形成する、請求項1の化合物。

【請求項10】

R³およびR⁴が、それらが結合している2つのC原子と共に、かつ該2つのC原子が結合しているN原子と共に、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジニル、2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジニル]-3-オン、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジニル]、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジニル、デカヒドロ-イソキノリル、または1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロクロメノ[3,4-c]ピロリルを形成する、請求項1の化合物。

【請求項11】

-W-X-Y-Zが、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、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、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである、請求項1の化合物。

【請求項12】

-W-X-Y-Zがハロである、請求項1の化合物。

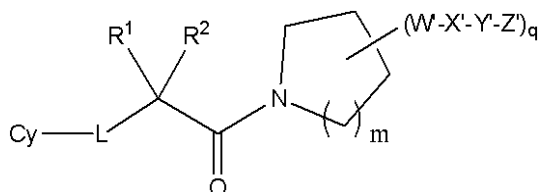
【請求項13】

-W'-X'-Y'-Z'が、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、OHによって置換されたC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロによって置換されたアリール、またはハロによって置換されたヘテロアリールである、請求項1の化合物。

【請求項14】

式II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2】



II

[式中:]

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

Lは、CH₂、OまたはS;

R¹およびR²は、それらが結合しているC原子と共に、それぞれ1、2または3のR⁵によって

10

20

30

40

50

置換されていてもよいシクロプロピルまたはシクロブチルを形成する；

R⁵は、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはアリール、ここで該C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはアリールは、1以上のハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはアリールによって置換されていてもよい；

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って置換されていてもよい；

Y、Y' および Y'' は、それぞれ独立に、非存在、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、非存在、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 アルキルアミノまたは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)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dによって置換されていてもよい；

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Z は、それら両方が結合しているC原子と共に、カルボニルを形成していてもよい；

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Z は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい縮合5-または6-員環アリールまたは縮合5-または6-員環ヘテロアリール基を形成していてもよい；

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

あるいはここで2つの-W''-X''-Y''-Z'' は、それら両方が結合しているC原子と共に、カルボニルを形成していてもよい；

ここで2つの-W''-X''-Y''-Z'' は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、そ

10

20

30

40

50

れぞれ1、2または3の-W' ' -X' ' -Y' ' -Z' ' によって置換されていてもよい3-20 員環シクロアルキル基または3-20 員環 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい;

あるいはここで2つの-W' -X' -Y' -Z' は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W' ' -X' ' -Y' ' -Z' ' によって置換されていてもよい縮合5-または6-員環 アリールまたは縮合5-または6-員環 ヘテロアリール基を形成していてもよい;

ここで、-W-X-Y-Z は、H以外;

ここで、-W' -X' -Y' -Z' は、H以外;

ここで、-W' ' -X' ' -Y' ' -Z' ' は、H以外;

R^aは、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;

R^bは、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;

R^cおよびR^d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、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、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、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

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

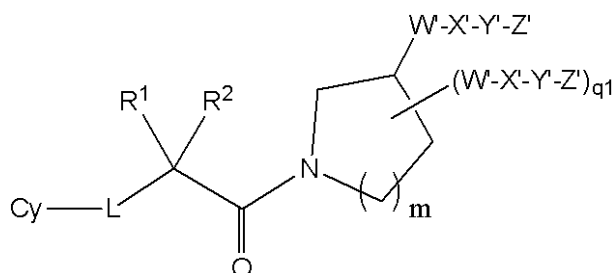
q は、0、1、2、3、4または5;そして、

は、1または2]。

【請求項 1 5】

式 11aを有する請求項14の化合物:

【化 3】



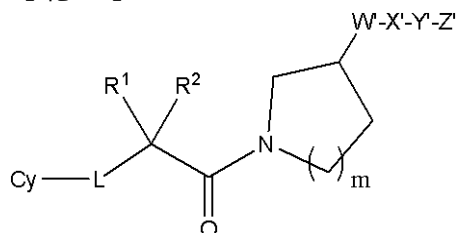
11a

[式中、q1 は0、1、2または3]。

【請求項 1 6】

式 11bを有する請求項14の化合物:

【化 4】



11b

[式中、-W' -X' -Y' -Z' は、それぞれ 1 以上の ハロによって置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール]。

【請求項 1 7】

10

20

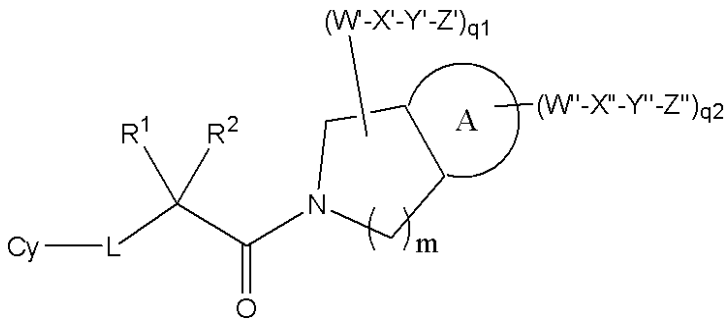
30

40

50

式 11cを有する請求項14の化合物:

【化 5】



10

11c

[式中:

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

q1 は0、1または2;

q2 は0、1または2;そして、

Q¹およびQ²の和は、0、1、2または3]。

【請求項 1 8】

環Aが、縮合5-または6-員環 アリールまたは縮合5-または6-員環 ヘテロアリール基で
ある、請求項17の化合物。

20

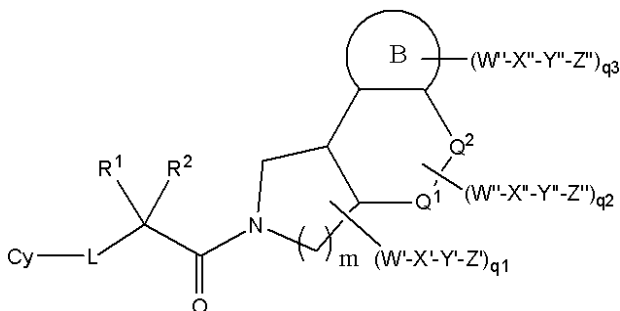
【請求項 1 9】

環Aが、縮合フェニルまたはチエニルである、請求項17の化合物。

【請求項 2 0】

式 11dを有する請求項14の化合物:

【化 6】



30

11d

[式中:

Q¹は、O、S、NH、CH₂、CO、CS、SO、SO₂、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、CH₂CH₂、COCH₂、CONH、
COO、SOCH₂、SONH、SO₂CH₂、またはSO₂NH;

Q²は、O、S、NH、CH₂、CO、CS、SO、SO₂、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、CH₂CH₂、COCH₂、CONH、
COO、SOCH₂、SONH、SO₂CH₂、またはSO₂NH;

40

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

q1 は0、1または2;

q2 は0、1または2;

q3 は0、1または2;そして、

q1、q2およびq3の和は 0、1、2または3]。

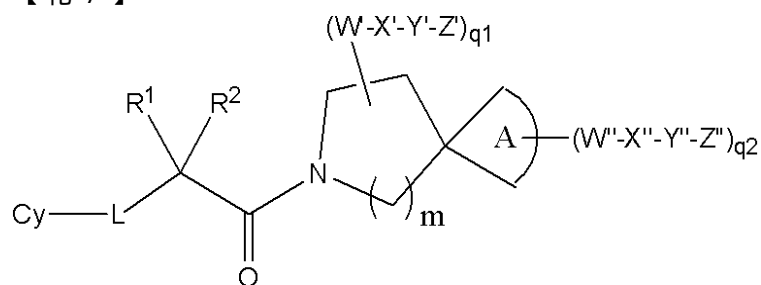
【請求項 2 1】

Q¹およびQ²がCH₂である、請求項20の化合物。

【請求項 2 2】

式 11eを有する請求項14の化合物:

【化7】



I1e

10

[式中:]

環Aは、3-14員環シクロアルキル基または3-14員環ヘテロシクロアルキル基;

q1は0、1または2;

q2は0、1または2;そして、

Q¹およびQ²の和は、0、1、2または3]。

【請求項23】

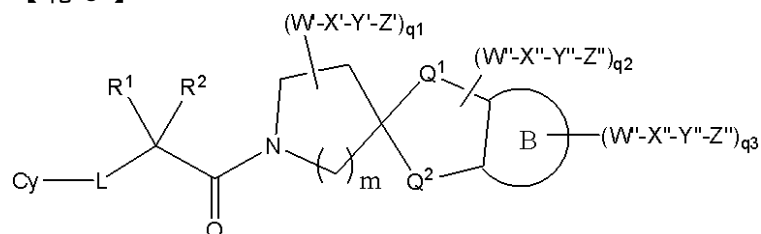
環Aが二環式である、請求項22の化合物。

【請求項24】

式I1fまたはI1gを有する請求項14の化合物:

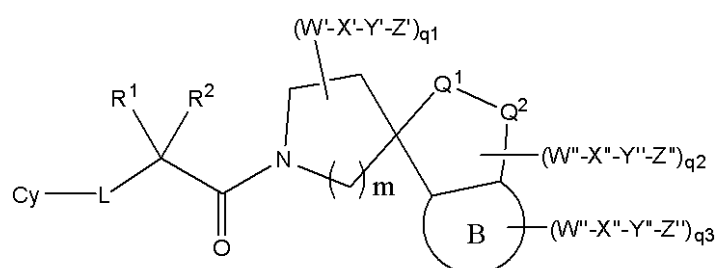
【化8】

20



I1f

【化9】



I1g

30

[式中:]

Q¹は、0、S、NH、CH₂、CO、CS、SO、SO₂、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、CH₂CH₂、COCH₂、CONH、COO、SOCH₂、SONH、SO₂CH₂、またはSO₂NH;

Q²は、0、S、NH、CH₂、CO、CS、SO、SO₂、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、CH₂CH₂、COCH₂、CONH、COO、SOCH₂、SONH、SO₂CH₂、またはSO₂NH;

40

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

q1は0、1または2;

q2は0、1または2;

q3は0、1または2;そして、

q1、q2およびq3の和は、0、1、2または3]。

【請求項25】

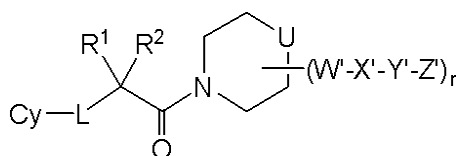
Q¹およびQ²がそれぞれ独立に、CH₂、OまたはCOである、請求項24の化合物。

【請求項26】

式I11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:

50

【化10】



III

[式中:]

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

Lは、CH₂、OまたはS;

Uは、NH、CH₂またはO;

R¹およびR²は、それらが結合しているC原子と共に、それぞれ1、2または3のR⁵によって置換されていてもよい、シクロプロピルまたはシクロブチルを形成する;

R⁵は、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはアリール、該C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはアリールは、1以上のハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシまたはアリールによって置換されていてもよい;

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って置換されていてもよい;

Y、Y' および Y'' は、それぞれ独立に、非存在、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、非存在、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 アルキルアミノまたは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によって置換されていてもよい;

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Z は、それら両方が結合しているC原子と共に、カルボニルを形成していてもよい;

ここで2つの-W-X-Y-Z は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、

10

20

30

40

50

2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい、3-20員環シクロアルキル基または3-20員環ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい;

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい5-または縮合員環アリールまたは縮合5-または6-員環ヘテロアリール基を形成していてもよい;

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それら両方が結合しているC原子と共に、カルボニルを形成していてもよい;

10

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい縮合5-または6-員環アリールまたは縮合5-または6-員環ヘテロアリール基を形成していてもよい;

ここで、-W-X-Y-Zは、H以外;

ここで、-W'-X'-Y'-Z'は、H以外;

ここで、-W''-X''-Y''-Z''は、H以外;

20

R^aは、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;

R^bは、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;

R^cおよびR^d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、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、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、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

30

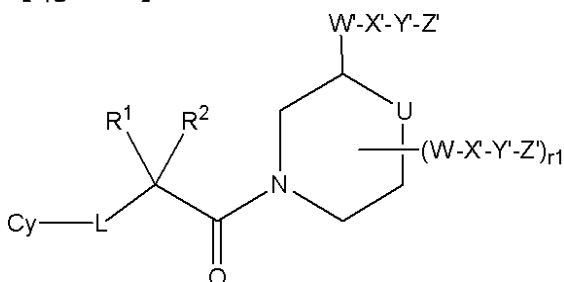
あるいはR^eおよびR^fは、それらが結合しているN原子と共に、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;そして、

rは0、1、2、3または4]。

【請求項27】

式IIIaを有する請求項26の化合物:

【化11】



40

IIIa

[式中:

Uは、OまたはNH;そして

r1は、0、1、2または3]。

50

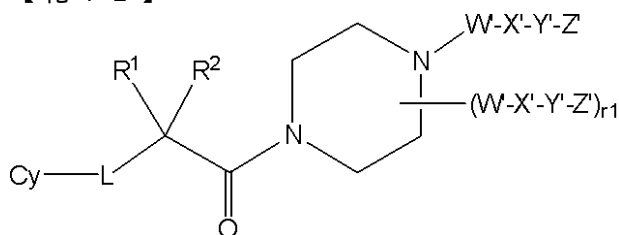
【請求項 28】

UがNHである、請求項27の化合物。

【請求項 29】

式 IIIbを有する請求項26の化合物：

【化 1 2】



10

IIIb

[式中：

r1は、1、2または3]。

【請求項 30】

以下から選択される請求項1の化合物またはその医薬上許容される塩：

((1S)-2-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノール；

2-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン；

6-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン；

3-フェニル-1-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}ピペリジン；

1'-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]；

2-メチル-1-フェニル-4-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}ピペラジン；

2-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール；

3-(3-フルオロフェニル)-1-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}ピロリジン；

1'-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

((3S)-2-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メタノール；

2-(4-(ヒドロキシメチル)-1-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)フェノール；

2-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロクロメノ[3,4-c]ピロール；

1'-({1-[4-(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン；

1-{[1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロピル]カルボニル}ピロリジン；

4-(1-{[1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロピル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)ピリジン；

