

(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2008-504276

(P2008-504276A)

(43) 公表日 平成20年2月14日 (2008. 2. 14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 C 233/58 (2006. 01)</b>	C O 7 C 233/58 C S P	4 C O 2 2
<b>C O 7 C 233/60 (2006. 01)</b>	C O 7 C 233/60	4 C O 3 7
<b>C O 7 C 233/59 (2006. 01)</b>	C O 7 C 233/59	4 C O 5 4
<b>C O 7 C 233/63 (2006. 01)</b>	C O 7 C 233/63	4 C O 5 5
<b>C O 7 C 323/61 (2006. 01)</b>	C O 7 C 323/61	4 C O 6 2
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 120 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-518278 (P2007-518278)	(71) 出願人	505193450
(86) (22) 出願日	平成17年6月23日 (2005. 6. 23)		インサイト・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月22日 (2007. 2. 22)		I N C Y T E C O R P O R A T I O N
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/022308		アメリカ合衆国19880デラウェア州ウ
(87) 国際公開番号	W02006/012227		イルミントン、ルート141・アンド・ヘ
(87) 国際公開日	平成18年2月2日 (2006. 2. 2)		ンリー・クレイ・ロード、ビルディング・
(31) 優先権主張番号	60/582, 560		イー336、イクスペリメンタル・ステー
(32) 優先日	平成16年6月24日 (2004. 6. 24)		ション
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100081422
			弁理士 田中 光雄
		(74) 代理人	100084146
			弁理士 山崎 宏
		(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		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】

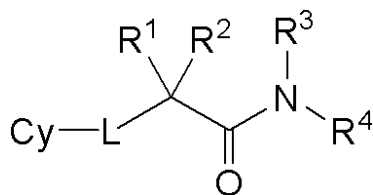
本発明は、11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の阻害剤、鉍質コルチコイド受容体 (MR) のアンタゴニスト、およびその医薬組成物に関する。本発明の化合物は11- ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の発現または活性に関連する様々な疾患および/またはアルドステロン過剰に関連する疾患の治療に有用であり得る。

## 【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】



I

10

[ 式中：

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによ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、 $\text{SO}_2$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_p$  または  $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{S}(\text{CR}^6\text{R}^7)_p$ ；

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、それらが結合しているC原子とともにそれぞれ1、2または3の $\text{R}^5$ によって置換されていてもよい3-、4-、5-、6-または7-員環シクロアルキル基または3-、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；

$\text{R}^3$  は、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；

20

$\text{R}^4$  は、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  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル；

ここで $\text{R}^3$ が  $\text{C}_{1-6}$  アルキルである場合、 $\text{R}^4$  は、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル以外である；

$\text{R}^5$  は、ハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、または $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ；

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

30

W、W' および W'' は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $\text{SO}_2$ 、SONR<sup>e</sup>、または  $\text{NR}^e\text{CONR}^f$ 、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X' および X'' は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは、1以上のハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

40

Y、Y' および Y'' は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $\text{SO}_2$ 、SONR<sup>e</sup>、または  $\text{NR}^e\text{CONR}^f$ 、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Z、Z' および Z'' は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$

50

アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>によって置換されていてもよい；

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20員環縮合シクロアルキル基または3-20員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらがともに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、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20員環縮合シクロアルキル基または3-20員環縮合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6-員環縮合アリールまたは5-または6-員環縮合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<sup>a</sup>およびR<sup>a'</sup>は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

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

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

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

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

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

R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アル

ケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

あるいは、 $R^e$ および $R^f$ は、それらが結合しているN原子とともに、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；

$n$ は、0、1、2または3；そして、

$p$ は、0、1、2または3；

ただし、 $L$ が $SCH_2$ であり $R^3$ がHである場合、 $R^4$ は4-ベンジルオキシカルボニル-6-オキソ-1,3,4,7,8,12b-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[c]ピリド[1,2-a]アゼピン-7-イルではない】。

#### 【請求項 2】

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

#### 【請求項 4】

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 5】

Cyが、1、2、3、4または5の八口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 6】

$L$ が $OCH_2$ である、請求項1の化合物。

#### 【請求項 7】

$L$ がSまたは $SCH_2$ である、請求項1の化合物。

#### 【請求項 8】

$R^1$ および $R^2$ が、それらが結合しているC原子とともに1、2または3の $R^5$ によって置換されていてもよいシクロプロピルを形成する、請求項1の化合物。

#### 【請求項 9】

$R^1$ および $R^2$ が、それらが結合しているC原子ととも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】

$R^3$ が、H、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 $C_{1-6}$ アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラン-2-オン-イル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニルメチル、1H-インドリルエチル、1H-インドリルプロピルまたは1H-インドリルブチルである、請求項1の化合物。

#### 【請求項 11】

$R^3$ が、H、シクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである、請求項1の化合物。

#### 【請求項 12】

$R^3$ が、Hまたはシクロプロピルである、請求項1の化合物。

#### 【請求項 13】

$R^4$ が、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 $C_{1-6}$ アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、インダニル、アダマンチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（ノルボニル）、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ

10

20

30

40

50

フランイル、ジヒドロ-フラン-2-オン-イル、テトラヒドロピラニル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、1H-インドリルエチル、1H-インドリルプロピルまたは1H-インドリルブチルである、請求項1の化合物。

【請求項14】

-W-X-Y-Zが、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、(アルコキシ)-CO-シクロアルキル、(アルコキシ)-CO-ヘテロシクロアルキル、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。

10

【請求項15】

-W-X-Y-Zが、ハロ、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである、請求項1の化合物。

【請求項16】

-W-X-Y-Zがハロである、請求項1の化合物。

【請求項17】

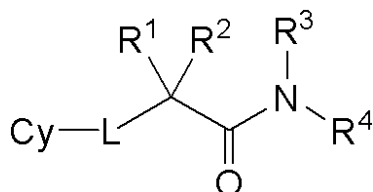
-W'-X'-Y'-Z' が、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-COO-アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、ハロにより置換されたアリール、ハロにより置換されたヘテロアリールである、請求項1の化合物。

20

【請求項18】

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2】



30

I

[式中:]

Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の $R^{1a}$ によって置換されていてもよいフェニルまたはヘテロアリール；

Lは、非存在または $(CR^6R^7)_m$ ；

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している炭素原子とともにシクロプロピルまたはシクロブチルを形成する；

$R^3$ は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

40

$R^4$ は、シクロプロピル、 $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ 、 $(CR^{4a}R^{4b})_tCy^3$ 、 $(CHR^{4c})Cy^3$ 、 $(CR^{4a}R^{4b})_{t1}Cy^4$ 、 $(CR^{4a}R^{4b})_tCH_2OH$ 、 $(CR^{4a}R^{4b})_t-O$ -フェニル、 $-CR^{6a}R^{7a}R^{8a}$ 、または $(CH_2)_tCy^5$ 、ここで該シクロプロピルは1、2または3のハロ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、フェニル、ベンジル、 $C(O)OR^{10a}$  または $OR^{10a}$ によって置換されていてもよい；

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ ；

50

$R^{1a}$ および $R^{1b}$ は、それぞれ独立に、ハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C(O)}\text{R}^b$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^b$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノ、 $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリーール、アリーールスルホニル、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリーールスルホニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリー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、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C(O)}\text{R}^b$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^b$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C(O)}\text{OR}^a$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^b$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^b$ 、または $\text{S(O)}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ によって置換されていてもよい；

10

$R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたは $\text{C}_{1-4}$  アルコキシは1以上のハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$R^{4c}$ は、OH、CN、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたは $\text{C}_{1-4}$  アルコキシは1以上のハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$R^{5a}$ および $R^{5b}$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたは $\text{C}_{1-4}$  アルコキシは1以上のハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

20

$R^{6a}$ は、Hまたはメチル；

$R^{7a}$ は、メチルまたは $\text{CH}_2\text{OH}$ ；

$R^{8a}$ は、 $\text{C}_{2-6}$  アルキルまたは $-(\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b})_p\text{R}^{9a}$ 、ここで該  $\text{C}_{2-6}$  アルキルは1以上のハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシまたは $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシによって置換されていてもよい；

$R^{9a}$ は、ハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノ、 $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $\text{OR}^{10b}$ 、 $\text{SR}^{10b}$ 、 $\text{C(O)}\text{R}^{10b}$ 、 $\text{C(O)}\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{C(O)}\text{OR}^{10b}$ 、 $\text{OC(O)}\text{R}^{10b}$ 、 $\text{OC(O)}\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{NR}^{10b}\text{C(O)}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{NR}^{10b}\text{C(O)}\text{OR}^{11b}$ 、 $\text{S(O)}\text{R}^{10b}$ 、 $\text{S(O)}\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{R}^{11b}$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、ここで該 シクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールは1以上のハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

30

$R^{10a}$ は、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーールまたはヘテロシクロアルキル；

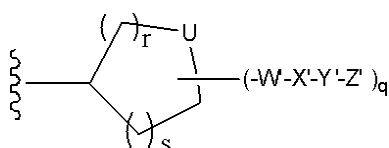
$R^{10b}$ および $R^{11b}$ は、それぞれ独立に、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、アリーールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリーールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；

40

あるいは、 $R^{10b}$ および $R^{11b}$ は、それらが結合しているN原子とともに、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；

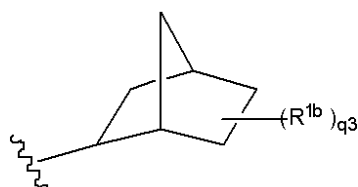
$\text{Cy}^2$ は：

【化3】

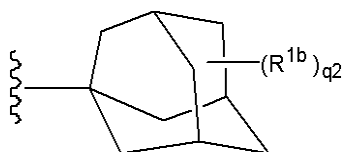


50

## 【化 4】



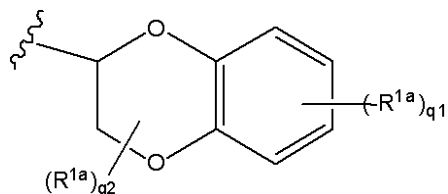
## 【化 5】



10

または、

## 【化 6】



;

Cy<sup>3</sup>は、1、2、3、4または5のR<sup>1b</sup>によって置換されていてもよいフェニル;

20

Cy<sup>4</sup>は、1、2、3、4または5のR<sup>1b</sup>によって置換されていてもよいピリジニル;

Cy<sup>5</sup>は、1、2、3、4または5のハロまたはOHによって置換されていてもよいフェニル;

Uは、CH<sub>2</sub>、NH、またはO;