4-[1-({1-[4-(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)ピロリジン-3-イル]ピリジン；

1-({1-[4-(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3-(3-フルオロフェニル)ピロリジン；

3-(4-クロロフェニル)-1-({1-[4-(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)ピロリジン；

2-[1-({1-[4-(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)ピロリジン-3-イル]ピリジン；

1'-({1-[3,5-ジクロロフェニル]チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベン

50

ゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
 1'-({1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
 1'-({1-[(2,6-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
 1'-({1-[(4-フルオロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
 1'-({1-[(4'-フルオロピフェニル-4-イル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
 1'-({1-[(3,4-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
 1'-[(1-{{3-(トリフルオロメチル)フェニル}チオ}シクロプロピル)カルボニル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
 1'-[(1-{{4-(トリフルオロメトキシ)フェニル}チオ}シクロプロピル)カルボニル]-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン;
 1'-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン];
 1'-({1-[(4'-フルオロピフェニル-4-イル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン];
 1-{{1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロピル}カルボニル}-3-フェニルピペラジン;
 1-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3-フェニルピペラジン;
 6-{{1-(フェニルチオ)シクロプロピル}カルボニル}-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン;
 (4aR,8aS)-2-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)デカヒドロイソキノリン; および、
 1-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)デカヒドロキノリン。

【請求項 3 1】

請求項1、14、26、または30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 3 2】

11 HSD1またはMRを請求項1、14、26、または30の化合物と接触させることを含む11 HSD1またはMRの調節方法。

【請求項 3 3】

該調節が阻害である、請求項32の方法。

【請求項 3 4】

患者における11 HSD1またはMRの発現または活性に関連する疾患の治療方法であって、該患者に治療上有効量の請求項1、14、26、または30の化合物を投与することを含む方法。

【請求項 3 5】

該疾患が、肥満、糖尿病、グルコース不耐性、高血糖、高脂血症、脂肪異常栄養症、認知障害、認知症、緑内障、高血圧、心血管障害、骨粗鬆症、高血圧、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、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34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-ヒドロキシル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。

10

【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。

20

【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。

30

【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-β-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-β-HSD1 (11-β-HSD タイプ1、11β-HSD1、HSD11B1、HDL、およびHSD11Lとも称される) および11-β-HSD2である。11-β-HSD1および11-β-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-β-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-β-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. Endoc

40

50

rin. 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-オキソ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)。

【 0 0 0 6 】

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をもたらされる(Bhargava et al., (2001)、Endo 142: 1587-1594)。

10

20

【 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トイプ1受容体 (AT1R)の遮断は、レンニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)に直接に影響する2つの戦略である。しかし、ACE 阻害およびAT1R アンタゴニズムは最初にアルドステロン濃度を低下させるが、長期治療ではこのホルモンの循環濃度はベースラインレベルに戻ってしまう(「アルドステロンエスケープ」として知られる)。重要なことに、MR アンタゴニストであるスピロノラクトンまたはエプレレノンの共投与は直接的にこのエスケープ機構の有害効果を阻止し、劇的に患者の死亡率を低下させる(Pitt et al., New England J. Med. (1999)、341: 709-719; Pitt et al., New England J. Med. (2003)、348: 1309-1321)。それゆえ、MR アンタゴニズムは、高血圧および心血管疾患の多くの患者、特に、標的器官損傷の危険がある高血圧の患者の重要な治療戦略であり得る。

30

40

【 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

40

50

ルチゾール代謝産物(テトラヒドロコルチゾール)は少ないかまたは存在しない。経口コルチゾンにより攻撃されると、CRD 患者は異常に低い血漿コルチゾール濃度を示す。これら個体はACTH-媒介性アンドロゲン過剰(多毛症、月経不順、高アンドロゲン症)という、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)と類似した表現型を示す(Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439)。

【0009】

糖質コルチコイド可動域(excursions)の制御におけるHPA軸の重要性は、分泌または作用の過剰または欠損によるHPA軸における恒常性の破壊の結果、それぞれ、クッシング症候群またはアジソン病となるという事実から明らかである(Miller and Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York)、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נסジェニックモデルにおける研究から得られた。マウスにおける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、相対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ていることが示唆される。

10

【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)。

20

【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)。

30

【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。

40

【0016】

50

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。

10

【 0 0 1 7 】

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と関係していた(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ソロンによる処理は、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、カルベノキソロンの投与は、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。

20

30

【 0 0 1 8 】

D. 眼圧

糖質コルチコイドは、臨床眼科における広範な症状のために局所的および全身的に利用できる。これら治療計画に伴う一つの特定の合併症は、副腎皮質ステロイド誘導性緑内障である。この病理は、眼圧 (IOP)の顕著な上昇によって特徴づけられる。そのもっとも進行した非治療形態において、IOPは部分的視野欠損を導き得、最終的に失明を導きうる。IOPは水性体液産生と排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ソロンを用いて評価された (Rauz et al. (2001) *InvespHthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042)。カルベノキソロン処置の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。

40

【 0 0 1 9 】

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

50

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

10

【0020】

F. 骨疾患

20

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。

30

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

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

40

【0024】

さらに、MRは同じ親和性にてアルドステロン(その天然のリガンド)およびコルチゾールに結合するため、11 HSD1の(コルチゾン/コルチゾールに結合する)活性部位と相互作用するよう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、アンギナ、末梢血管疾患、血管壁損傷、および脳卒中に関係

50

するため、MR アンタゴニストが望ましく、そしてそれは複合性の、心血管、腎臓、および炎症性病状、例えば、脂質代謝障害、例えば、異脂肪血症または高リポタンパク質血症、糖尿病性異脂肪血症、混合性異脂肪血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、ならびに1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、メタボリック症候群、およびインスリン抵抗性、および汎(general)アルドステロン関連標的器官損傷に関連する病状の治療に有用であり得る。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

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

10

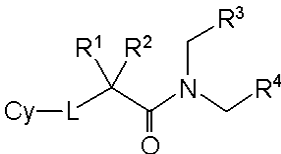
【課題を解決するための手段】

【0026】

発明の概要

本発明は、とりわけ、式I、II、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、IIg、III、IIIaおよびIIIbの化合物またはそれらの医薬用許容される塩あるいはプロドラッグを提供する：

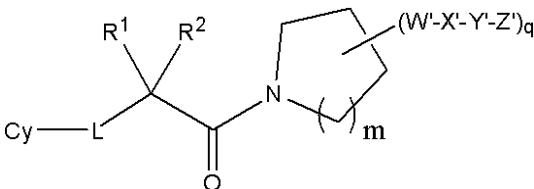
【化1】



20

I

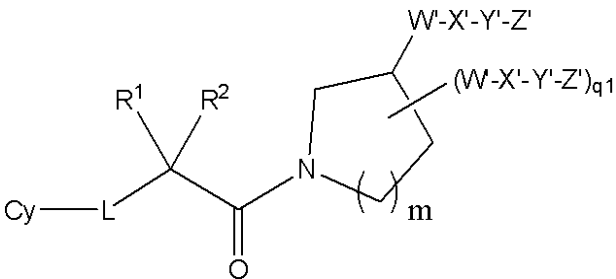
【化2】



II

30

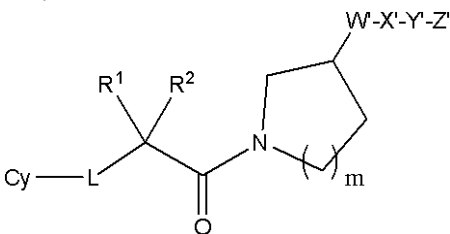
【化3】



IIIa

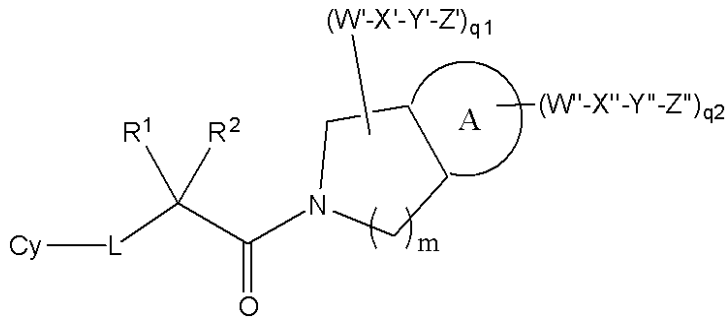
40

【化4】



IIIb

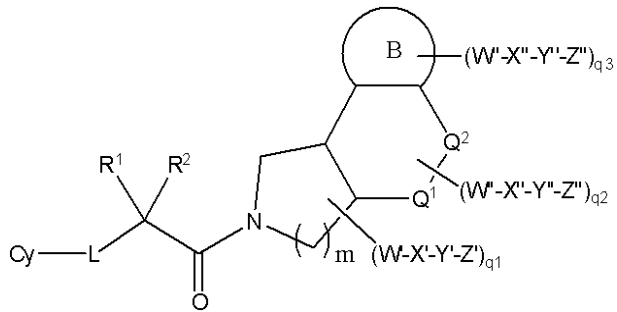
【化 5】



IIc

10

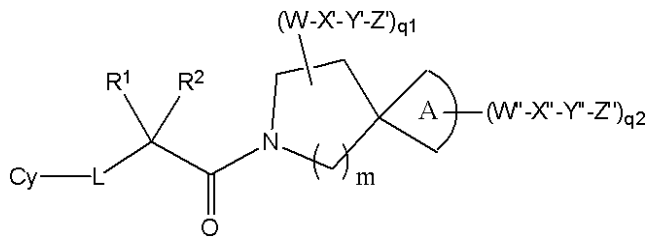
【化 6】



II d

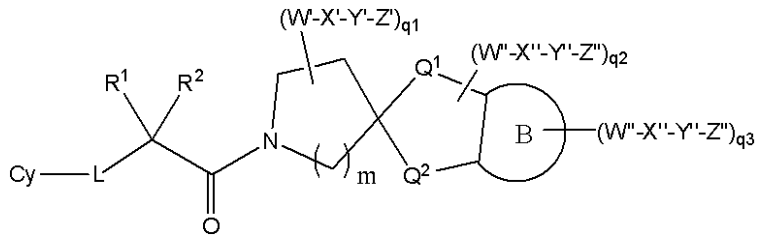
20

【化 7】



II e

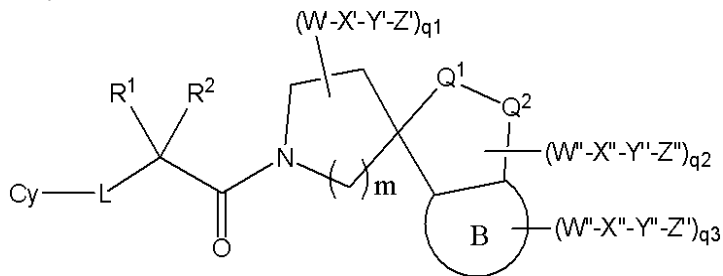
【化 8】



II f

30

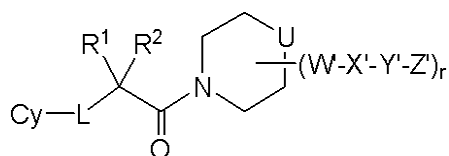
【化 9】



II g

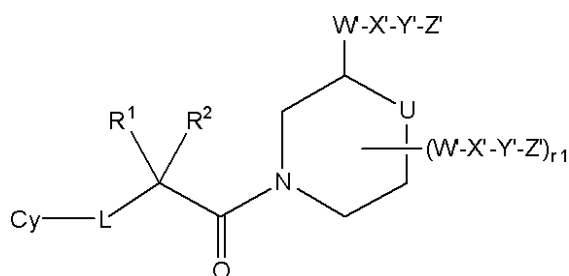
40

【化10】



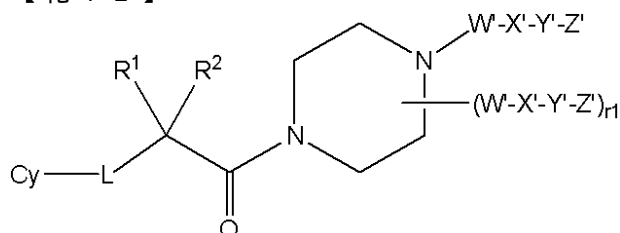
III

【化11】



IIIa

【化12】



IIIb

[式中、構成メンバーは以下に定義するとおりである]。

【0027】

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。

【0028】

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を含む11 HSD1またはMRを調節する方法を提供する。

【0029】

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を含む、11 HSD1またはMRを阻害する方法を提供する。

【0030】

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。

【0031】

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、細胞におけるコルチゾールの産生の阻害方法を提供する。

【0032】

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。

【0033】

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。

【0034】

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。

【0035】

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。

10

20

30

40

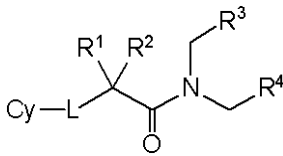
50

【 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用許容される塩あるいはプロドラッグを提供する：

【化13】



I

[式中：

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

Lは、CH₂、O、S、SOまたはSO₂；

R¹およびR²は、それらが結合しているC原子と共にそれぞれ1、2または3のR⁵によって置換されていてもよいシクロプロピルまたはシクロブチルを形成する；

R³およびR⁴は、それらが結合している2つのC原子と共に、かつ該2つのC原子が結合しているN原子と共に、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3-20員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R⁵は、ハロ、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシまたはアリール、該C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシまたはアリールは、1以上のハロ、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシまたはアリールによって置換されていてもよい；