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

X'およびX''は、それぞれ独立に、非存在、C<sub>1-6</sub>アルキレニル、C<sub>2-6</sub>アルケニレニル、C<sub>2-6</sub>アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C<sub>1-6</sub>アルキレニル、C<sub>2-6</sub>アルケニレニル、C<sub>2-6</sub>アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub>アルキルアミノまたはC<sub>2-8</sub>ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

30

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

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

40

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらがともに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

50

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、それらがともに結合している炭素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 員環縮合シクロアルキル基または 3-20 員環縮合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 6-員環縮合アリールまたは 5-または 6-員環縮合ヘテロアリール基を形成していてもよい；

10

ここで -W' -X' -Y' -Z' は H 以外；

ここで -W' -X' -Y' -Z' は H 以外；

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

m は、1、2、3 または 4；

n は、0、1、2 または 3；

t1 は、1、2 または 3；

t は、2 または 3；

s は、1 または 2；

p は、1、2、3、4 または 5；

40

q1 は、0、1、2、3 または 4；

q2 は、0、1、2 または 3；

q3 は、1、2 または 3；

q は、0、1、2、3、4 または 5；そして、

r は、1 または 2；ここで：

a) L が非存在であり、 $R^4$  が  $(CR^{4a}R^{4b})_t Cy^3$  である場合、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  の少なくとも 1 つは H 以外である；

b) L が非存在であり、 $R^4$  が  $(CR^{4a}R^{4b})_n Cy^2$  であり、n が 0 である場合、 $Cy^2$  は、非置換シクロペンチル、2-メチルシクロヘキシル、4-[(7-クロロキノリン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル、3-(9-クロロ-3-メチル-4-オキソイソキサゾロ[4,3-c]キノリン-5(4H)-イル)シ

50



クロヘキシル、1-[3-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル]-ピペリジン-4-イル、1-[3-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル]-ピロリジン-3-イル、または1,7,7-トリメチルビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルではない；

c) Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ であり、nが1である場合、 $Cy^2$ は、1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-9-メトキシ-2H-ベンゾ[a]キノリジン-2-イルではない；

d) Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ であり、 $Cy^2$ が非置換アダマンチルである場合、Cyはフェニルではない；

e) Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CHR^{4c})Cy^3$ であり、 $R^{4c}$ がメチルである場合、Cyは非置換フェニルではない；そして、

f) Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CR^{4a}R^{4b})_{t1}Cy^4$ であり、 $t1$ が1である場合、Cyは非置換フェニルではない。]

10

【請求項 19】

Lが非存在である、請求項18の化合物。

【請求項 20】

Cyが、1、2、3、4または5の $R^{1a}$ によって置換されていてもよいフェニルである、請求項18の化合物。

【請求項 21】

$R^1$ および $R^2$ が、それらが結合している炭素原子とともにシクロプロピルを形成する、請求項18の化合物。

【請求項 22】

$R^{1a}$ が、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり、ここで該ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは1、2または3の $C(O)OR^a$ 、 $CONR^cR^d$ 、または $COR^b$ によって置換されていてもよい、請求項18の化合物。

20

【請求項 23】

$R^{1a}$ が、ハロまたは $C_{1-4}$ アルコキシである、請求項18の化合物。

【請求項 24】

$R^3$ が、H または $C_{1-6}$ アルキルである、請求項18の化合物。

【請求項 25】

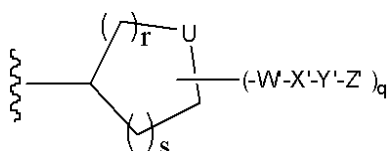
$R^4$ が、 $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ である、請求項18の化合物。

【請求項 26】

$R^4$ が、

30

【化 7】



である、請求項18の化合物。

【請求項 27】

Uが $CH_2$ である、請求項 26の化合物。

【請求項 28】

UがNHまたはOである、請求項 26の化合物。

40

【請求項 29】

$R^4$ がシクロヘキシルである、請求項18の化合物。

【請求項 30】

Cyは、1、2、3、4または5の $R^{1a}$ によって置換されていてもよいフェニル；

Lは、非存在または $(CR^6R^7)_m$ ；

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している炭素原子とともにシクロプロピルを形成する；

$R^3$ は、H、シクロプロピル、または $C_{1-6}$ アルキル；

$R^4$ は、シクロプロピル、 $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ 、 $(CR^{4a}R^{4b})_tCy^3$ 、または $-CR^{6a}R^{7a}R^{8a}$ 、ここで該シクロプロピルは1、2または3のハロ、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ ハロアルキル、フェニル

50

、ベンジル、 $C(O)OR^{10a}$ または $OR^{10a}$ によって置換されていてもよい；

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)R^d$ 、 $NR^c$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c$ 、 $R^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^c$ 、 $R^d$ ；

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

$R^{4a}$ および $R^{4b}$  は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $C_{1-4}$  アルキルまたは $C_{1-4}$  アルコキシ は1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$R^{5a}$  および $R^{5b}$  は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $C_{1-4}$  アルキルまたは $C_{1-4}$  アルコキシ は1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$R^{6a}$ は、 H またはメチル；

$R^{7a}$ は、メチルまたは $CH_2OH$ ；

$R^{8a}$  は、 $C_{2-6}$  アルキルまたは  $-(CR^{5a}R^{5b})_pR^{9a}$ 、ここで該  $C_{2-6}$  アルキル は1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシまたは $C_{1-4}$  ハロアルコキシによって置換されていてもよい；

$R^{9a}$  は、ハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $OR^{10b}$ 、 $SR^{10b}$ 、 $C(O)R^{10b}$ 、 $C(O)NR^{10b}R^{11b}$ 、 $C(O)OR^{10b}$ 、 $OC(O)R^{10b}$ 、 $OC(O)NR^{10b}R^{11b}$ 、 $NR^{10b}R^{11b}$ 、 $NR^{10b}C(O)R^{11b}$ 、 $NR^{10b}C(O)OR^{11b}$ 、 $S(O)R^{10b}$ 、 $S(O)NR^{10b}R^{11b}$ 、 $S(O)_2R^{11b}$ 、 $S(O)_2NR^{10b}R^{11b}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ここで該 シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール は1以上のハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$R^{10a}$ は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

$R^{10b}$ および $R^{11b}$ は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；

あるいは $R^{10b}$ および $R^{11b}$ は、それらが結合しているN原子とともに、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；

$Cy^2$ は：

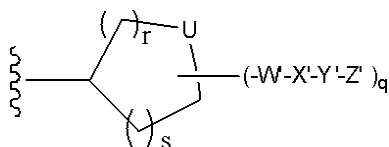
10

20

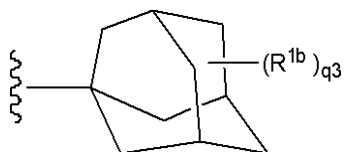
30

40

## 【化 8】



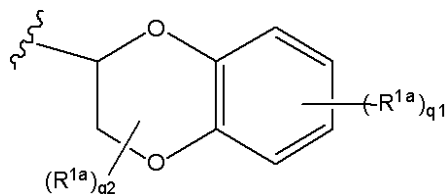
## 【化 9】



10

または、

## 【化 10】



;

Cy<sup>3</sup>は、1、2、3、4または5のR<sup>1b</sup>によって置換されていてもよいフェニル;

Uは、CH<sub>2</sub>、NH、またはO;

20

W'-X'-Y'-Z'は、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>2-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、シクロアルキル、ここで該 C<sub>2-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、またはシクロアルキルは1、2または3のハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>によって置換されていてもよい;

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

30

X''は、非存在、C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノまたはC<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

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

40

Z''は、H、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノまたはC<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、アリール、シクロアル

50

キル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>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、それらがともに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、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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6-員環縮合アリールを形成していてもよい；

ここで-W'-X'-Y'-Z'はH以外；

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

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

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

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

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

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

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

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

mは、1、2、3または4；

nは、0、1、2または3；

tは、2または3；

sは、1または2

pは、1、2、3、4または5；

q1は、0、1、2、3または4；

q2は、0、1、2または3；

q3は、1、2または3；

qは、0、1、2、3、4または5；そして、

rは、1または2；

ここでLが非存在であり、R<sup>4</sup>が(CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>)<sub>t</sub>Cy<sup>3</sup>である場合、R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>の少なくとも1つはH以外、

である、請求項18の化合物。

#### 【請求項31】

R<sup>3</sup>が、Hまたはシクロプロピルである、請求項30の化合物。

#### 【請求項32】

以下から選択される化合物またはその医薬上許容される塩形態：

10

20

30

40

50

- N-シクロヘキシル-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 1-(フェニルチオ)-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド;  
 1-(フェニルチオ)-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 1-(フェニルチオ)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[(1S)-1-シクロヘキシルエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル)プロピル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[3-(ヒドロキシメチル)ピシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1-(フェニルチオ)-シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]-1-(フェニルチオ)-シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-[(2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[(4-フルオロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[(2,6-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[(3,5-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド;  
 1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ]-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チオ]シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[(2,3-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド;  
 N-シクロヘキシル-1-[(2,5-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド;

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)シクロプロパンカルボキサミド;

1-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ]-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキサミド;

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-(シクロヘキシルメチル)シクロプロパンカルボキサミド;

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキサミド;

N-シクロヘキシル-1-{[4-(2-フリル)フェニル]チオ}シクロプロパンカルボキサミド;

N-シクロヘキシル-1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-{(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル}-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;

N-[(3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;

1-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド;

1-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

1-(ベンジロキシ)-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド;

1-[(4-クロロベンジル)オキシ]-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド;

N-シクロヘキシル-N-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イルメトキシ)シクロプロパンカルボキサミド;

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド;および

N-シクロヘキシル-1-(シクロヘキシルスルホニル)-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド。

### 【請求項 33】

以下から選択される化合物またはその医薬上許容される塩形態:

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキサミド;

エチル 4-({[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート;

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]シクロプロパンカルボキサミド;

N-[(1R,2R)-2-(ベンジロキシ)シクロヘキシル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド;

N-[(1R,2R)-2-(ベンジロキシ)シクロペンチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパン

10

20

30

40

50

カルボキサミド；

N-[(1S,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル)プロピル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロヘキシルエチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(1,1-ジメチルプロピル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(3S)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド；

N-[(1S)-2-(ベンジルオキシ)-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-1-(4-クロロフェニル)-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)エチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-2-シクロヘキシル-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

N-[1-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシエチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)-2-フェニルエチル]-シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)シクロプロパンカルボキサミ

10

20

30

40

50

ド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)-シクロプロパンカルボキサミド；

エチル 3-([1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル)アミノ)ブタノエート；

エチル (シス)2-([1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル)アミノ)シクロヘキサンカルボキシラート；