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って置換されていてもよい；

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、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アルキルアミノまたは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によって置換されていてもよい；

10

20

30

40

50

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それら両方が結合しているC原子と共に、カルボニルを形成していてもよい；

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい縮合5-または6-員環アリアルまたは縮合5-または6-員環ヘテロアリアル基を形成していてもよい；

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それら両方が結合しているC原子と共に、カルボニルを形成していてもよい；

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい縮合5-または6-員環アリアルまたは縮合5-または6-員環ヘテロアリアル基を形成していてもよい；

ここで、-W-X-Y-Zは、H以外；

ここで、-W'-X'-Y'-Z'は、H以外；

ここで、-W'-X'-Y'-Z'は、H以外；

R^aは、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、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、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、アリアル、シクロアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクロアルキル；

R^cおよびR^dは、それぞれ独立に、H、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、アリアル、シクロアルキル、アリアルアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^eおよびR^f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、アリアル、シクロアルキル、アリアルアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

【0037】

ある態様において、LがSO₂の場合、Cyは、1、2、3、4または5のC₁₋₄アルキルまたはハロによって置換されていてもよいフェニルではない。

【0038】

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

【0039】

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

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

ある態様において、Cyは、フェニルである。

【 0 0 4 1 】

ある態様において、Lは、O、SO₂またはSである。

【 0 0 4 2 】

ある態様において、Lは、OまたはSである。

【 0 0 4 3 】

ある態様において、LはSである。

【 0 0 4 4 】

ある態様において、R¹およびR²は、それらが結合しているC原子と共に1、2または3のハロ、C₁₋₄ アルキル、またはC₁₋₄ ハロアルキルによって置換されていてもよいシクロプロピルまたはシクロブチルを形成する。

10

【 0 0 4 5 】

ある態様において、R¹およびR²は、それらが結合しているC原子と共に、シクロプロピルまたはシクロブチルを形成する。

【 0 0 4 6 】

ある態様において、R¹およびR²は、それらが結合しているC原子と共に、シクロプロピルを形成する。

【 0 0 4 7 】

ある態様において、R³およびR⁴は、それらが結合している2つのC原子と共に、かつ該2つのC原子が結合しているN原子と共に、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい、ペリジニル、ペラジニル、ピロリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジニル、2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジニル]-3-オン、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジニル]、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジニル、デカヒドロ-イソキノリニル、または1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロクロメノ[3,4-c]ピロリルを形成する。

20

【 0 0 4 8 】

ある態様において、-W-X-Y-Zは、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、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、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルである。

30

【 0 0 4 9 】

ある態様において、-W-X-Y-Zは、ハロである。

【 0 0 5 0 】

ある態様において、-W'-X'-Y'-Z'は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、OHによって置換されたC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロによって置換されたアリール、またはハロによって置換されたヘテロアリールである。

40

【 0 0 5 1 】

ある態様において:

Cyは、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいフェニル;

Lは、S;

R¹およびR²は、それらが結合しているC原子と共に、シクロプロピルを形成する;

R³およびR⁴は、それらが結合している2つのC原子と共に、かつ該2つのC原子が結合しているN原子と共に、それぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい、ペリジニル、ペラジニル、ピロリジニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-チエノ[2,3-c]ピリジニル、2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジニル]-3-オン、3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジニル]、3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-チエノ[

50

2,3-c)ピリジニル、デカヒドロ-イソキノリル、または1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロクロメノ[3,4-c]ピロリルを形成する；

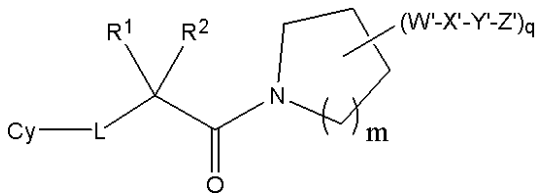
-W-X-Y-Zは、ハロ；そして、

-W'-X'-Y'-Z'は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、OHによって置換されたC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロによって置換されたアリール、またはハロによって置換されたヘテロアリール、である。

【0052】

ある態様において、本発明の化合物は式IIを有し、その医薬上許容される塩またはプロドラッグも含まれる：

【化14】



II

[式中、構成可変部は上記定義の通りであり、mは1または2、qは0、1、2、3、4または5である]。

【0053】

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

【0054】

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

【0055】

ある態様において、Cyは、フェニルである。

【0056】

ある態様において、mは1である。

【0057】

ある態様において、mは2である。

【0058】

ある態様において、qは1、2、3、4または5である。

【0059】

ある態様において、qは1である。

【0060】

ある態様において、qは、2、3または4である。

【0061】

ある態様において、-W'-X'-Y'-Z'は、ハロ、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、OHによって置換されたC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロによって置換されたアリール、またはハロによって置換されたヘテロアリールである。

【0062】

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

【0063】

ある態様において、2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらが結合している2つの隣接原子

10

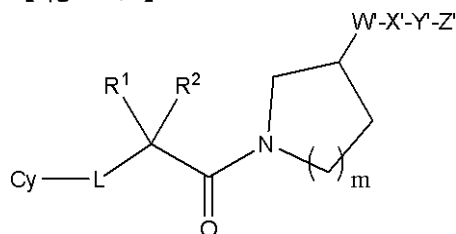
20

30

40

50

【化16】



I1b

[式中、構成可変部は先に定義したとおりである]。

【0074】

ある態様において、 $-W'-X'-Y'-Z'$ は、それぞれ1以上の 八口によって置換されていてよいアリールまたはヘテロアリールである。

【0075】

ある態様において、 $-W'-X'-Y'-Z'$ は、1以上の 八口によって置換されていてよいアリールである。

【0076】

ある態様において、 $-W'-X'-Y'-Z'$ は、フェニルである。

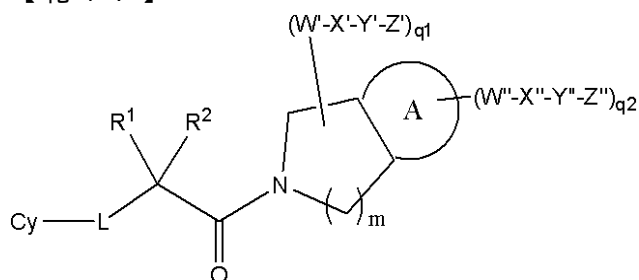
【0077】

ある態様において、 $-W'-X'-Y'-Z'$ は1つの八口によって置換されたフェニルである。

【0078】

本発明はさらに、式 I1cの化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッグを提供する：

【化17】



I1c

[式中、構成可変部は先に定義したとおりであり、そして：

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

q_1 は0、1または2；

q_2 は0、1または2；そして、

q_1 と q_2 との和は0、1、2または3]。

【0079】

ある態様において、環Aは、縮合5-または6-員環 アリールまたはヘテロアリール基である。

【0080】

ある態様において、環Aは、縮合フェニルまたはチエニルである。

【0081】

ある態様において、 q_1 は0である。

【0082】

ある態様において、 q_2 は0である。

【0083】

ある態様において、 q_1 は0であり、 q_2 は0である。

【0084】

ある態様において、 q_1 は1である。

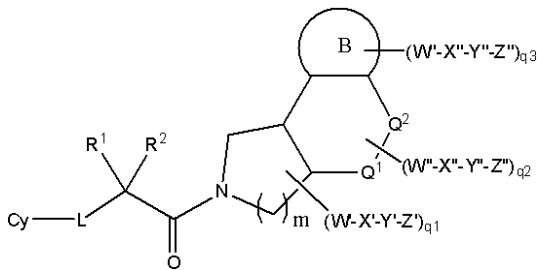
【0085】

ある態様において、 $-W'$ 、 $-X'$ 、 $-Y'$ 、 $-Z'$ は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、OHによって置換された C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロによって置換されたアリール、またはハロによって置換されたヘテロアリールである。

【0086】

本発明はさらに、式 IId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提供する：

【化18】



IId

[式中、構成可変部は先に定義したとおり：

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

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

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

q_1 は0、1または2；

q_2 は0、1または2；

q_3 は0、1または2；そして、

q_1 、 q_2 および q_3 の和は0、1、2または3]。

【0087】

ある態様において、 Q^1 および Q^2 は、ともに2または3の環形成原子を有する部分を形成する。さらなる態様において、 Q^1 および Q^2 は、ともに結合する場合、O-OまたはO-S環形成結合以外を有する部分を形成する。

【0088】

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

【0089】

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

【0090】

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

【0091】

ある態様において、 Q^1 および Q^2 の一方は、 CH_2 である。

【0092】

ある態様において、 Q^1 および Q^2 は、ともに CH_2 である。

【0093】

ある態様において、 m は0である。

10

20

30

40

50

【0094】

ある態様において、q1 は0である。

【0095】

ある態様において、q2 は0である。

【0096】

ある態様において、q3 は0である。

【0097】

ある態様において、q1、q2およびq3はそれぞれ0である。

【0098】

ある態様において、環Bは、縮合5-または6-員環 アリール基である。 10

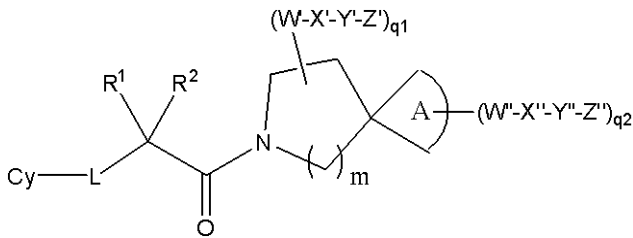
【0099】

ある態様において、環Bは、縮合ベンゼン環である。

【0100】

本発明はさらに、式 11e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提供する：

【化19】



20

11e

[式中、構成可変部は先に定義したとおりである]。

【0101】

ある態様において：

環Aは、3-14 員環 シクロアルキル基または3-14 員環 ヘテロシクロアルキル基；

q1 は0、1または2；

q2 は0、1または2；そして、

q1およびq2の和は、0、1、2、または3 30

である。

【0102】

ある態様において、m は0である。

【0103】

ある態様において、m は1である。

【0104】

ある態様において、q1 は0または1である。

【0105】

ある態様において、q1 は0である。

【0106】

ある態様において、q2 は0または1である。 40

【0107】

ある態様において、q2 は0である。

【0108】

ある態様において、q1 は0であり、q2 は0である。

【0109】

ある態様において、環Aは、6-14 員環 シクロアルキル基または6-14 員環 ヘテロシクロアルキル基である。

【0110】

ある態様において、環Aは、6-14 員環 シクロアルキル基である。 50

【 0 1 1 1 】

ある態様において、環Aは、6-14員環ヘテロシクロアルキル基である。

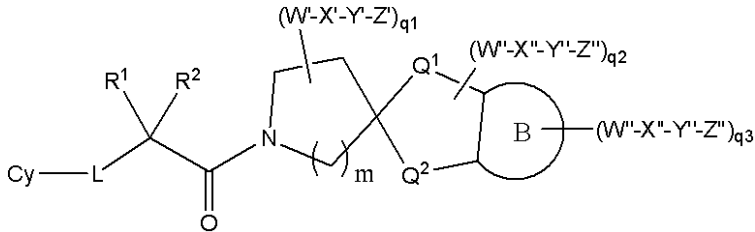
【 0 1 1 2 】

ある態様において、環Aは、二環式である。

【 0 1 1 3 】

本発明はさらに、式 II f または II g の化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッグを提供する：

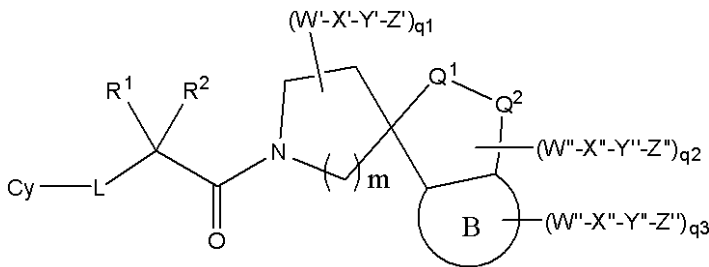
【 化 2 0 】



10

II f

【 化 2 1 】



20

II g

[式中、構成可変部は先に定義したとおりである]。

【 0 1 1 4 】

ある態様において：

Q¹ は、O、S、NH、CH₂、CO、CS、SO、SO₂、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、CH₂CH₂、COCH₂、CONH、COO、SOCH₂、SONH、SO₂CH₂、またはSO₂NH；

Q² は、O、S、NH、CH₂、CO、CS、SO、SO₂、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、CH₂CH₂、COCH₂、CONH、COO、SOCH₂、SONH、SO₂CH₂、またはSO₂NH；

30

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

q₁ は0、1または2；

q₂ は0、1または2；

q₃ は0、1または2；そして、

q₁、q₂およびq₃の和は0、1、2または3

である。

【 0 1 1 5 】

ある態様において、Q¹およびQ²は、共に、1、2または3の環形成原子を有する。さらなる態様において、Q¹およびQ²は、ともに結合する場合、O-OまたはO-S環形成結合以外を有する部分を形成する。

40

【 0 1 1 6 】

ある態様において、Q¹は、O、S、NH、CH₂またはCOであり、ここで該NHおよびCH₂のそれぞれは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

【 0 1 1 7 】

ある態様において、Q¹は、O、NH、CH₂またはCOであり、ここで該NHおよびCH₂のそれぞれは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

【 0 1 1 8 】

ある態様において、Q²は、O、S、NH、CH₂、COまたはSO₂であり、ここで該NHおよびCH₂のそれぞれは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

50

【0119】

ある態様において、 Q^1 および Q^2 の一方は、Oであり、他方は、COまたはCONHであり、ここで該CONHは-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい。