エチル (トランス)-2-([1-(4-クロロフェニル)-シクロプロピル]カルボニル)アミノ)-シクロヘキサンカルボキシラート；

メチル 4-(4-{1-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート；

メチル 4-(4-{1-[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート；

メチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート；

メチル 4-[4-(1-{[シクロヘキシル(シクロプロピル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)-3-フルオロフェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート；

N-{1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル}-1-フェニルシクロプロパン カルボキサミド；

1-(4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパン カルボキサミド；

1-(4-メトキシフェニル)-N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパン カルボキサミド；

N-{(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル}-1-(4-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[(4S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルシクロヘキシル]シクロプロパン カルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]シクロプロパン カルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-フェニルエチル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-フェノキシエチル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)シクロプロパンカルボキサミド；

1-(4-クロロフェニル)-N-{[(2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}シクロプロパンカルボキサミド；

10

20

30

40

50



1-(4-クロロフェニル)-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-[(3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

N-シクロプロピル-N-(シクロプロピルメチル)-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド ;

N-シクロペンチル-N-シクロプロピル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロペンチル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

tert-ブチル 4-[[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル](シクロプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート;

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド トリフルオロアセテート;

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド;

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド;

メチル 4-(4-{1-[(シクロヘプチルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシラート;

N-シクロヘプチル-1-{4-[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロフェニル}シクロプロパンカルボキサミド;

N-シクロヘプチル-1-[2-フルオロ-4-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド;

エチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート;

メチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート;

エチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート;

エチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート;

メチル 4-[4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート;

エチル 4-[4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート;

メチル 4-[4-(1-{[シクロヘキシル(シクロプロピル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)-3-フルオロフェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート;

メチル 4-[4-(1-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)-3-フルオロフェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート;

10

20

30

40

50

メチル 4-[4-(1-{[(シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート;

5-(4-{1-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)-N-エチルピリジン-2-カルボキサミド;

N-エチル-5-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド;

5-(4-{1-[(シクロヘブチルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)-N-エチルピリジン-2-カルボキサミド;

5-[4-(1-{[(シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)-3-フルオロフェニル]-N-エチルピリジン-2-カルボキサミド;

N-エチル-5-[3-フルオロ-4-(1-{[メチル(フェニル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド;

5-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド;および、

5-[3-フルオロ-4-(1-{[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド。

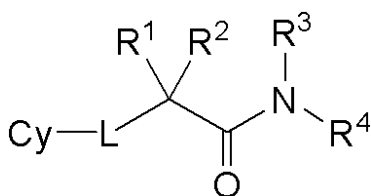
#### 【請求項 3 4】

請求項1、18、または32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 5】

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

#### 【化 1 1】



[ 式中:

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

Lは、非存在、SO<sub>2</sub>、(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>、(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>p</sub>または(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>S(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>p</sub>;

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合しているC原子とともにそれぞれ1、2または3のR<sup>5</sup>によって置換されていてもよい3-、4-、5-、6-または7-員環シクロアルキル基または3-、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する;

R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル;

R<sup>4</sup>は、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C<sub>1-6</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル;

R<sup>5</sup>は、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、またはNR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立に、H、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a'</sup>、SR<sup>a'</sup>、C(O)R<sup>b'</sup>、C(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、C(O)OR<sup>a'</sup>、OC(O)R<sup>b'</sup>、OC(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)R<sup>d'</sup>、NR<sup>c'</sup>C(O)OR<sup>a'</sup>、S(O)R<sup>b'</sup>、S(O)NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b'</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c'</sup>R<sup>d'</sup>;

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C<sub>1-6</sub>アルキレニル、C<sub>2-6</sub>アルケニ

10

20

30

40

50

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

X、X' および X'' は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル は1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

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

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

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20 員環 縮合 シクロアルキル基または 3-20 員環 縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらがともに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、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20 員環 縮合 シクロアルキル基または 3-20 員環 縮合 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6-員環 縮合 アリール または5-または6-員環 縮合 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；

10

20

30

40

50



キル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、またはNR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>;

R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立に、H、ハロ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

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

X、X' およびX'' は、それぞれ独立に、非存在、C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル は1以上のハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノまたはC<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

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

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

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20 員環 縮合 シクロアルキル基または 3-20 員環 縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい;

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z' は、それらがともに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、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20 員環 縮合 シクロアルキル基または 3-20 員環 縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成して

10

20

30

40

50

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よい5-または6-員環 縮合 アリールまたは5-または6-員環 縮合 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<sup>a</sup>およびR<sup>a'</sup>は、それぞれ独立に、H、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

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

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

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

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

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

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

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

mは、1、2、3または4；

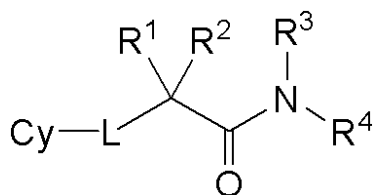
nは、0、1、2または3；そして、

pは、0、1、2または3]。

#### 【請求項38】

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

#### 【化13】



[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よいアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル；

Lは、非存在、SO<sub>2</sub>、(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>m</sub>、(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>p</sub>または(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>S(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>p</sub>；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合しているC原子とともにそれぞれ1、2または3のR<sup>5</sup>によって置換されていてよい3-、4-、5-、6-または7-員環シクロアルキル基または3-、4-、5-、6-または7-員環ヘテロシクロアルキル基を形成する；

R<sup>3</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル

、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；

$R^4$  は、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 $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル；

$R^5$  は、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、または $NR^cC(O)OR^a$ ；

$R^6$  および  $R^7$  は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ ；

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

X、X' および X'' は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル は1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

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

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

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20 員環 縮合 シクロアルキル基または 3-20 員環 縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z' は、それらがともに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

10

20

30

40

50

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、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20員環縮合シクロアルキル基または3-20員環縮合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6-員環縮合アリールまたは5-または6-員環縮合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<sup>a</sup>およびR<sup>a'</sup>は、それぞれ独立に、H、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

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

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

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

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

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

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

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

mは、1、2、3または4:

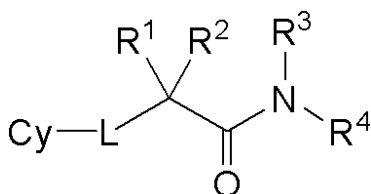
$n$ は、0、1、2または3;そして、

pは、0、1、2または3 ]。

【請求項 39】

細胞と式 1 の化合物またはその医薬上許容される塩またはプロドラッグとを接触させることを含む細胞におけるインスリン感受性を上昇させる方法；

## 【化 1 4】



1

「式中：

Cvは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいアリール



、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル；

Lは、非存在、 $\text{SO}_2$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_m$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_p$  または  $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{S}(\text{CR}^6\text{R}^7)_p$ ；

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、それらが結合しているC原子とともにそれぞれ1、2または3の $\text{R}^5$ によって置換されていてもよい3-、4-、5-、6-または7-員環シクロアルキル基または3-、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；

$\text{R}^3$  は、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；

$\text{R}^4$  は、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 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル；

$\text{R}^5$  は、ハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、または $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ；

$\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

W、W' および W'' は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $\text{SO}_2$ 、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニルはそれぞれ1、2または3のハロ、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X' および X'' は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Y、Y' および Y'' は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $\text{SO}_2$ 、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

Z、Z' および Z'' は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ によって置換されていてもよい；

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニルを形成していてもよい；

10

20

30

40

50

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3-20員環縮合シクロアルキル基または3-20員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらがともに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、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20員環縮合シクロアルキル基または3-20員環縮合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6-員環縮合アリールまたは5-または6-員環縮合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<sup>a</sup>およびR<sup>a'</sup>は、それぞれ独立に、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

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

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

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

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

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

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

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

mは、1、2、3または4；

nは、0、1、2または3；そして、

pは、0、1、2または3】。

#### 【請求項40】

患者における11 HSD1またはMRの発現または活性に関連する疾患の治療方法であって、該患者に治療上有効量の式Iの化合物またはその医薬上許容される塩またはプロドラッグを投与することを含む方法；

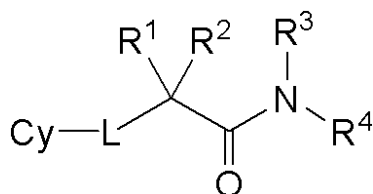
10

20

30

40

## 【化 15】



[ 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;

10

Lは、非存在、 $\text{SO}_2$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_m$ 、 $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{O}(\text{CR}^6\text{R}^7)_p$ または $(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{S}(\text{CR}^6\text{R}^7)_p$ ;

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、それらが結合しているC原子とともにそれぞれ1、2または3の $\text{R}^5$ によって置換されていてもよい3-、4-、5-、6-または7-員環シクロアルキル基または3-、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;

$\text{R}^3$ は、H、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル;

$\text{R}^4$ は、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 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル;

20

$\text{R}^5$ は、ハロ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ハロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、または $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ ;

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{SR}^{a'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{d'}$ 、 $\text{NR}^{c'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{a'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{b'}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{b'}$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{c'}\text{R}^{d'}$ ;

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$ アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニレニル、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $\text{SO}_2$ 、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該 $\text{C}_{1-6}$ アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$ ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

30

X、X'およびX''は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$ アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 $\text{C}_{1-6}$ アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$ ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、 $\text{C}_{1-6}$ アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニレニル、O、S、 $\text{NR}^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $\text{SO}_2$ 、SONR<sup>e</sup>、またはNR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>、ここで該 $\text{C}_{1-6}$ アルキレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニレニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$ ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

40

Z、Z'およびZ''は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、OH、 $\text{C}_{1-4}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$ アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$ ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $\text{C}_{1-4}$ ハロアル

50

キル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、O R<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>によって置換されていてもよい；

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20員環縮合シクロアルキル基または3-20員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらがともに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、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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3-20員環縮合シクロアルキル基または3-20員環縮合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6-員環縮合アリールまたは5-または6-員環縮合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<sup>a</sup>およびR<sup>a</sup>'は、それぞれ独立に、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

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

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

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

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

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

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

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

mは、1、2、3または4;  
nは、0、1、2または3;そして、  
pは、0、1、2または3]。

#### 【請求項 4 1】

該疾患が、肥満、糖尿病、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血糖、高血圧、高脂血症、認知障害、抑鬱、認知症、緑内障、心血管障害、骨粗鬆症、炎症、心血管、腎臓または炎症性疾患、心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、血栓症、アングナ、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、メタボリック症候群または汎アルドステロン関連標的器官損傷である、請求項 40の方法。

10

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

発明の分野

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

#### 【背景技術】

#### 【0002】

20

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。

30

#### 【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。

40

#### 【0004】

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

#### 【0005】

50

歴史的には、糖質コルチコイド作用の主な決定因子は3つの主な因子に起因するとされていた: 1) (主にHPA 軸によって駆動される)糖質コルチコイドの循環レベル、2)循環中の糖質コルチコイドのタンパク質結合、および3) 標的組織内の細胞内受容体密度。最近、糖質コルチコイド機能の第四の決定因子が同定された:それは糖質コルチコイド-活性化および不活性化酵素による組織特異的プレ受容体代謝である。これらの11-ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (11-β-HSD) 酵素は、糖質コルチコイドホルモンの調節によりGRおよびMRの活性化を調節するプレ受容体制御酵素として作用する。現在までに、2つの異なる11-ベータ-HSDのアイソザイムがクローニングされ、特徴決定されている: 11 HSD1 (11-ベータ-HSD タイプ1、11β-HSD1、HSD11B1、HDL、およびHSD11Lとも称される)および11 HSD2である。11 HSD1および11 HSD2はホルモンの活性の10  
コルチゾール(げっ歯類におけるコルチコステロン)と不活性のコルチゾン(げっ歯類における11-デヒドロコルチコステロン)との相互変換を触媒する。11 HSD1はラットおよびヒト組織において広範に分布している; この酵素と対応するmRNAの発現は、肺、精巣において検出され、肝臓および脂肪組織においてもっとも豊富に検出されている。11 HSD1はインタク  
な細胞および組織においては主にNADPH-依存性 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  
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-オキシレダクション反応の両方を触媒  
する。逆に、11 HSD2 発現は主に腎臓、胎盤、結腸および唾液腺といった鉱質コルチコ  
イド標的組織において見られ、コルチゾールからコルチゾンへの不活性化を触媒するNAD-  
依存性デヒドロゲナーゼとして作用し(Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 1  
05: 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)。

10

20

30

40

50

#### 【0006】

インビトロでは、MRは同じ親和性にてコルチゾールおよびアルドステロンに結合する。しかしアルドステロン活性の組織特異性は、11 HSD2 の発現によって与えられる(Funder et al. (1988)、Science 242: 583-585)。コルチゾールからコルチゾンへの11 HSD2によるMRの部位での不活性化により、アルドステロンがこの受容体にインビボで結合することが可能となる。アルドステロンのMRへの結合の結果、リガンドにより活性化されたMRが  
シャペロンタンパク質を含む複数タンパク質複合体から解離し、MRが核内に移行し、そしてそれは標的遺伝子プロモーターの調節領域におけるホルモン 応答要素に結合する。腎  
臓の遠位ネフロン内において、血清および糖質コルチコイド誘導性キナーゼ-1 (sgk-1)  
発現の誘導により、上皮 ナトリウムチャンネルを介したNa<sup>+</sup>イオンおよび水の吸収、およびカリウム排出が導かれ、次いで、体液量過剰および高血圧がもたらされる(Bhargava et  
al., (2001)、Endo 142: 1587-1594)。

#### 【0007】

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

であり得る。

【0008】

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

【0009】

糖質コルチコイド可動域(excursions)の制御におけるHPA 軸の重要性は、分泌または作用の過剰または欠損によるHPA 軸における恒常性の破壊の結果、それぞれ、クッシング症候群またはアジソン病となるという事実から明らかである(Miller and Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4<sup>th</sup> Ed.: 387-524)。クッシング症候群(副腎または下垂体腫瘍から起こる全身的な糖質コルチコイド過剰を特徴とする希な疾患)患者または糖質コルチコイド治療を受ける患者は可逆的内臓脂肪型肥満を発症する。興味深いことに、クッシング症候群患者の表現型はリーベン(Reaven's)メタボリック症候群(シンドロームXまたはインスリン抵抗性症候群としても知られる)と非常に類似しており、その症状としては、内臓肥満、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血圧、2型糖尿病および高脂血症が挙げられる(Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131)。しかし、ヒト肥満に多い形態における糖質コルチコイドの役割は未だに明らかではない。というのは、循環糖質コルチコイド濃度はメタボリック症候群患者の多くにおいて上昇していないからである。実際、標的組織に対する糖質コルチコイド作用は、循環レベルのみならず、細胞内濃度にも依存し、脂肪組織および骨格筋において局所的に増強した糖質コルチコイドの作用がメタボリック症候群において証明されている。活性糖質コルチコイドを不活性形態から再生し、細胞内糖質コルチコイド濃度の調節において中心的な役割を果たす11 HSD1の酵素活性が、肥満個体からの蓄積脂肪において一般的に上昇していることを示す証拠が蓄積されてきている。これは肥満およびメタボリック症候群における局所糖質コルチコイド再活性化のための役割を示唆する。

【0010】

不活性循環コルチゾンからコルチゾールを再生する能力を11 HSD1が有しているため、糖質コルチコイド機能の増幅におけるその役割についてかなりの注目が集まっている。11 HSD1は多くの重要なGRに富む組織、例えば、代謝に非常に重要な組織、例えば、肝臓、脂肪、および骨格筋において発現しており、それ自体、インスリン機能の糖質コルチコイド-媒介性アンタゴニズムの組織特異的増強を補助すると考えられている。a)糖質コルチコイド過剰(クッシング症候群)とメタボリック症候群との表現型が類似しており、後者においては正常な循環糖質コルチコイドであること、およびb)組織特異的に不活性コルチゾンから活性コルチゾールを11 HSD1が作ることが出来ることを考慮すると、中心性肥

満および脂肪組織における11 HSD1の活性上昇に起因するシンドロームXにおける関連する代謝合併症の結果、「網の(omentum)クッシング疾患」が起こることが示唆される(Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213)。実際、11 HSD1は肥満げっ歯類およびヒトの脂肪組織において上方制御されることが示されている(Livingstone et al. (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988)。

#### 【0011】

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

#### 【0012】

このデータに基づくと、11 HSD1の欠失は活性糖質コルチコイドレベルの組織特異的欠損に起因するインスリン感受性の上昇および耐糖性を導きうると予測される。これは、実際、相同的組換えにより作られた11 HSD1-欠損マウスを用いた研究において示された通りである(Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Mortenson 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 活性の障害は、多数の糖質コルチコイド-関連障害、例えば、肥満、インスリン抵抗性、高血糖、および高脂血症の治療における利益を有していることが示唆される。

#### 【0013】

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

#### 【0014】

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

#### 【0015】



## A. 肥満およびメタボリック症候群

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

10

【0016】

## B. 膵臓機能

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

20

【0017】

## C. 認知および痴呆症

穏やかな 認知障害は老化の一般的な特徴であり、最終的には痴呆症の進行につながる。老化した動物およびヒトの両方において、一般的認知機能の個体間相違は糖質コルチコイドに対する長期曝露における可変性に関係していた(Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73)。さらに、特定の脳小領域における糖質コルチコイド過剰に対する慢性曝露を引き起こすHPA 軸の調節不全は認知機能の減退に寄与していると提案されている(McEwen and Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216)。11 HSD1 は脳において豊富であり、複数の小領域、例えば、海馬、前頭葉、および小脳において発現している(Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition*: 1-6)。一次(primary)海馬細胞の11 HSD1 阻害剤であるカルベノキシロンによる処理は、細胞を興奮性アミノ酸神経毒性の糖質コルチコイド-媒介性悪化から保護する(Rajan et al. (1996) *J. Neurosci.* 16: 65-70)。さらに、11 HSD1-欠損マウスは老化と関係する糖質コルチコイド-関連海馬機能不全から保護される(Yau et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 4716-4721)。2つの無作為二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー研究において、カルベノキシロンの投与は、言語の流暢性および言語の記憶を改善した(Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition*: 1-6)。したがって、11 HSD1の障害は、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。

30

40

【0018】

## D. 眼圧

糖質コルチコイドは、臨床眼科における広範な症状のために局所的および全身的に利用できる。これら治療計画に伴う一つの特定の合併症は、副腎皮質ステロイド誘導性緑内障

50

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。

10

20

30

40

50

【0019】

#### E. 高血圧

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

【0020】

#### F. 骨疾患

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

【0021】

11 HSD1の低分子阻害剤が、現在、例えば上記のような11 HSD1-関連疾患の治療または予防のために開発されつつある。例えば、特定のアミドに基づく阻害剤がWO 2004/0894



## 1

50

ニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、 $CONR^e$ 、SO、 $SO_2$ 、 $SONR^e$ 、または $NR^eC$   
 $ONR^f$ 、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニルはそれ  
 ぞれ1、2または3のハロ、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アル  
 キルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X' およびX'' は、それぞれ独立に、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニ  
 レニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテ  
 ロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニ  
 レニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、  
 CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノま  
 たは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

10

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

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

20

ここで同じ原子に結合している2つの-W-X-Y-Zはそれらが結合している原子と共に、そ  
 れぞれ1、2または3の-W'-X'-Y'-Z'によって置換されていてもよい3-20 員環  
 シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

あるいはここで2つの-W-X-Y-Zは、それらがともに結合している炭素原子と共にカルボ  
 ニルを形成していてもよい；

30

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3-20 員環縮  
 合シクロアルキル基または3-20 員環縮合ヘテロシクロアルキル基を形成していてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらがともに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、それらがともに結合している炭素原子と共  
 にカルボニル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3-2  
 0 員環 縮合 シクロアルキル基または3-20 員環 縮合 ヘテロシクロアルキル基を形成し  
 ていてもよい；

40

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6-員環縮合 アリールまたは5-または6-員環 縮合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；

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

50

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

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

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

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

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

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

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

あるいは、 $R^e$  および  $R^f$  は、それらが結合しているN原子とともに、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；

nは、0、1、2または3；そして、

pは、0、1、2または3]。

#### 【0037】

本発明の第一の側面のある態様において、 $R^3$  が  $C_{1-6}$  アルキルの場合、 $R^4$  は  $C_{1-6}$  アルキル以外である。

#### 【0038】

本発明の第一の側面のある態様において、LがSCH<sub>2</sub>であり、 $R^3$  がHである場合、 $R^4$  は4-ベンジルオキシカルボニル-6-オキソ-1,3,4,7,8,12b-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[c]ピリド[1,2-a]アゼピン-7-イル以外である。

#### 【0039】

本発明の第一の側面のある態様において、Cyは、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである。

#### 【0040】

本発明の第一の側面のある態様において、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。

#### 【0041】

本発明の第一の側面のある態様において、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。

#### 【0042】

本発明の第一の側面のある態様において、Cyは、1、2、3、4または5のハロによって置換されていてもよいフェニルである。

#### 【0043】

本発明の第一の側面のある態様において、Lは、OCH<sub>2</sub>である。

#### 【0044】

本発明の第一の側面のある態様において、Lは、SまたはSCH<sub>2</sub>である。

#### 【0045】

本発明の第一の側面のある態様において、Lは、Sである。

#### 【0046】

本発明の第一の側面のある態様において、Lは、SCH<sub>2</sub>である。

#### 【0047】

10

20

30

40

50

本発明の第一の側面のある態様において、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合しているC原子とともに1、2または3の $R^5$ によって置換されていてもよいシクロプロピルを形成する。