【0120】

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

【0121】

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

10

【0122】

ある態様において、 Q^1 および Q^2 の一方は、COである。

【0123】

ある態様において、 Q^1 および Q^2 の一方は、Oである。

【0124】

ある態様において、 Q^1 および Q^2 の一方は、 CH_2 である。

【0125】

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

20

【0126】

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

【0127】

ある態様において、化合物は式 II gを有し、ここで、 Q^1 および Q^2 の一方は、COである。

【0128】

ある態様において、化合物は式 II fを有する。

【0129】

ある態様において、化合物は式 II gを有する。

30

【0130】

ある態様において、環Bは、縮合5-または6-員環アリール基である。

【0131】

ある態様において、環Bは、フェニルである。

【0132】

ある態様において、mは0である。

【0133】

ある態様において、mは1である。

【0134】

ある態様において、 q_1 は0または1である。

40

【0135】

ある態様において、 q_2 は0または1である。

【0136】

ある態様において、 q_3 は0または1である。

【0137】

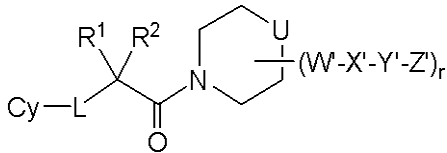
ある態様において、 q_1 、 q_2 および q_3 はすべて0である。

【0138】

本発明はさらに、式 III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：

50

【化22】



III

[式中、構成可変部は先に定義したとおりであり、UはNH、CH₂は0;そして r は0、1、2、3または4である]。

【0139】

ある態様において、Uは0またはNHであり、ここで該 NHは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

10

【0140】

ある態様において、UはNHまたはCH₂であり、ここで該 NHおよび CH₂のそれぞれは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

【0141】

ある態様において、rは1、2、3または4である。

【0142】

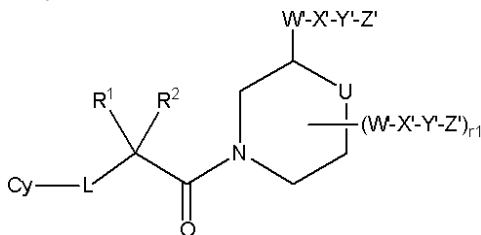
ある態様において、-W'-X'-Y'-Z'は独立に、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで各該C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、ハロ、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロによって置換されたアリール、またはハロによって置換されたヘテロアリールからなる群から独立に選択される5までの置換基によって置換されていてもよい。

20

【0143】

本発明はさらに、式 IIIa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提供する:

【化23】



IIIa

[式中、構成可変部は先に定義したとおりである]。

【0144】

ある態様において:

Uは0またはNH;そして、

r1 は0、1、2または3

である。

40

【0145】

ある態様において、UはNHであり、ここで該 NHは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい。

【0146】

ある態様において、UはNHであり、ここで該 NHは-W'-X'-Y'-Z'によって置換されている。

【0147】

ある態様において、r1は1、2または3である。

【0148】

ある態様において、r1は1または2である。

50

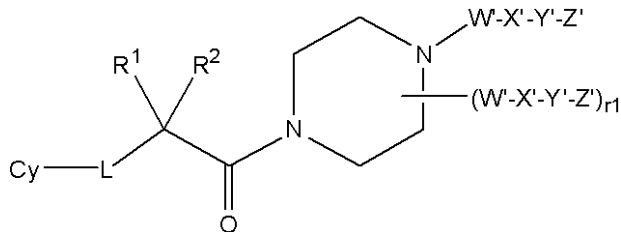
【0149】

ある態様において、-W'-X'-Y'-Z' は独立に、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、アリール、ヘテロアリール、ハロによって置換されたアリール、またはハロによって置換されたヘテロアリールである。

【0150】

本発明はさらに、式 IIIb 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提供する：

【化24】



10

IIIb

[式中、構成可変部は先に定義したとおりである]。

【0151】

ある態様において、r1は1、2または3である。

【0152】

ある態様において、r1は1または2である。

20

【0153】

ある態様において、r1は1である。

【0154】

ある態様において、-W'-X'-Y'-Z' は独立に、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、アリール、ヘテロアリール、ハロによって置換されたアリールまたはハロによって置換されたヘテロアリールである。

【0155】

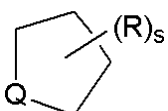
本明細書の様々な部分において本発明の化合物の置換基は群または範囲をもって開示される。本発明はかかる群および範囲のメンバーのすべての個々の組み合わせを含むことを特記する。例えば、「C₁₋₆ アルキル」の語は、個々にメチル、エチル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキル、および C₆ アルキルを具体的に開示する意図である。

30

【0156】

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

【化25】



置換基 Rは環の上にs回存在し得、Rはそれぞれ異なる部分であり得ることが理解される。さらに、上記例において、可変部Qは水素を含むよう定義され、例えば、QがCH₂、NH、等である場合、あらゆる浮上(floating)置換基、例えば、上記例におけるRはQ可変部の水素および環上のその他の非可変成分における水素を置換することが出来る。

40

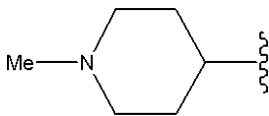
【0157】

本明細書において用いる場合、「置換された」または「置換」という用語は、H以外の置換基による水素原子の置き換えをいう。例えば、「N-置換ピペリジン-4-イル」とは、ピペリジニル NHのH原子の非水素置換基、例えば、アルキルによる置き換えをいう。別の例において、「4-置換フェニル」とは、フェニルの4位のH原子の非水素置換基、例え

50

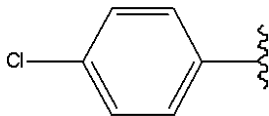
ば、クロロによる置き換えをいう。

【化 2 6】



N-メチルピペリジン-4-イル

【化 2 7】



4-クロロフェニル

【0 1 5 8】

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。

【0 1 5 9】

「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。

【0 1 6 0】

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

【0 1 6 1】

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

【0 1 6 2】

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。

【0 1 6 3】

本明細書において用いる、「ハロアルキル」は、1以上のハロゲン置換基を有するアルキル基をいう。ハロアルキル基の例としては、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 、などが挙げられる。

【0 1 6 4】

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。

【0 1 6 5】

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。

10

20

30

40

50

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(アリールまたはヘテロアリールであってよい)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。

【0166】

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。

10

20

【0167】

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または4の縮合環を有する)環系ならびにスピロ環系を含みうる。「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-ジオキサソール、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、オキソまたはスルフィドによって置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族ヘテロ環に縮合(即ち、非芳香族ヘテロ環と結合を共有)した1以上の芳香環(アリールまたはヘテロアリールであってよい)を有する部分も含まれ、例えば、ヘテロ環、例えば、1,2,3,4-テトラヒドロイソキニル、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、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニ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。

30

40

【0168】

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romo、およびヨードが含まれる。

【0169】

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

50

ポキシ)、t-ブトキシ、などが挙げられる。

【0170】

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OCF₃である。

【0171】

本明細書において用いる場合、「アリアルアルキル」はアリア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。アリアルアルキル基の例はベンジルである。

【0172】

本明細書において用いる、「アミノ」はNH₂をいう。

10

【0173】

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。

【0174】

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。

【0175】

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、C=N二重結合等の多くの幾何異性体も本明細書に記載する化合物において存在し得、かかるすべての安定な異性体は本発明に含まれる。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載され、異性体混合物または分離された異性体形態として単離されうる。

20

【0176】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野において公知の多数の方法のいずれによって行ってもよい。方法の例は光学活性塩形成性有機酸である「キラル分割剤」を用いる分別再結晶である。分別再結晶法に好適な分割剤は、例えば、光学活性酸、例えば、DおよびL形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または様々な光学活性ショウノウスルホン酸、例えば、-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-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。

30

【0177】

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できる。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できる。

40

【0178】

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。

【0179】

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。

【0180】

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

50

合う、化合物、物質、組成物および/または剤形をいう。

【0181】

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。

10

【0182】

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、Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Ed-Ward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に記載されており、その両方はその全体を引用により本明細書に含める。

20

30

【0183】

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。

【0184】

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る。

40

【0185】

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。

50

【0186】

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。

【0187】

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に行うとよい。好適な溶媒とは反応が行われる温度で、即ち、溶媒の凍結温度から溶媒の沸点までの範囲であり得る温度で、出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に反応しないものであろう。所与の反応は1つの溶媒または2以上の溶媒混合物中で行うことができる。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。

10

【0188】

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。

【0189】

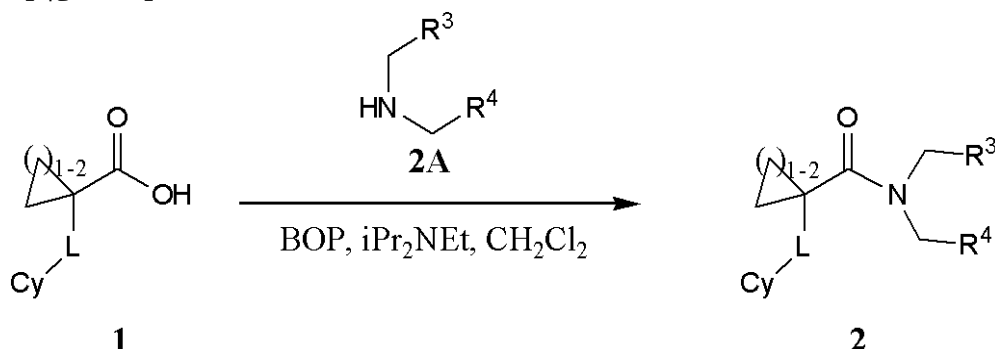
一連の式 2のシクロプロパンカルボキサミドおよびシクロブタンカルボキサミドは、スキーム 1に示す方法によって調製される。シクロプロパンまたはシクロブタンカルボン酸 1は、式 2Aの構造を有するアミンと、カップリング試薬、例えば、BOPを用いてカップリングさせると、所望の生成物2が得られる。

20

【0190】

スキーム 1

【化28】



30

【0191】

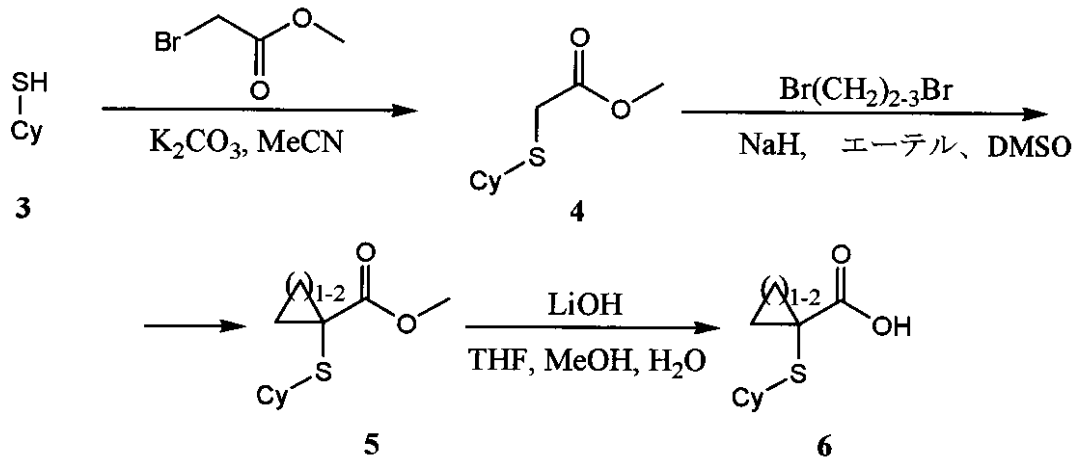
一連の式 6のシクロプロパン-およびシクロブタン-カルボン酸(ここで、Cyは環状部分、例えば、アリール)はスキーム 2に記載の方法にしたがって調製することが出来る。適当なチオール 3とプロモ酢酸メチルとの、塩基、例えば、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムの存在下での、溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはジクロロメタン中での反応により、チオエーテル4が得られる。4の1,2-ジプロモメタンまたは1,3-ジプロモプロパンによる、好適な塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下での、溶媒、例えば、エーテルおよびDMSOの混合物中での処理により、メチルエステル5が得られ、これを塩基性加水分解すると所望のカルボン酸6が得られる。