【0048】

本発明の第一の側面のある態様において、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合しているC原子とともにシクロプロピルを形成する。

【0049】

本発明の第一の側面のある態様において、 $R^3$ は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロ-フラン-2-オン-イル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニルメチル、1H-インドリルエチル、1H-インドリルプロピルまたは1H-インドリルブチルであり、そのそれぞれは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。

10

【0050】

本発明の第一の側面のある態様において、 $R^3$ は、Hまたはシクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0051】

本発明の第一の側面のある態様において、 $R^3$ は、Hまたはシクロプロピルである。

20

【0052】

本発明の第一の側面のある態様において、 $R^3$ は、Hである。

【0053】

本発明の第一の側面のある態様において、 $R^4$ は、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、 $C_{1-6}$  アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、インダニル、アダマンチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル (ノルボニル)、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロ-フラン-2-オン-イル、テトラヒドロピラニル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニルメチル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、1H-インドリルエチル、1H-インドリルプロピル または1H-インドリルブチルである。

30

【0054】

本発明の第一の側面のある態様において、-W-X-Y-Zは、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、(アルコキシ)-CO-シクロアルキル、(アルコキシ)-CO-ヘテロシクロアルキル、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。

【0055】

本発明の第一の側面のある態様において、-W-X-Y-Zは、ハロ、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである。

40

【0056】

本発明の第一の側面のある態様において、-W-X-Y-Zは、ハロである。

【0057】

本発明の第一の側面のある態様において、-W'-X'-Y'-Z'は、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-COO-アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニ

50

【 0 0 5 8 】

10

20

## 30

【化 3】



50



、 $(\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b})_t\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $(\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b})_t\text{-O-フェニル}$ 、 $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{7a}\text{R}^{8a}$ 、または $(\text{CH}_2)_t\text{Cy}^5$ 、ここで該シクロプロピルは1、2または3のハロ、 $\text{C}_{1-3}$  アルキル、 $\text{C}_{1-3}$  ハロアルキル、フェニル、ベンジル、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10a}$ または $\text{OR}^{10a}$ によって置換されていてもよい；

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ；

$\text{R}^{1a}$ および $\text{R}^{1b}$ は、それぞれ独立に、ハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノ、 $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリール、アリールスルホニル、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、ここで該  $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリールスルホニル、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、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ によって置換されていてもよい；

$\text{R}^{4a}$ および $\text{R}^{4b}$  は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたは $\text{C}_{1-4}$  アルコキシは1以上のハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$\text{R}^{4c}$ は、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたは $\text{C}_{1-4}$  アルコキシは1以上のハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$\text{R}^{5a}$ および $\text{R}^{5b}$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $\text{OH}$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $\text{C}_{1-4}$  アルキルまたは $\text{C}_{1-4}$  アルコキシは1以上のハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$\text{R}^{6a}$ は、Hまたはメチル；

$\text{R}^{7a}$  は、メチルまたは $\text{CH}_2\text{OH}$ ；

$\text{R}^{8a}$  は、 $\text{C}_{2-6}$  アルキルまたは $-(\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b})_p\text{R}^{9a}$ 、ここで該  $\text{C}_{2-6}$  アルキルは1以上のハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシまたは $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシによって置換されていてもよい；

$\text{R}^{9a}$ は、ハロ、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノ、 $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $\text{OR}^{10b}$ 、 $\text{SR}^{10b}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10b}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10b}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{NR}^{10b}\text{C}(\text{O})\text{R}^{11b}$ 、 $\text{NR}^{10b}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11b}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{10b}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10b}\text{R}^{11b}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ここで該 シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは1以上のハロ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキル、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルキル、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  アルコキシ、 $\text{C}_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-4}$  アルキルアミノまたは $\text{C}_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$\text{R}^{10a}$ は、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

$\text{R}^{10b}$  および  $\text{R}^{11b}$ は、それぞれ独立に、H、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ハロアルキル、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；

10

20

30

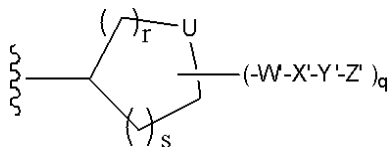
40

50

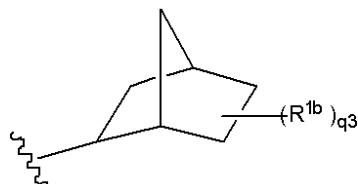
あるいは $R^{10b}$  および  $R^{11b}$ は、それらが結合しているN原子とともに、4-、5-、6-または7-員環 ヘテロシクロアルキル基を形成する；

Cy<sup>2</sup>は：

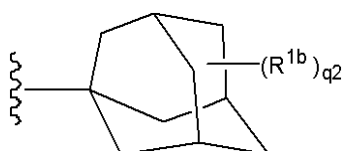
【化 4】



【化 5】

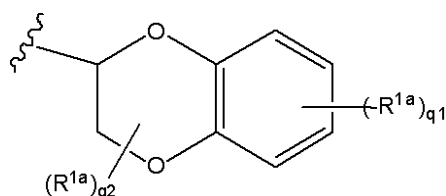


【化 6】



または、

【化 7】



；

Cy<sup>3</sup>は、1、2、3、4または5の $R^{1b}$ によって置換されていてもよいフェニル；

Cy<sup>4</sup>は、1、2、3、4または5の $R^{1b}$ によって置換されていてもよいピリジニル；

Cy<sup>5</sup>は、1、2、3、4または5のハロまたはOHによって置換されていてもよいフェニル；

Uは、CH<sub>2</sub>、NH、またはO；

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

X' および X'' は、それぞれ独立に、非存在、C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C<sub>1-6</sub> アルキレニル、C<sub>2-6</sub> アルケニレニル、C<sub>2-6</sub> アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノまたはC<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

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

Z' および Z'' は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノまたはC<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、C<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニル、C<sub>2-6</sub> アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ルまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>b</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>b</sup>、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、S(O)R<sup>b</sup>、S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、またはS(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>によって置換されていてもよい；

ここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらがともに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、それらがともに結合している炭素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員環縮合シクロアルキル基または3-20員環縮合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6-員環縮合アリールまたは5-または6-員環縮合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；

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

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

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

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

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

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

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

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

mは、1、2、3または4；

nは、0、1、2または3；

t1は、1、2または3；

sは、1または2；

tは、2または3；

pは、1、2、3、4または5；

q1は、0、1、2、3または4；

q2は、0、1、2または3；

10

20

30

40

50

q3は、1、2または3;  
qは、0、1、2、3、4または5 ;そして、  
rは、1または2 ]。

【 0 0 6 1 】

本発明の第二の側面のある態様において、Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CR^{4a}R^{4b})_tCy^3$ である場合、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ の少なくとも1つはH以外;

本発明の第二の側面のある態様において、Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ であり、nが0である場合、 $Cy^2$ は以下ではない：非置換シクロペンチル、2-メチルシクロヘキシル、4-[(7-クロロキノリン-4-イル)アミノ]シクロヘキシル、3-(9-クロロ-3-メチル-4-オキソイソキサゾロ[4,3-c]キノリン-5(4H)-イル)シクロヘキシル、1-[3-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル]-ピペリジン-4-イル、1-[3-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル]-ピロリジン-3-イル、または1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル;

本発明の第二の側面のある態様において、Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ であり、nが1である場合、 $Cy^2$ は以下ではない：1,3,4,6,7,11b-ヘキサヒドロ-9-メトキシ-2H-ベンゾ[a]キノリジン-2-イル;

本発明の第二の側面のある態様において、Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ であり、 $Cy^2$ が非置換アダマンチルである場合、Cyはフェニルではない;

本発明の第二の側面のある態様において、Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CHR^{4c})Cy^3$ であり、 $R^{4c}$ がメチルである場合、Cyは非置換フェニルではない; そして、

本発明の第二の側面のある態様において、Lが非存在であり、 $R^4$ が $(CR^{4a}R^{4b})_{t1}Cy^4$ であり、t1が1である場合、Cyは非置換フェニルではない。

【 0 0 6 2 】

本発明の第二の側面のある態様において、Lは非存在である。

【 0 0 6 3 】

本発明の第二の側面のある態様において、Cyは1、2、3、4または5の $R^{1a}$ によって置換されていてもよいフェニルである。

【 0 0 6 4 】

本発明の第二の側面のある態様において、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している炭素原子とともにシクロプロピルを形成する。

【 0 0 6 5 】

本発明の第二の側面のある態様において、 $R^{1a}$ は、ハロ、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり、ここで該ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは1、2または3の $C(O)OR^a$ 、 $CONR^cR^d$ 、または $COR^b$ によって置換されていてもよい。

【 0 0 6 6 】

本発明の第二の側面のある態様において、 $R^{1a}$ は、ハロ または $C_{1-4}$ アルコキシである。

本発明の第二の側面のある態様において、 $R^3$ は、Hまたは $C_{1-6}$ アルキルである。

本発明の第二の側面のある態様において、 $R^4$ は、 $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ である。

【 0 0 6 7 】

本発明の第二の側面のある態様において、 $R^4$ は、 $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ であり、nは0または1である。

【 0 0 6 8 】

本発明の第二の側面のある態様において、 $R^4$ は、 $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ であり、nは1である。

【 0 0 6 9 】

本発明の第二の側面のある態様において、 $R^4$ は、

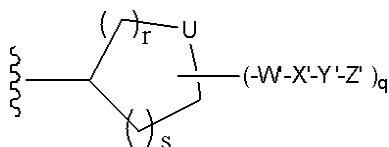
10

20

30

40

## 【化 8】



である。

## 【0070】

本発明の第二の側面のある態様において、UはCH<sub>2</sub>であり、ここで該 CH<sub>2</sub> は-W' -X' -Y' -Z' によって置換されていてもよい。

## 【0071】

本発明の第二の側面のある態様において、Uは、NHまたはO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。

## 【0072】

本発明の第二の側面のある態様において、Uは、N(W' -X' -Y' -Z')である。

## 【0073】

本発明の第二の側面のある態様において、R<sup>4</sup> は、シクロヘキシルである。

## 【0074】

本発明の第二の側面のある態様において、-W' -X' -Y' -Z' は、ハロ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、OH、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> 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、-COO-アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、ハロにより置換されたアリール、ハロにより置換されたアリールである。