40

【0192】

スキーム 2

【化29】



10

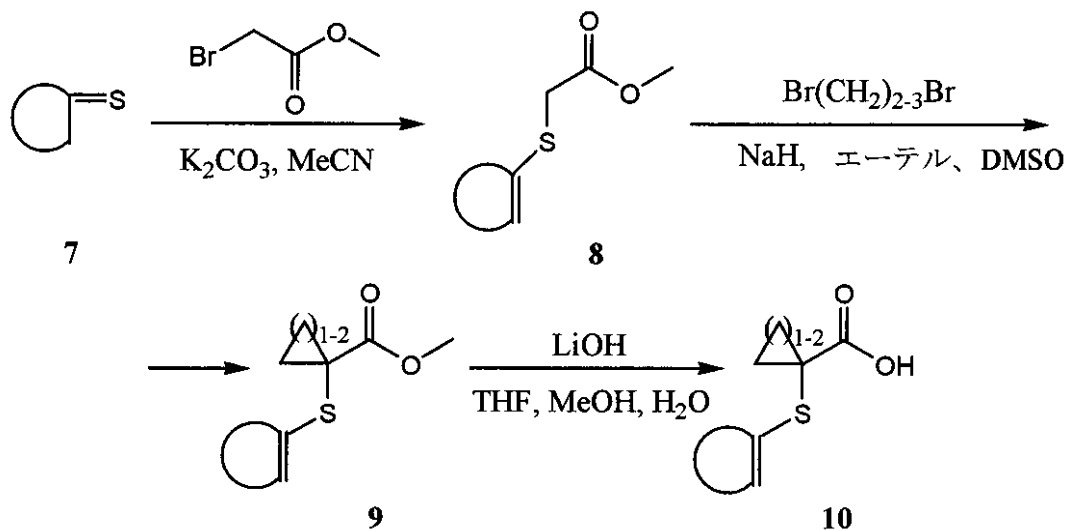
【0193】

あるいは、適当な環状（例えば、ヘテロシクロアルキル）チオケトン 7から出発してスキーム 3にしたがって、式 10の一連のカルボン酸を調製することが出来る。

【0194】

スキーム3

【化30】



30

【0195】

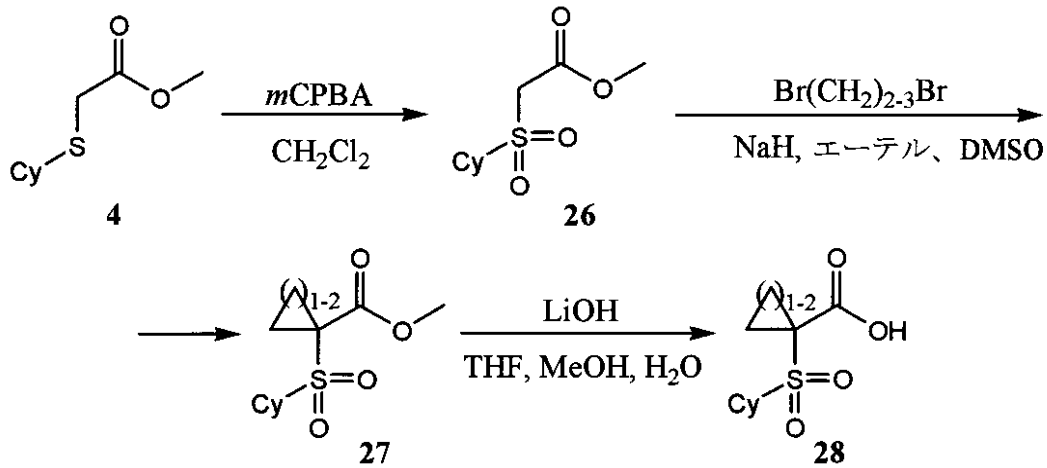
スキーム7に示すように、チオエーテル 4は3-クロロペルオキシ安息香酸を用いて酸化して、対応するスルホン26とすることが出来る。スキーム7にしたがって、式 28の一連のカルボン酸を調製することが出来る。同じ順序(チオエーテルからスルホンへの変換)を先に記載したすべてのスキームにおいて用いることが出来る。

40

【0196】

スキーム 7

【化 3 1】



10

【 0 1 9 7】

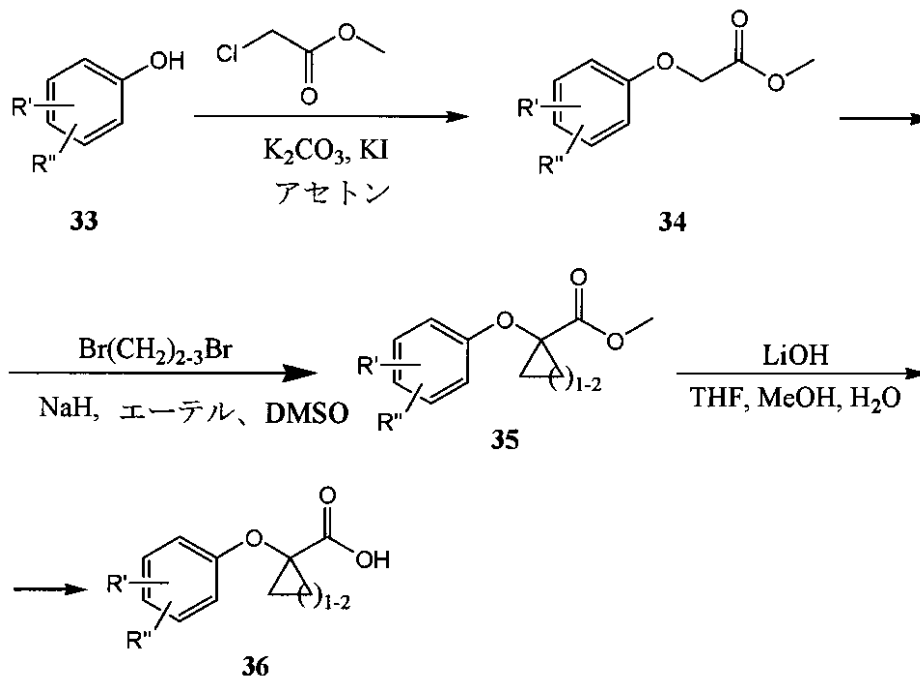
式 36の一連のカルボン酸はスキーム 9(R' およびR'' はそれぞれH、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル等であり得る)にしたがって調製することが出来る。好適なフェノール、例えば、33と2-クロロ酢酸メチルとの還流中のアセトン中でのKIおよびK₂CO₃の存在下での反応により、メチルエステル34が得られ、これはスキーム 9に示すような標準的手順にて所望のカルボン酸36に変換できる。

20

【 0 1 9 8】

スキーム 9

【化 3 2】



30

40

【 0 1 9 9】

式 40の一連のカルボン酸はスキーム 10にしたがって調製することが出来る。エーテル 38はCy¹OH (ここでCyは環状部分、例えば、アリールまたはヘテロアリール)のアルコール 37とプロモ酢酸エチルから標準的なウィリアムソンのエーテル合成条件を用いて調製することが出来る。スキーム 10に示すような本明細書に記載するいずれかの塩基性反応条件下での1,2-ジプロモメタンまたは1,3-ジプロモプロパンのいずれかによる38の処理により、対応するシクロプロパン-またはシクロブタン- エステル39が得られ、これを塩基

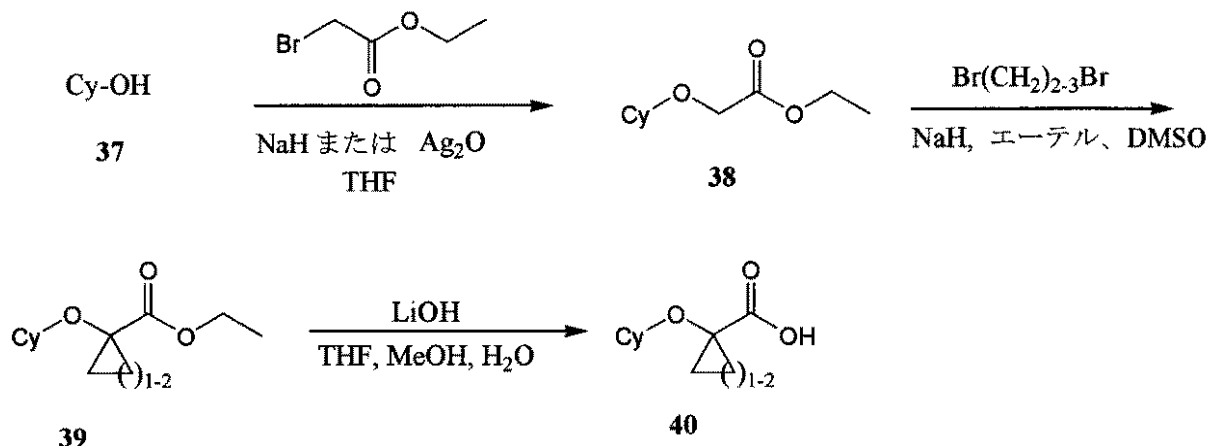
50

性加水分解すると、所望のカルボン酸40が得られる。

【0200】

スキーム10

【化33】



10

【0201】

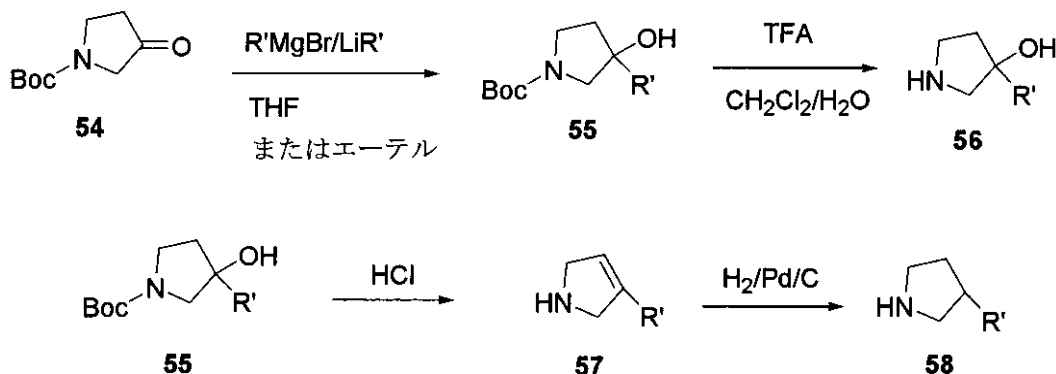
一連の3-置換ピロリジン 56および58は、スキーム 14 (R' は例えば、アルキル、シクロアルキルなど)に示す方法により調製することが出来る。化合物 54を有機リチウムまたはグリニャール試薬により処理するとアルコール 55が得られる。55のBoc 保護基をTFAでの処理により除去すると3-置換ピロリジン 56が得られる。あるいは、55をHClにより処理するとアルケン 57が得られ、次いで水素化すると3-置換ピロリジン 58が得られる。

20

【0202】

スキーム14

【化34】



30

【0203】

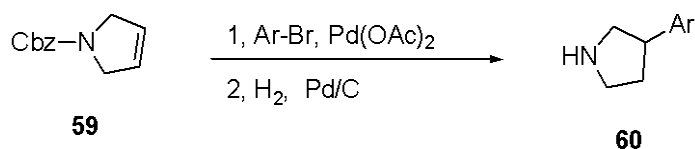
一連の3-置換ピロリジン60は、スキーム 15 (Arは、例えば、アリールまたはヘテロアリールでありうる)に示す方法によって調製することが出来る。アルケン 59とアリールブロミドまたはヘテロアリールブロミドとのPd 触媒カップリング反応、次いで水素化を連続して行くと所望の 3-置換ピロリジン60が得られる。

40

【0204】

スキーム 15

【化35】



【0205】

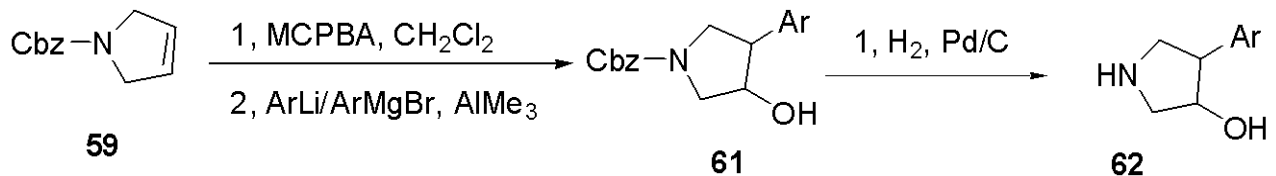
50

一連の 3-ヒドロキシル-4-置換ピロリジン62は、スキーム 16 (Arは、例えば、アリールまたはヘテロアリールであり得る) に示す方法によって調製することが出来る。アルケン 59をmCPBAと反応させると対応するエポキシドが得られ、これの有機リチウムまたはグリニャール試薬での、 $\text{Al}(\text{Me})_3$ またはその他のルイス酸の存在下での処理により、所望のアルコール61が得られる。最後に、水素化により所望の 3-ヒドロキシル-4-置換ピロリジン62が得られる。

【 0 2 0 6 】

スキーム 16

【 化 3 6 】



10

【 0 2 0 7 】

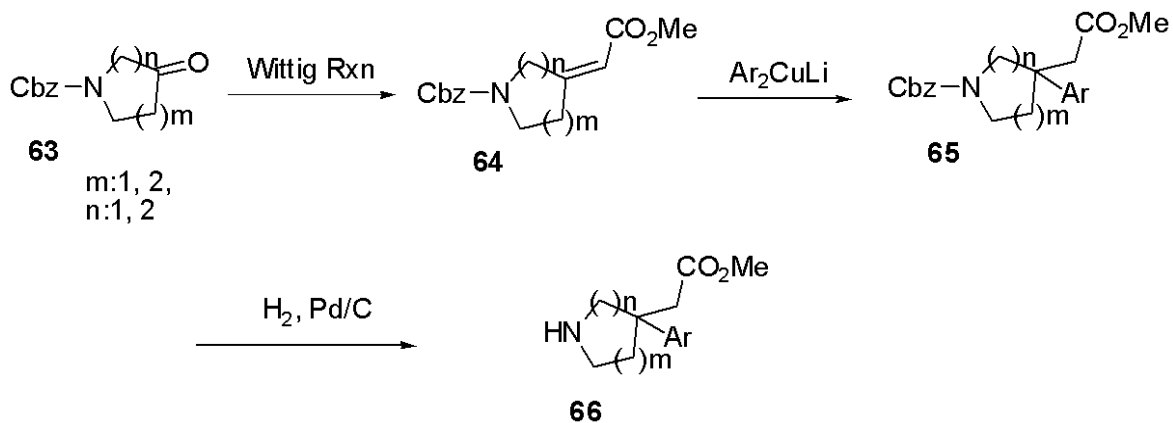
一連の3,3-ジ置換ピロリジンまたはピペリジン66は、スキーム 17 (Arは、例えば、アリールまたはヘテロアリール; nは1または2、mは1または2) に示す方法により調製することが出来る。ケトン63を適当なWittig 試薬により処理するとオレフィン化合物64が得られる。64と有機銅塩 Ar_2CuLi との反応により対応する 1,4 付加生成物65が得られる。65のCbz 保護基を水素化により切断すると所望の 3,3-ジ置換ピロリジンまたは3,3-ジ置換ピペリジン66が得られる。