## 【0075】

本発明の第二の側面のある態様において、-W' -X' -Y' -Z' は、ハロ、シアノ、C<sub>1-4</sub> シアノアルキル、ニトロ、C<sub>1-8</sub> アルキル、C<sub>1-8</sub> アルケニル、C<sub>1-8</sub> ハロアルキル、C<sub>10-</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、OH、C<sub>1-8</sub> アルコキシアルキル、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキルアミノ、C<sub>2-8</sub> ジアルキルアミノ、OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(=NCN)NR<sup>d</sup>、NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールオキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルである；

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

## 【0076】

本発明の第二の側面のある態様において、-W' -X' -Y' -Z' は、ハロ、シアノ、C<sub>1-4</sub> シアノアルキル、ニトロ、C<sub>1-4</sub> ニトロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> ハロアルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> ハロアルコキシ、OH、C<sub>1-8</sub> アルコキシアルキル、アミノ

10

20

30

40

50

、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルである。

【0077】

本発明の第二の側面のある態様において：

Cyは、1、2、3、4または5の $R^{1a}$ によって置換されていてもよいフェニル；

Lは、非存在または $(CR^6R^7)_m$ ；

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している炭素原子とともにシクロプロピルを形成する；

$R^3$ は、H、シクロプロピル、または $C_{1-6}$  アルキル；

$R^4$ は、シクロプロピル、 $(CR^{4a}R^{4b})_nCy^2$ 、 $(CR^{4a}R^{4b})_tCy^3$ 、または $-CR^{6a}R^{7a}R^{8a}$ 、ここで該シクロプロピルは1、2または3のハロ、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  ハロアルキル、フェニル、ベンジル、 $C(O)OR^{10a}$  または  $OR^{10a}$ によって置換されていてもよい；

$R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立に、H、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ ；

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

$R^{4a}$  および $R^{4b}$  は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $C_{1-4}$  アルキルまたは $C_{1-4}$  アルコキシは1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$R^{5a}$ および $R^{5b}$  は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ここで該  $C_{1-4}$  アルキルまたは $C_{1-4}$  アルコキシは1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$R^{6a}$  は、Hまたはメチル；

$R^{7a}$ は、メチルまたは  $CH_2OH$ ；

$R^{8a}$ は、 $C_{2-6}$  アルキルまたは $-(CR^{5a}R^{5b})_pR^{9a}$ 、ここで該  $C_{2-6}$  アルキルは1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシまたは $C_{1-4}$  ハロアルコキシによって置換されていてもよい；

$R^{9a}$ は、ハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $OR^{10b}$ 、 $SR^{10b}$ 、 $C(O)R^{10b}$ 、 $C(O)NR^{10b}R^{11b}$ 、 $C(O)OR^{10b}$ 、 $OC(O)R^{10b}$ 、 $OC(O)NR^{10b}R^{11b}$ 、 $NR^{10b}R^{11b}$ 、 $NR^{10b}C(O)R^{11b}$ 、 $NR^{10b}C(O)OR^{11b}$ 、 $S(O)R^{10b}$ 、 $S(O)NR^{10b}R^{11b}$ 、 $S(O)_2R^{11b}$ 、 $S(O)_2NR^{10b}R^{11b}$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ここで該 シクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは1以上のハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$R^{10a}$ は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル

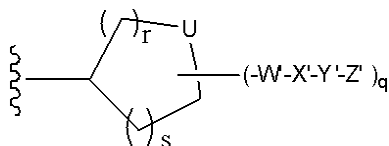
、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

$R^{10b}$  および  $R^{11b}$  は、それぞれ独立に、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  ハロアルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；

あるいは、 $R^{10b}$  および  $R^{11b}$  は、それらが結合しているN原子とともに、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；

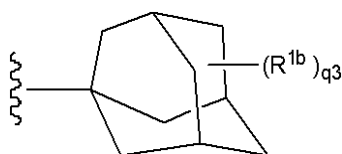
$Cy^2$  は：

【化 9】



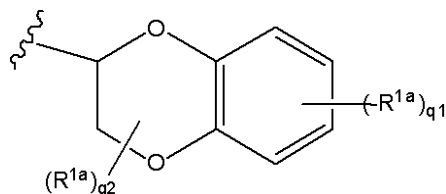
10

【化 10】



または

【化 11】



20

である；

$Cy^3$  は、1、2、3、4または5の  $R^{1b}$  によって置換されていてもよいフェニル；

U は、 $CH_2$ 、NH、またはO；

$W'-X'-Y'-Z'$  は、ハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノ、 $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{2-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ここで該  $C_{2-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、またはシクロアルキルは1、2または3のハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ によって置換されていてもよい；

30

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

40

$X''$  は、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

$Y''$  は、非存在、 $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニル、O、S、 $NR^e$ 、CO、COO、CONR<sup>e</sup>、SO、 $SO_2$ 、SONR<sup>e</sup>、または $NR^eCONR^f$ 、ここで該  $C_{1-6}$  アルキレニル、 $C_{2-6}$  アルケニレニル、 $C_{2-6}$  アルキニレニルはそれぞれ1、2または3のハロ、OH

50

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

$Z'$  は、H、ハロ、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1-4}$  アルキルアミノまたは $C_{2-8}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル は1、2または3のハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{1-4}$  ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 $NO_2$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、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、それらがともに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 $-W'$ 、 $-X'$ 、 $-Y'$ 、 $-Z'$ はそれらがともに結合している炭素原子と共にカルボニル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6-員環 縮合 アリールを形成していてもよい；

ここで $-W'$ 、 $-X'$ 、 $-Y'$ 、 $-Z'$ はH以外；

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

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

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

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

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

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

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

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

mは、1、2、3または4；

nは、0、1、2または3；

tは、2または3；

sは、1または2；

pは、1、2、3、4または5；

q1は、0、1、2、3または4；

q2は、0、1、2または3；

q3は、1、2または3；

qは、0、1、2、3、4または5；そして、

10

20

30

40

50



rは、1または2。

【0078】

本発明の第二の側面のさらなる態様において、 $R^3$ は、Hまたはシクロプロピルである。

【0079】

本発明の第二の側面のさらなる態様において、 $R^3$ は、Hである。

【0080】

本明細書の様々な部分において本発明の化合物の置換基は群または範囲をもって開示される。本発明はかかる群および範囲のメンバーのすべての個々の組み合わせを含むことを特記する。例えば、「 $C_{1-6}$  アルキル」の語は、個々にメチル、エチル、 $C_3$  アルキル、 $C_4$  アルキル、 $C_5$  アルキル、および  $C_6$  アルキルを具体的に開示する意図である。

10

【0081】

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

【0082】

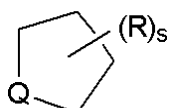
「n-員環」という用語において、nは、典型的には、環形成原子の数がnである部分における環形成原子の数を記載する整数である。例えば、ピペリジニルは6-員環 ヘテロシクロアルキル環の例であり、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレンは10-員環 シクロアルキル基の例である。

20

【0083】

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12】



30

置換基 Rは環の上にs回存在し得、Rはそれぞれ異なる部分であり得ることが理解される。さらに、上記例において、可変部Qは水素を含むよう定義され、例えば、Qが $CH_2$ 、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。

【0084】

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

【0085】

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。

40

【0086】

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、シクロヘキセ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。

50

## 【 0 0 8 7 】

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 0 8 8 】

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

## 【 0 0 8 9 】

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。

10

## 【 0 0 9 0 】

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

20

## 【 0 0 9 1 】

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。

30

## 【 0 0 9 2 】

本明細書において用いる、「ヘテロシクロアルキル」は、閉環したアルキル、アルケニル、およびアルキニル基を含み、1以上の環形成炭素原子がヘテロ原子、例えば、O、N、またはS原子によって置換されている非-芳香族複素環をいう。ヘテロシクロアルキル基は単環または多環（例えば、2、3、4またはそれ以上の縮合環を有するか、または2-環、3-環、4-環スピロ系（例えば、8～20の環形成原子を有する）を有する）であってよい。「ヘテロシクロアルキル」基の例としては、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,3-ベンゾジオキソール、ベンゾ-1,4-ジオキサン、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾジニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は、オキソまたはスルフィドによって置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキルの

40

50

定義には、非芳香族ヘテロ環に縮合(即ち、非芳香族ヘテロ環と結合を共有)した1以上の芳香環を有する部分も含まれ、例えば、ヘテロ環、例えば、インドレンおよびイソインドレン基のフタリミジル、ナフタリミジル、およびベンゾ誘導体が挙げられる。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は1~約20の炭素原子を有し、さらなる態様において、約3~約20の炭素原子を有する。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は3~約14、3~約7、または5~6の環形成原子を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は1~約4、1~約3、または1~2のヘテロ原子を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は0~3の二重結合を含む。ある態様において、ヘテロシクロアルキル基は0~2の三重結合を含む。

【0093】

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。

【0094】

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

【0095】

本明細書において用いる、「ハロアルコキシ」は、-O-ハロアルキル基をいう。ハロアルコキシ基の例はOCF<sub>3</sub>である。

【0096】

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。

【0097】

本明細書において用いる、「アミノ」はNH<sub>2</sub>をいう。

【0098】

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。

【0099】

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。

【0100】

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。

【0101】

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、

10

20

30

40

50

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。

【0102】

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

【0103】

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。

【0104】

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。

10

【0105】

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

【0106】

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。

20

30

【0107】

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うる。プロドラッグは、哺乳類対象に投与された場合、切断されて遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基をそれぞれ形成するあらゆる基に結合したヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基を有する化合物を含む。プロドラッグの例としては、これらに限定されないが、本発明の化合物におけるアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体が挙げられる。プロドラッグの調製および使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, および、Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward 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。

40

【0108】

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

50

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。

【0109】

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

【0110】

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

10

【0111】

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。

20

【0112】

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

【0113】

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。

30

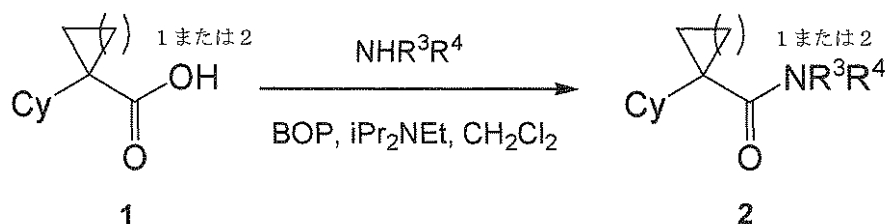
【0114】

Cyがアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはその誘導体である式2の一連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することが出来る。シクロプロパン-またはシクロブタン-カルボン酸1は、BOPなどのカップリング試薬を用いて適当なアミン  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  (一級または二級)とカップリングさせることが出来、所望の生成物2が得られる。