20

【 0 2 0 8 】

スキーム 17

【 化 3 7 】



30

【 0 2 0 9 】

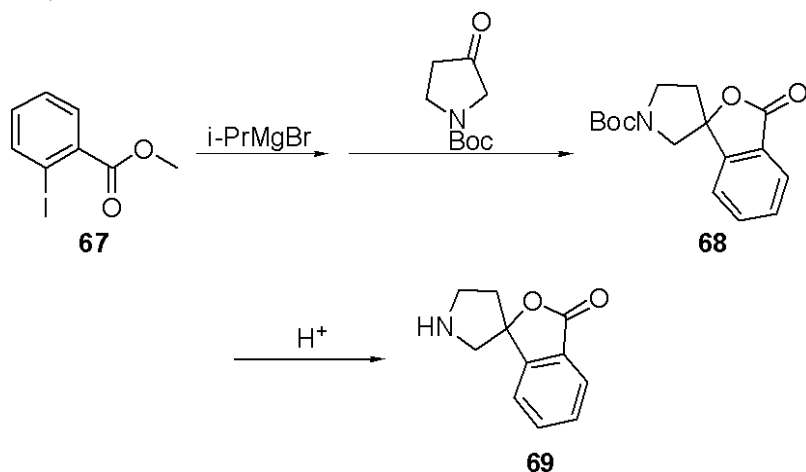
ピロリジン 69はスキーム 18にしたがって調製することが出来る。ヨウ化アリール 67とイソプロピルマグネシウムブロミドとの間のハロゲン金属交換、次いで、N-Boc-3-オキソ-ピロリジンとの反応により、らせん状ラクトン68が得られ、これのBoc基を酸により切断すると所望のピロリジン 69が得られる。

40

【 0 2 1 0 】

スキーム 18

【化 3 8】



10

【0 2 1 1】

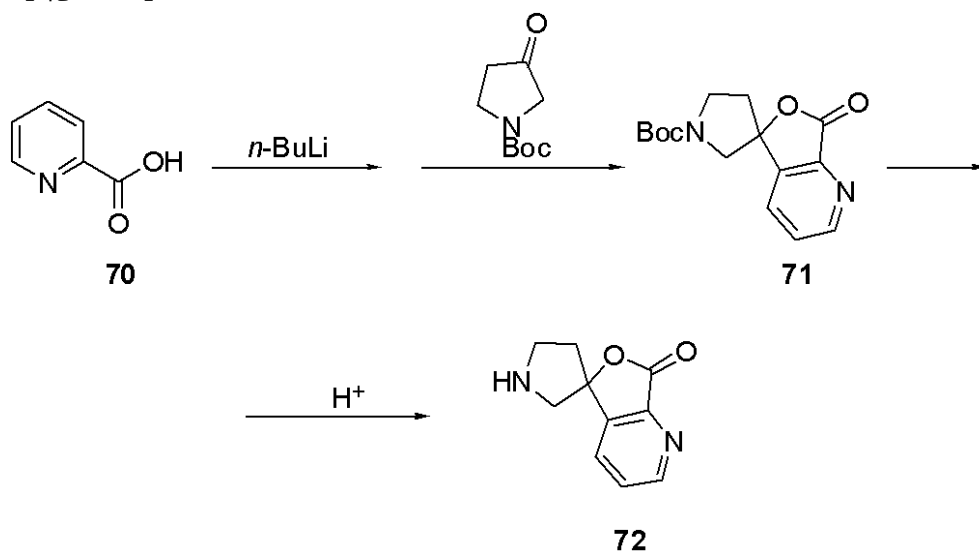
あるいは、ピロリジン 72は、スキーム 19にしたがって調製することが出来る。カルボン酸 70のオルトリチオ化、次いでその結果得られる有機リチウムとN-Boc-3-オキソ-ピロリジンとの反応によりらせん状ラクトン 71が得られ、このBoc基の酸による切断により、所望のピロリジン 72が得られる。

20

【0 2 1 2】

スキーム 19

【化 3 9】



30

【0 2 1 3】

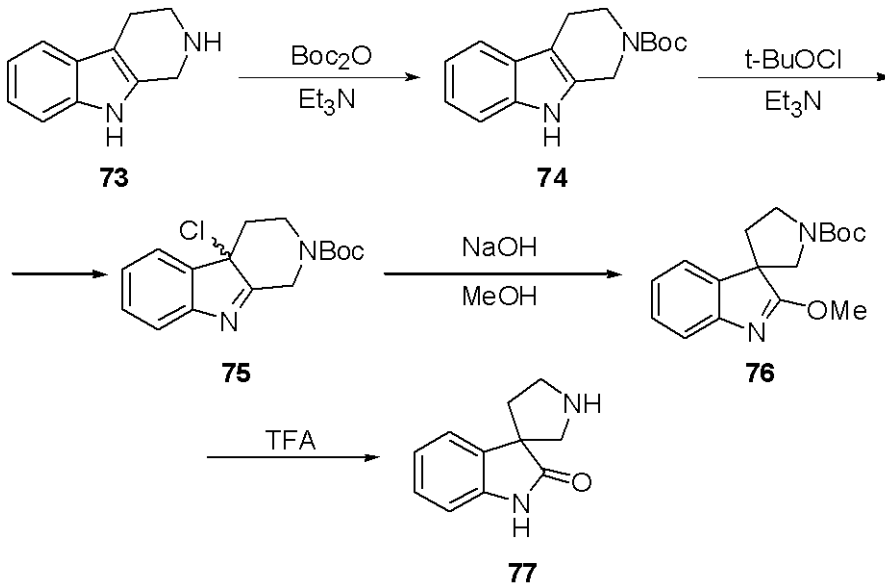
ピロリジン 77 はスキーム 20に記載の方法にしたがって調製することが出来る。化合物 73上の窒素の保護によりBoc-保護化合物 74が得られ、これは塩素化を経て化合物 75を生じる。塩基性条件下で、化合物 75は転位を経て化合物 76を生じ、酸性条件下でこのBoc基が切断されるとピロリジン 77が生じる。

40

【0 2 1 4】

スキーム 20

【化 4 0】



10

【 0 2 1 5】

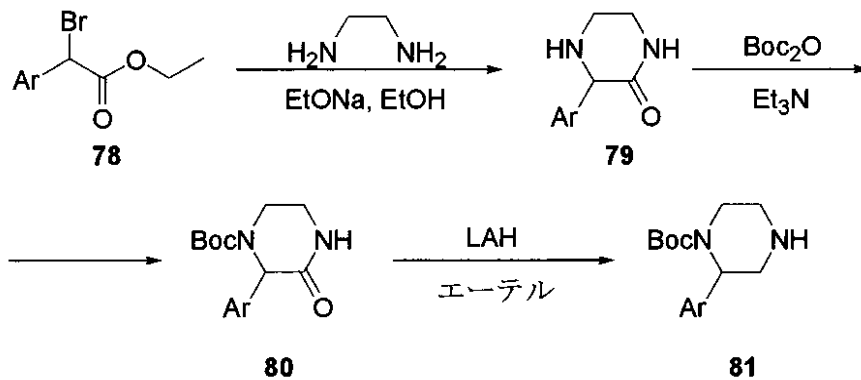
式 81のN-Boc-2-アリアルピペラジンはスキーム 21 (Arは芳香族部分、例えば、フェニル)にしたがって調製することが出来る。 -プロモエステル 78はエチレンジアミンと好適な塩基、例えば、 EtONa の存在下で反応すると2-アリアル-3-オキソ-ピペラジン79が得られる。 Boc_2O による保護、次いでLAH還元により所望の一保護2-アリアルピペラジン81が得られる。

20

【 0 2 1 6】

スキーム21

【化 4 1】



30

【 0 2 1 7】

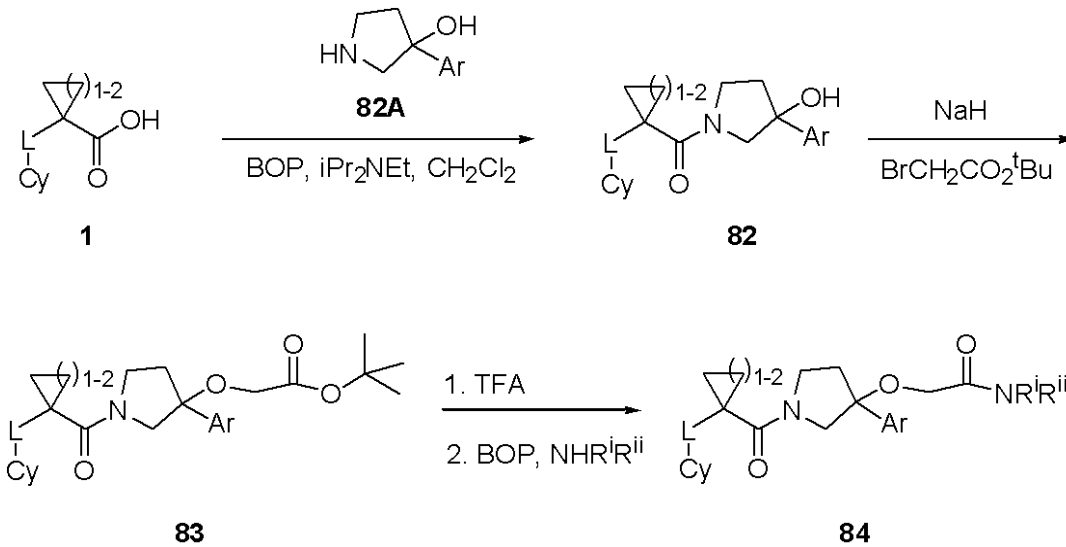
一連の化合物84は、スキーム 22 (Arは、例えば、アリアルまたはヘテロアリアル; そして $\text{R}^i\text{R}^{i'}\text{NH}$ は、例えば、アミン、アルキルアミン、ジアルキルアミン またはその誘導体; R^i および $\text{R}^{i'}$ は、例えば、H、アルキル、シクロアルキルなど)に示す方法によって調製することが出来る。カルボン酸1は、BOP またはその他のいずれかのカップリング試薬を用いて式 82Aの構造を有するアミンとカップリングすると、アミド 82が得られる。82のヒドロキシル基は2-プロモアセテートによりアルキル化すると化合物83が得られる。 t -ブチルエステルのTFAによる加水分解、次いで、様々なアミンとの標準的なカップリング反応により化合物84が得られる。

40

【 0 2 1 8】

スキーム 22

【化42】



10

【0219】

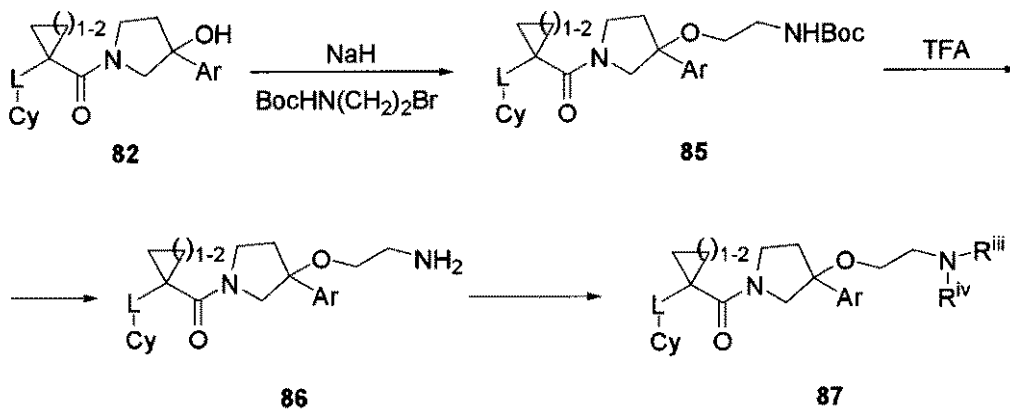
スキーム 23 (Arは、例えば、アリールまたはヘテロアリール)にしたがって、化合物 82のヒドロキシル基をN-Boc-保護2-アミノエチルブromidによりアルキル化すると化合物 85が得られる。85のN-Boc基はTFAにより除去できる。その結果得られる化合物86の遊離アミノ基を常套方法によって式 87の様々なアナログに変換できる。

20

【0220】

スキーム 23

【化43】



30

Rⁱⁱⁱ, R^{iv}: H, アルキル、カルボサイクル、ヘテロサイクル
 アルキルカルボニル、アミノカルボニル、アルキルスルホニル
 アルコキシカルボニル等

40

【0221】

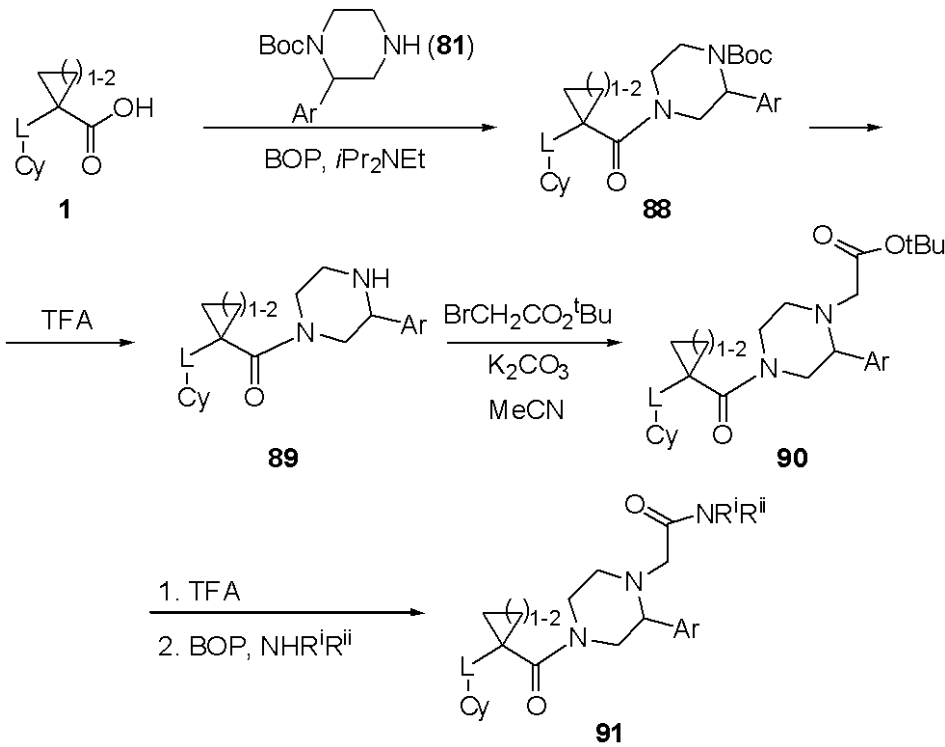
一連の化合物91はスキーム 24 (Arは芳香族部分、例えば、フェニルであり得る; RⁱおよびRⁱⁱは例えば、H、アルキル、シクロアルキルなどであり得る)に示す方法によって調製することが出来る。カルボン酸1をBOP またはその他のいずれかの カップリング試薬を用いて2-アリールピペラジン 81とカップリングすると化合物88が得られる。Boc基の除去の後に得られる化合物 89を、2-プロモアセテートによりアルキル化すると化合物90が得られる。TFA によるt-ブチル エステルの加水分解、次いで、様々な アミンとの標準的なカップリング 反応により化合物91 (ここでRⁱおよびRⁱⁱ は例えばH、アルキル、シクロアルキル等であり得る)が得られる。

【0222】

50

スキーム 24

【化 4 4】



10

20

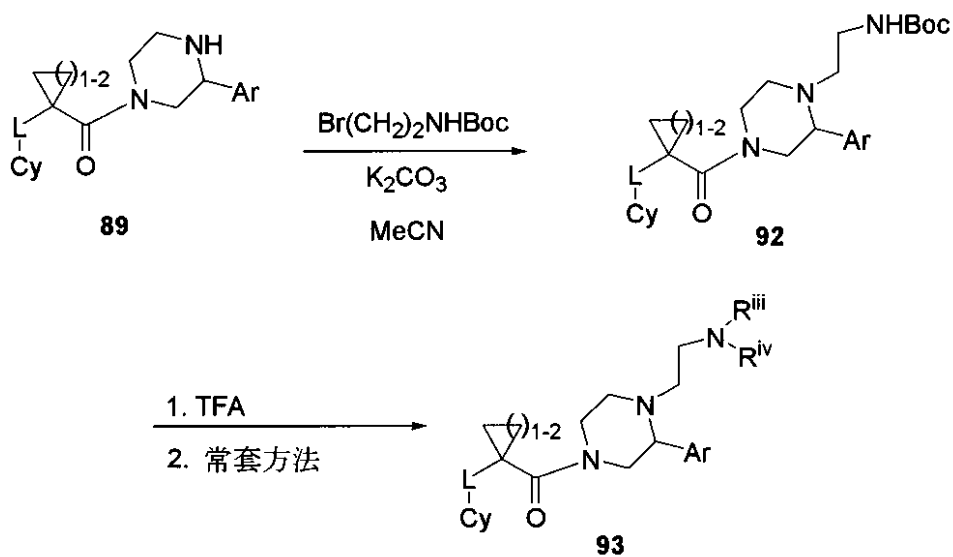
【 0 2 2 3】

スキーム 25 (R^{iii} および R^{iv} は、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール等であり得る) に示す方法にしたがって、化合物 89 を N-Boc-保護 2-アミノエチルプロミドによりアルキル化すると化合物 92 が得られる。92 の N-Boc 基は TFA により除去できる。その結果得られる化合物 92 の遊離アミノ基は常套方法によって式 93 の様々なアナログに変換できる。

【 0 2 2 4】

スキーム 25

【化 4 5】



30

40

【 0 2 2 5】

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

50

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

【0226】

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

10

【0227】

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。

【0228】

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

20

【0229】

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

30

【0230】

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

【0231】

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。

40

【0232】

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

50

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、膵臓細胞、肝細胞、神経細胞、または眼を構成する細胞である。

【0233】

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。

【0234】

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。

【0235】

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化合物または医薬品の量をいい、以下の1以上を含む：

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

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

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

【0236】

医薬製剤および剤形

医薬として用いる場合、式Iの化合物を医薬組成物の形態で投与すればよい。かかる組成物は薬学分野に周知の方法で調製することが出来、局所的または全身的のいずれの治療が望ましいか、そして治療されるべき領域に応じて様々な経路で投与することが出来る。投与は、局所(例えば、経眼および経粘膜、例えば、鼻腔内、経膣および直腸送達)、肺(例えば、散剤またはエアロゾルの吸入またはガス注入による、例えば噴霧器による；気管内、鼻腔内、上皮および経皮)、眼球、経口または非経口であってもよい。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、

10

20

30

40

50

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。

【0237】

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。

10

【0238】

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。

【0239】

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、トラガカント、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いてもよい：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。

20

【0240】

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

30

【0241】

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

【0242】

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500mgの本発明の活性成分を含む上記タイプの単位用量形態へとさらに分割される。

40

【0243】

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

50

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

【0244】

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

【0245】

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、間欠的陽圧呼吸器によって吸ってもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は経口または経鼻的に剤形を適当な方法で送達する装置から投与してもよい。

【0246】

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。

【0247】

患者に投与される組成物は上記の医薬組成物の形態であってよい。かかる組成物は、常套の滅菌技術によって滅菌してもよいし、無菌ろ過してもよい。水溶液はそのまま使用するよう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。

【0248】

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うる。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。

【0249】

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。

【0250】

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。

【0251】

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

【0252】

「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

【0253】

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。

【0254】

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

【0255】

キット

本発明はまた、例えば、11 HSD1-関連またはMR-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

【0256】

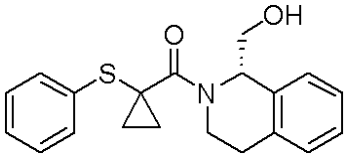
本発明を特定の実施例によりさらに詳細に記載する。以下の実施例は例示の目的で記載されたものであり、決して本発明を限定する意図はない。当業者であれば本質的に同じ結果をもたらすよう変化または改変できる様々な必須でないパラメーターを容易に認識するであろう。実施例部分の化合物は、本明細書に提供する1以上のアッセイによると、11 HSD1またはMRの阻害剤またはアンタゴニストであることが判明した。

【実施例】

【0257】

実施例 1

【化46】



【0258】

((1S)-2-{{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノール

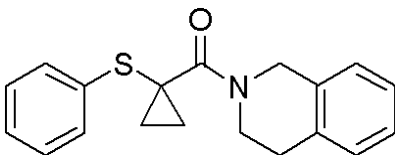
BOP (200 μ L、DMF 中0.25 M、50 μ mol) を、2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパン酸 (200 μ L、DMF 中0.25 M、50 μ mol) の溶液に室温で添加し、次いで、N-メチルモルホリン (40 μ L) を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いでDMF中の (1S)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イルメタノール (200 μ L、DMF 中0.25 M、50 μ mol) の溶液を添加した。その結果得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いでTFAによりpH 2.0に調整し、DMSO (1100 μ L)で希釈した。その結果得られた溶液を分取HPLCによって精製し、所望の生成物 ((1S)-2-{{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)メタノールを得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 340.1

【0259】

実施例 2

【化47】



【0260】

2-{{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

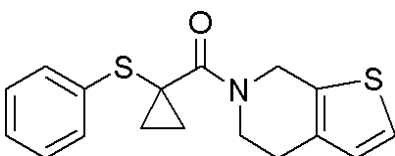
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 310.0

【0261】

実施例 3

【化48】



【0262】

6-{{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン

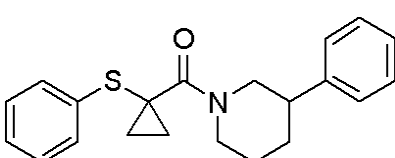
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 316.0

【0263】

実施例 4

【化49】



【0264】

3-フェニル-1-{{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}ピペリジン

この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

10

20

30

40

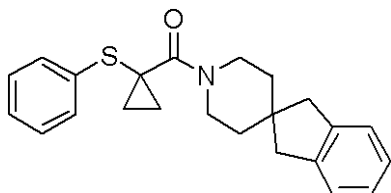
50

LCMS: (M+H)⁺ = 338.0

【 0 2 6 5 】

実施例 5

【 化 5 0 】



【 0 2 6 6 】

1'-[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,3-ジヒドロスピロ[インデン-2,4'-ピペリジン]

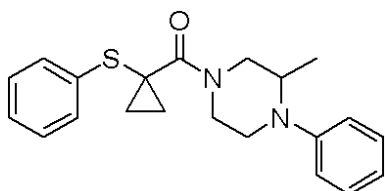
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 364.1

【 0 2 6 7 】

実施例 6

【 化 5 1 】



【 0 2 6 8 】

2-メチル-1-フェニル-4-[[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル]ピペラジン

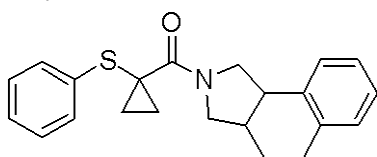
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 353.0

【 0 2 6 9 】

実施例 7

【 化 5 2 】



【 0 2 7 0 】

2-[[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル]-2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]イソインドール

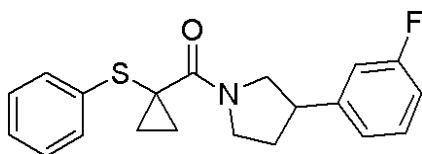
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 350.0

【 0 2 7 1 】

実施例 8

【 化 5 3 】



【 0 2 7 2 】

3-(3-フルオロフェニル)-1-[[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル]ピロリジン

この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 342.0

【 0 2 7 3 】

10

20

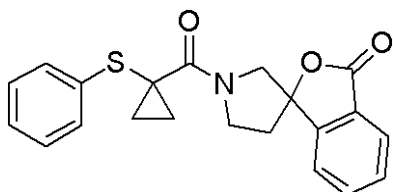
30

40

50

実施例 9

【化54】



【0274】

1'-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

10

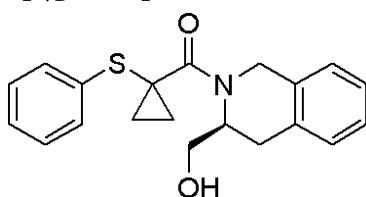
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 366.0$

【0275】

実施例 10

【化55】



20

【0276】

((3S)-2-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メタノール

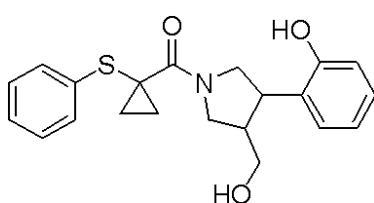
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 340.1$

【0277】

実施例 11

【化56】



30

【0278】

2-(4-(ヒドロキシメチル)-1-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}ピロリジン-3-イル)フェノール

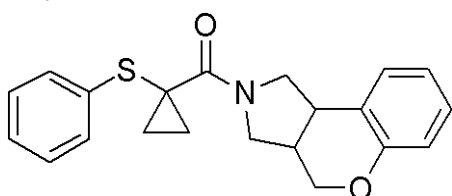
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 370.2$

【0279】

実施例 12

【化57】



【0280】

2-{[1-(フェニルチオ)シクロプロピル]カルボニル}-1,2,3,3a,4,9b-ヘキサヒドロクロメノ[3,4-c]ピロール

テトラヒドロフラン (1.0 mL、0.012 mol) 中の2-(4-(ヒドロキシメチル)-1-{[1-(フェ

50

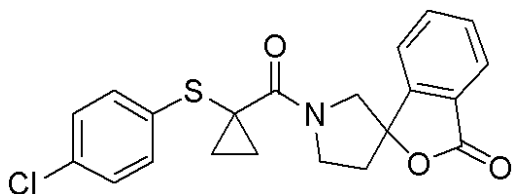
ニルチオ)シクロプロピル]カルボニル} ピロリジン-3-イル)フェノール (14.0 mg、0.0000379 mol、実施例 11のように調製)、トリフェニルホスフィン (20.0 mg、0.0000762 mol)およびジイソプロピル アゾジカルボキシラート (15.0 μ L、0.0000762 mol)の混合物を室温で4時間撹拌した。混合物をメタノール (0.80 mL)で希釈し、粗物質を分取HPLCによって精製し、所望の生成物を得た。

(M+H)⁺ = 352.2

【0281】

実施例 13

【化58】



【0282】

1'-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

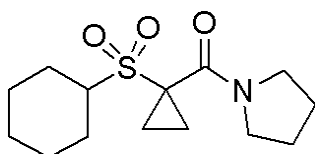
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 400.5/402.5

【0283】

実施例 14

【化59】



【0284】

1-{{1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロピル}カルボニル}ピロリジン

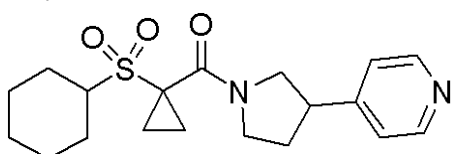
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 286.2

【0285】

実施例 15

【化60】



【0286】

4-(1-{{1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロピル}カルボニル}ピロリジン-3-イル)ピリジン