【0115】

スキーム1

【化13】



40

式3の一連のシクロプロパンカルボン酸およびシクロブタンカルボン酸はスキーム2に示す方法によって調製することが出来る。アルファ-置換メチルエステル4の、エチレンブromidまたは1,3-ジブromopropanによるモノ-アルキル化によりモノ-アルキル化

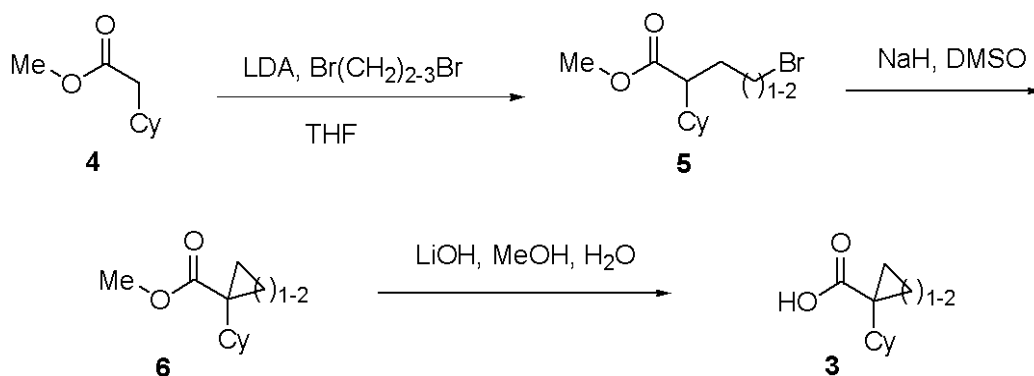
50

生成物 5 が得られ、これを好適な塩基、例えば、水素化ナトリウムまたは LDA により、好適な溶媒、例えば、DMSO、DMF または THF 中で処理すると、シクロプロパンカルボキシレートおよびシクロブタンカルボキシレート 6 がそれぞれ得られる。最後に、6 の塩基性加水分解により、対応するカルボン酸 3 が得られる。

【 0 1 1 6 】

スキーム 2

【 化 1 4 】



10

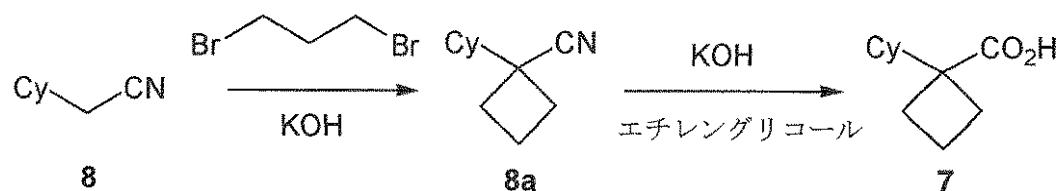
一連の式 7 のシクロブタンカルボン酸は、スキーム 3 に示す方法によって調製することが出来る。アルファ-置換 アセトニトリル 8 を水酸化カリウムおよび 1,3-ジブロモプロパンで処理すると置換シクロブタンカルボニトリル 8a が得られ、次いで加水分解すると所望のシクロブタンカルボン酸 7 が得られる。

20

【 0 1 1 7 】

スキーム 3

【 化 1 5 】



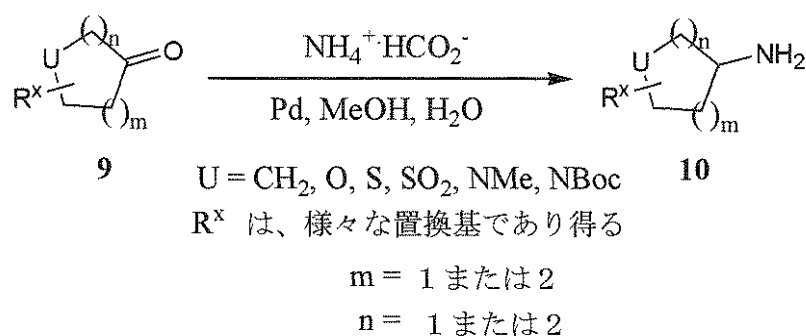
30

$R^x$  が様々な置換基、例えば、アルキル、シクロアルキルまたはアリールであり得る式 10 の一級アミンは、適当な環状ケトン 9 から様々なプロトコールにしたがって調製することが出来、その 1 つをスキーム 4 に示す。化合物 9 のケトン基は、アンモニウムホルムアミドによる還元的アミノ化を経て、アミン化合物 10 を生じる。

【 0 1 1 8 】

スキーム 4

【 化 1 6 】



40

あるいは、一級アミン 10 は、スキーム 5 に示すように調製することが出来、適当なアルコール 11 から、メシル化、次いでメシレート 12 の対応するアジド 13 への変換を経て、

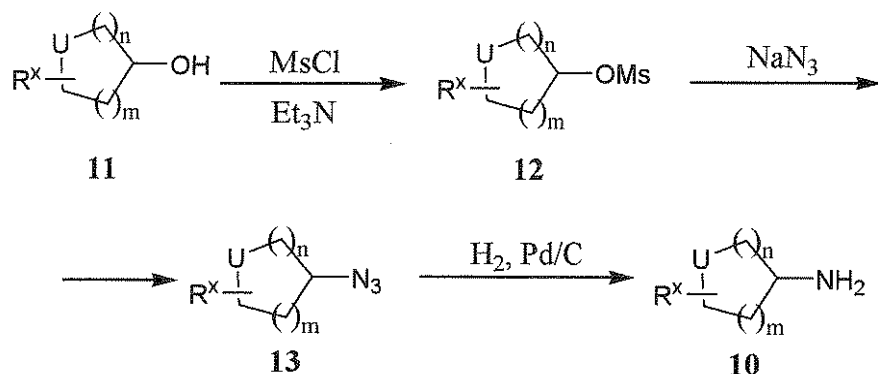
50

それを、還元すると、所望の一級アミン 10 が得られる。

【 0 1 1 9 】

スキーム 5

【 化 1 7 】



$$\begin{array}{l}
 m = 1, 2 \\
 n = 1, 2
 \end{array}$$

$U = \text{CH}_2, \text{O}, \text{S}, \text{SO}_2, \text{NMe}, \text{NBoc}$

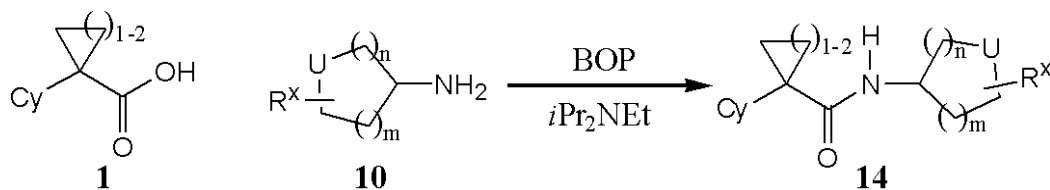
$\text{R}^x$  はアルキル、シクロアルキルまたはアリールなど様々な置換基であり得る

式 14 のシクロプロパンまたはシクロブタンカルボキサミドはスキーム 6 ( $U$ 、 $\text{R}^x$ 、 $m$  および  $n$  はスキーム 4 および 5 において定義したとおり) に示すようにして、BOP またはその他の好適なカップリング試薬を用いて調製することが出来る。

【 0 1 2 0 】

スキーム 6

【 化 1 8 】

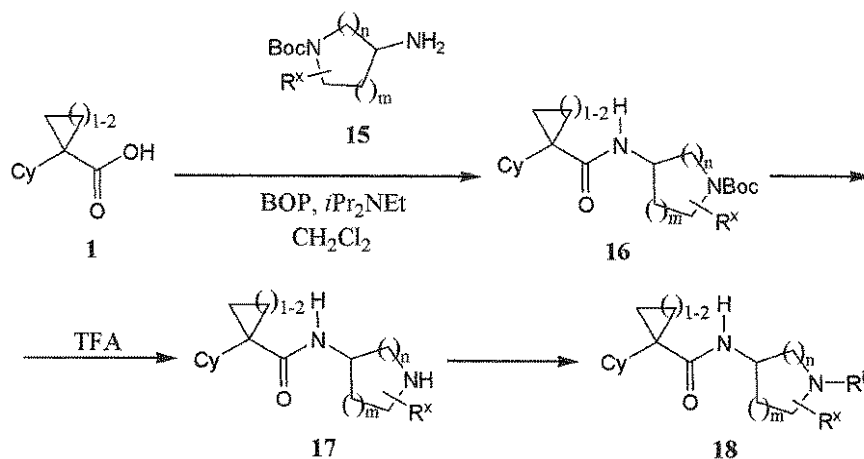


式 18 のシクロプロパン-またはシクロブタン-カルボキサミドはスキーム 7 ( $U$ 、 $\text{R}^x$ 、 $m$  および  $n$  はスキーム 4 および 5 において定義したとおり) に示す方法にしたがって調製することが出来る。カルボン酸 1 と適当な 一級アミン 15 との標準的カップリングにより、カルボキサミド 16 が得られる。N-Boc 基の TFA による切断により、化合物 17 が得られ、これを常套方法により変換することによりカルボキサミド 18 が得られる。

【 0 1 2 1 】

スキーム 7

## 【化 19】



$\text{R}^i$ : アルキル、アルキルカルボニル、アミノカルボニル

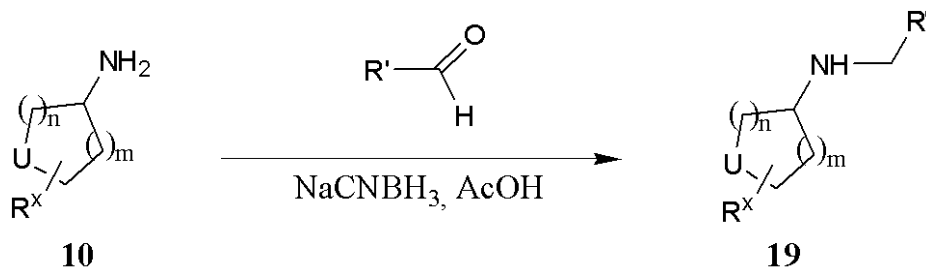
アルキルスルホニル、アルコキシカルボニル、カルボサイクル、ヘテロサイクル

式 19の二級アミンは、適当な環状アミン 10と好適なアルデヒド  $\text{R}'\text{CHO}$  (ここで、 $\text{R}'$  は、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど)および還元剤、例えば、 $\text{NaCNBH}_3$  との反応から、スキーム 8 ( $\text{U}$ 、 $\text{R}^x$ 、 $m$ および $n$ はスキーム4 および5において定義したとおり)に示すようにして調製することが出来る。