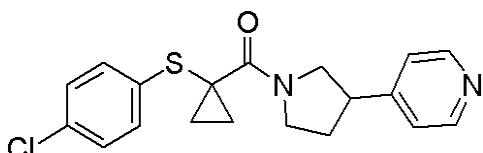
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 363.2

【0287】

実施例 16

【化61】



【0288】

10

20

30

40

50

4-[1-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)ピロリジン-3-イル]ピロリジン

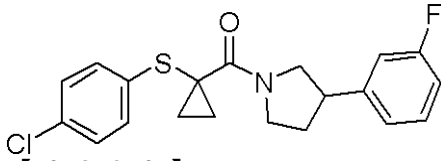
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 359.7/361.7

【0289】

実施例 17

【化62】



10

【0290】

1-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3-(3-フルオロフェニル)ピロリジン

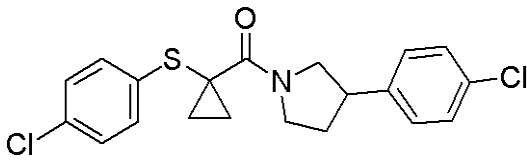
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 376.1/378.1

【0291】

実施例 18

【化63】



20

【0292】

3-(4-クロロフェニル)-1-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)ピロリジン

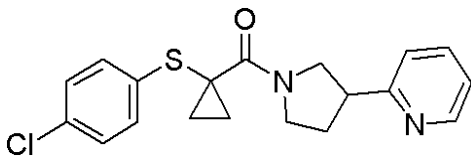
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 392.1/394.2

【0293】

実施例 19

【化64】



30

【0294】

2-[1-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)ピロリジン-3-イル]ピロリジン

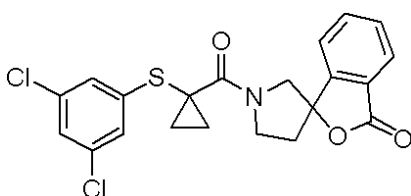
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 359.1/361.2

【0295】

実施例 20

【化65】



40

【0296】

1'-({1-[(3,5-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベン

50

ゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

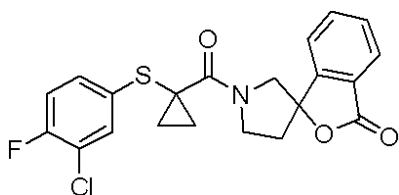
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 434.1/436.2

【0297】

実施例 21

【化66】



10

【0298】

1'-((1-[(3-chloro-4-fluorophenyl)thio]cyclopropyl)carbonyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidine]-3-オン

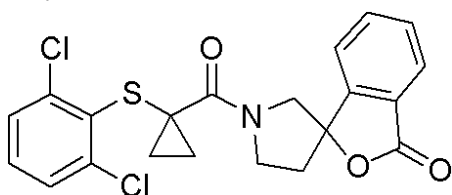
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 418.1/420.2

【0299】

実施例 22

【化67】



20

【0300】

1'-((1-[(2,6-dichlorophenyl)thio]cyclopropyl)carbonyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidine]-3-オン

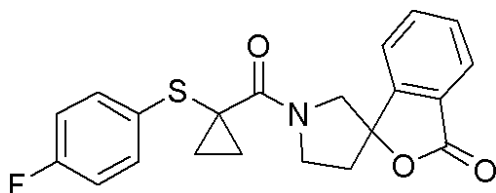
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 434.1/436.2

【0301】

実施例 23

【化68】



30

【0302】

1'-((1-[(4-fluorophenyl)thio]cyclopropyl)carbonyl)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pyrrolidine]-3-オン

この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

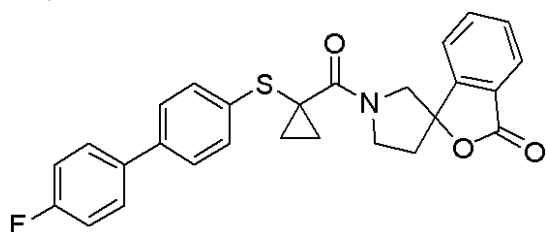
LCMS: (M+H)⁺ = 384.2

【0303】

実施例 24

40

【化69】



【0304】

1'-((1-((4'-フルオロフェニル)チオ)シクロプロピル)カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

10

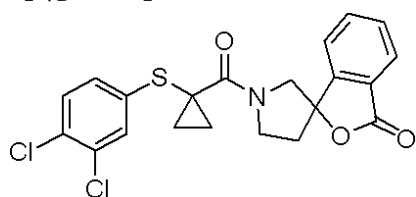
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 460.0

【0305】

実施例 25

【化70】



20

【0306】

1'-((1-((3,4-ジクロロフェニル)チオ)シクロプロピル)カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

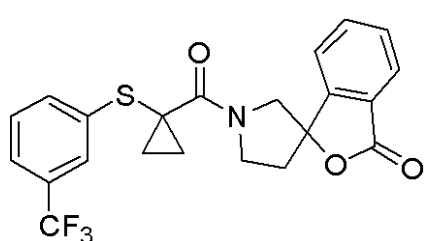
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した

LCMS: (M+H)⁺ = 435.0/437.0

【0307】

実施例 26

【化71】



30

【0308】

1'-((1-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)チオ)シクロプロピル)カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

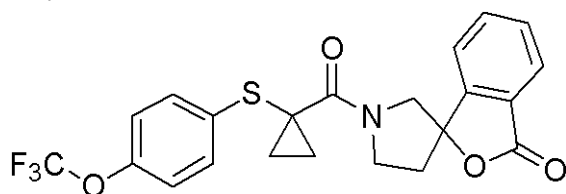
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 434.2

【0309】

実施例 27

【化72】



40

【0310】

1'-((1-((4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チオ)シクロプロピル)カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]-3-オン

50

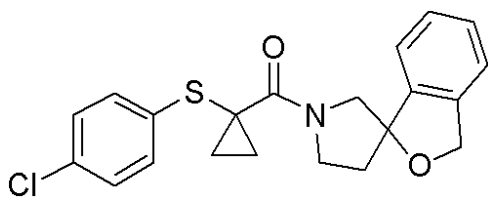
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 450.2

【0311】

実施例 28

【化73】



10

【0312】

1'-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]

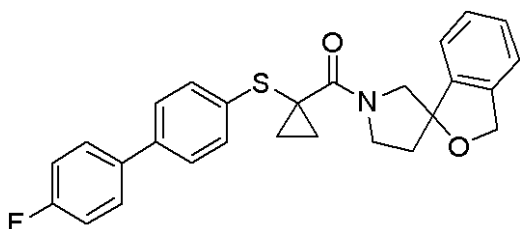
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 386.1/388.1

【0313】

実施例 29

【化74】



20

【0314】

1'-({1-[(4'-フルオロピフェニル-4-イル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3H-スピロ[2-ベンゾフラン-1,3'-ピロリジン]

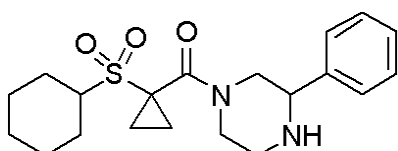
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 446.1

【0315】

実施例 30

【化75】



30

【0316】

1-{{1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロピル}カルボニル}-3-フェニルピペラジン

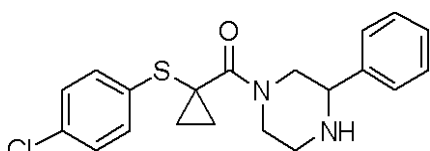
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 377.2

【0317】

実施例 31

【化76】



40

【0318】

1-({1-[(4-クロロフェニル)チオ]シクロプロピル}カルボニル)-3-フェニルピペラジン

この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

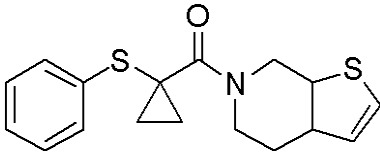
50

LCMS: (M+H)⁺ = 373.1/375.1

【 0 3 1 9 】

実施例 32

【 化 7 7 】



【 0 3 2 0 】

6-{{1-((フェニルチオ)シクロプロピル)カルボニル}}-3a,4,5,6,7,7a-ヘキサヒドロチエノ[2,3-c]ピリジン 10

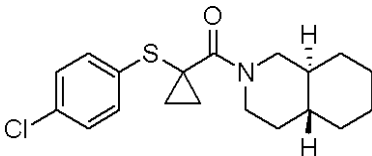
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 318.1

【 0 3 2 1 】

実施例 33

【 化 7 8 】



【 0 3 2 2 】

(4aR,8aS)-2-{{1-((4-クロロフェニル)チオ)シクロプロピル}カルボニル}デカヒドロイソキノリン 20

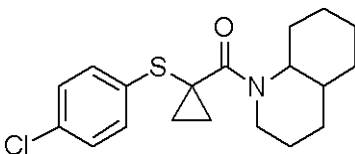
この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 350.1/352.1

【 0 3 2 3 】

実施例 34

【 化 7 9 】



【 0 3 2 4 】

1-{{1-((4-クロロフェニル)チオ)シクロプロピル}カルボニル}デカヒドロキノリン 30

この化合物は、実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 350.1/352.1

【 0 3 2 5 】

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。エピトープタグ付加した形態の全長ヒト 11 HSD1を発現するHEK-293 一過性トランスフェクタントを遠心分離により収集した。およそ 2×10^7 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、微小流動化剤(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。 40

【 0 3 2 6 】

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 μ 50

Lの清澄化した可溶化液を各ウェルに添加した。反応をアッセイバッファー (25 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.1 M NaCl、1 mM MgCl₂)中に終濃度400 μM NADPH、25 nM ³H-コルチゾンおよび0.007% トリton 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ブ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。

10

【0327】

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。

【0328】

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4x10⁵ 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。

20

【0329】

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

【0330】

実施例 C

MR アンタゴニズムを評価するための細胞アッセイ

MR アンタゴニズムについてのアッセイは実質的に以前の記載に従って行うことができる(Jausons-Loffreda et al. J 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 結合ドメインと鋳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設計されたプラスミド、2)ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子の上流に位置するGAL4 上流活性化配列を含むプラスミド(pFR-LUC、Stratagene, Inc.)および 3)チミジンキナーゼプロモーター (Promega)の下流にクローニングされた ウミシイタケ ルシフェラーゼ レポーター遺伝子を含むプラスミド。トランスフェクションはFuGENE6 試薬 (Roche)を用いて行った。トランスフェクションされた細胞は典型的にはトランスフェクションの24時間後には、次のアッセイに用いる準備ができていた。

30

【0331】

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。鋳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。

40

【0332】

IC₅₀が100 μM以下の化合物を活性であるとみなす。

50

【 0 3 3 3 】

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。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/22412
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07D 213/00, 215/00, 217/00; A61K 31/47 US CL : 514/231.2, 252.10, 278, 307, 311, 317; 540/106; 544/358; 546/15. 139, 152, 187 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. : 514/231.2, 252.10, 278, 307, 311, 317; 540/106; 544/358; 546/15. 139, 152, 187 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/053915 A2 (SCHERING -PLOUGH CORPORATION) 03 July 2003 (03.07.2003), see entire document.	1-35
<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:		
"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	"&" 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 28 August 2005 (28.08.2005)		Date of mailing of the international search report 02 NOV 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Zinna Northington Davis <i>Zinna Northington Davis</i> Telephone No. 571-272-7600 <i>JM</i>

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4365 (2006.01)	A 6 1 K 31/4365	4 C 0 7 1
A 6 1 K 31/451 (2006.01)	A 6 1 K 31/451	4 C 0 8 6
C 0 7 D 211/16 (2006.01)	C 0 7 D 211/16	4 C 2 0 4
C 0 7 D 221/20 (2006.01)	C 0 7 D 221/20	
C 0 7 D 241/04 (2006.01)	C 0 7 D 241/04	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/403 (2006.01)	A 6 1 K 31/403	
C 0 7 D 209/62 (2006.01)	C 0 7 D 209/62	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
C 0 7 D 491/052 (2006.01)	C 0 7 D 491/052	
C 0 7 D 295/10 (2006.01)	C 0 7 D 295/10	Z
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 215/08 (2006.01)	C 0 7 D 215/08	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/02	
A 6 1 P 9/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
	A 6 1 P 19/10	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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 チャン・コリン

アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルベニア州ランズデイル、アパートメント・イー 2、サウス・ブ
ロード・ストリート 6 3 9 番

(72)発明者 コンスタンティノス・アグリオス

アメリカ合衆国 1 9 3 4 1 ペンシルベニア州エクストン、サニーヒル・ドライブ 1 3 2 番

(72)発明者 ブライアン・メトカーフ

アメリカ合衆国 9 4 5 5 6 カリフォルニア州モラガ、レイクフィールド・プレイス 2 9 7 番

(72)発明者 チュオ・ジンコン

アメリカ合衆国 1 9 0 6 1 ペンシルベニア州ブースウィン、フォーウッド・ドライブ 1 7 番

F ターム(参考) 4C034 AC01 CK02

4C050 AA01 AA04 AA07 BB04 CC16 CC18 DD10 EE01 FF01 GG01

GG03 HH01

4C054 AA02 BB01 CC04 DD01 EE05 EE08 FF01

4C063 AA01 BB01 CC12 DD03

4C069 AA05 BB02 BB08 BB12 BB15

4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 DD13 EE13 FF06 GG03 GG04 JJ01

LL01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC10 BC17 BC21 BC27 BC28 BC30

BC50 CB22 CB29 GA07 GA08 MA01 MA04 ZA16 ZA33 ZA36

ZA39 ZA40 ZA42 ZA45 ZA54 ZA70 ZA81 ZA97 ZB11 ZC20

ZC33 ZC35 ZC42

4C204 BB01 CB16 DB01 EB01 FB20 GB01