## 【0122】

スキーム 8

## 【化 20】

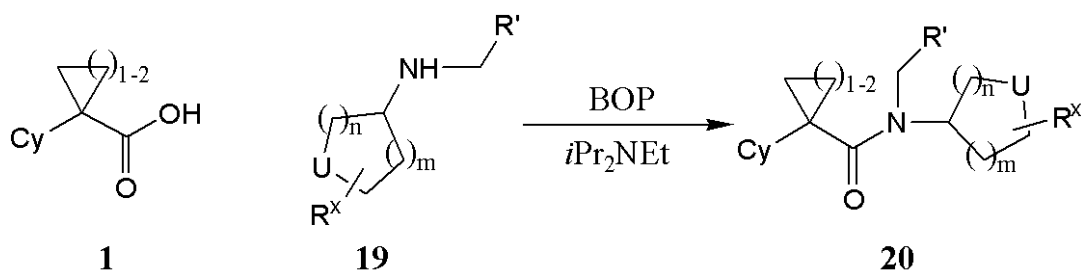


式 20のカルボキサミドはスキーム 9 ( $\text{U}$ 、 $\text{R}^x$ 、 $m$ および $n$ はスキーム4 および5において定義したとおり;  $\text{R}'$  はスキーム 8において定義したとおり)に示すようにカップリング試薬および塩基を用いることによって標準的方法により調製することが出来る。

## 【0123】

スキーム 9

## 【化 21】



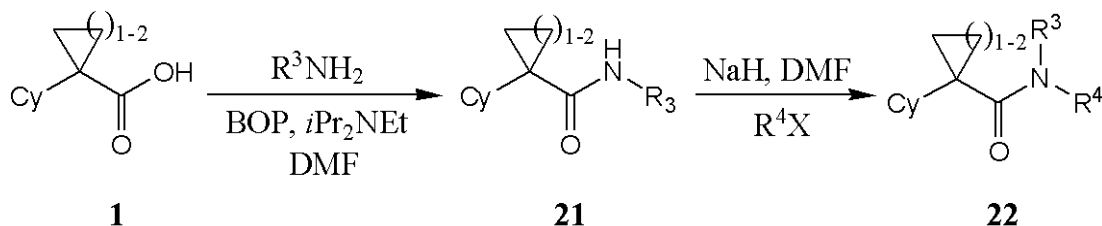
あるいは、式 22のシクロプロパン- およびシクロブタン- カルボキサミドはスキーム 10に示す順序にしたがって調製することが出来る。カルボン酸1と適当な一級アミン  $\text{R}^3\text{NH}_2$  (ここで $\text{R}^3$  はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、またはシクロアルキルアルキルであってよい)との標準的カップリングにより、カルボキサミド 21が得られ、これを好適なプロミドまたはヨウ化物  $\text{R}^4\text{X}$ によりアルキル化すると所望の化合物22へと変換され、ここで $\text{R}^4$ はそれぞれ様々な好適な置換基によって置換されている。



【 0 1 2 4 】

スキーム 10

【 化 2 2 】

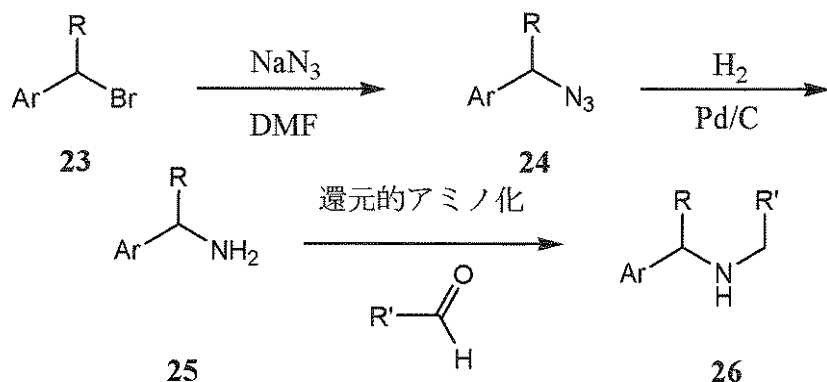


式 25の一級アミンおよび式 26の二級アミンは、スキーム 11 (ここでArは 芳香族部分、アリールアルキルなどであり得、R はアルキルであり、R' はアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどである)に示す方法にしたがって調製することが出来る。好適な プロミド、例えば、23をまず対応する アジド 24に変換することが出来、次いでこれを所望の一級アミン 25に水素化を介して変換することが出来る。最後に、適当な アルデヒド R'CHO (ここで、R' はH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなどであり得る)による還元的アミノ化により、式 26の二級アミンが生じる。

【 0 1 2 5 】

スキーム 11

【 化 2 3 】



式 32のアミンはスキーム 12 (R<sup>iii</sup> およびR<sup>iv</sup> はそれぞれ独立に、例えば、H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど)に示す方法にしたがって調製することが出来る。Fries 転位により得られる適当な置換されたo-ヒドロキシアセトフェノン 27を、エピクロロヒドリンおよび塩基と反応させると、対応する エーテル28が得られる。28をバイヤービリガー酸化に供すると、アセトキシ 中間体29が得られ、これを一工程で鹸化および閉環すると、アルコール30が得られる。アルコール30をTPAPおよびNMOにより酸化すると対応するアルデヒド31が得られる。アルデヒド31は、所望の一級アミンによる還元的アミノ化を経て、所望の化合物 32を与える。

【 0 1 2 6 】

スキーム 12

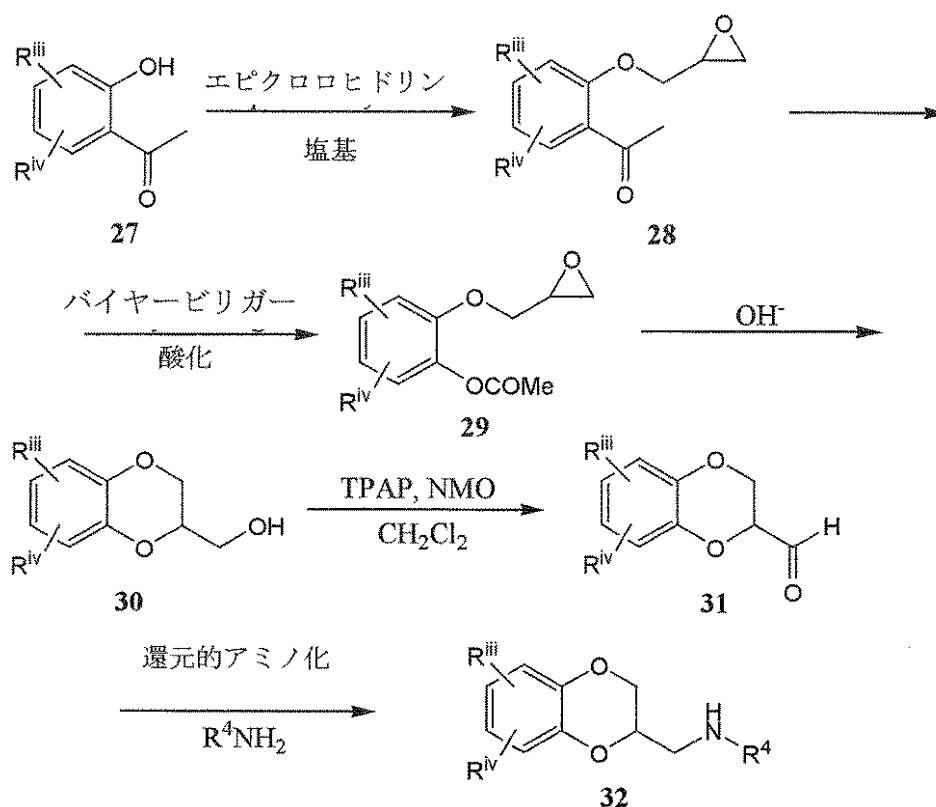
10

20

30

40

## 【化 2 4】



10

20

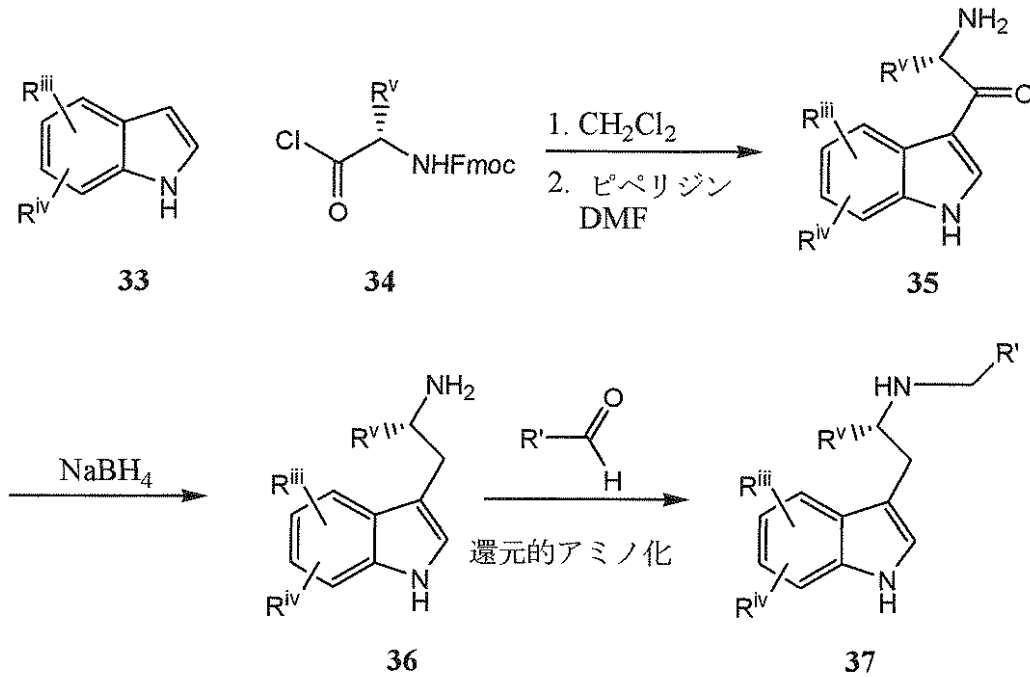
一級アミン 36および二級アミン37は、スキーム 13 (R<sup>iii</sup> およびR<sup>iv</sup> は、それぞれ独立に、例えば、H、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど; R<sup>v</sup> は例えば、アルキル、ハロ、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルなど、R<sup>v</sup> はH、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアリル等であり得る)に示す方法にしたがって調製することが出来る。置換インドール 33とFmoc-保護アミノ酸クロリド 34との反応、次いで DMF中のピペリジンによるFmoc 基の切断により、ケトン 化合物 35が生じる。35のカルボニル 基のNaBH<sub>4</sub>による還元により一級アミン 化合物 36が得られ、これを還元的アミノ化条件下で適当な アルデヒド R<sup>v</sup> CHOで処理すると二級アミン 37が得られる。

30

## 【 0 1 2 7】

スキーム 13

## 【化 2 5】



10

20

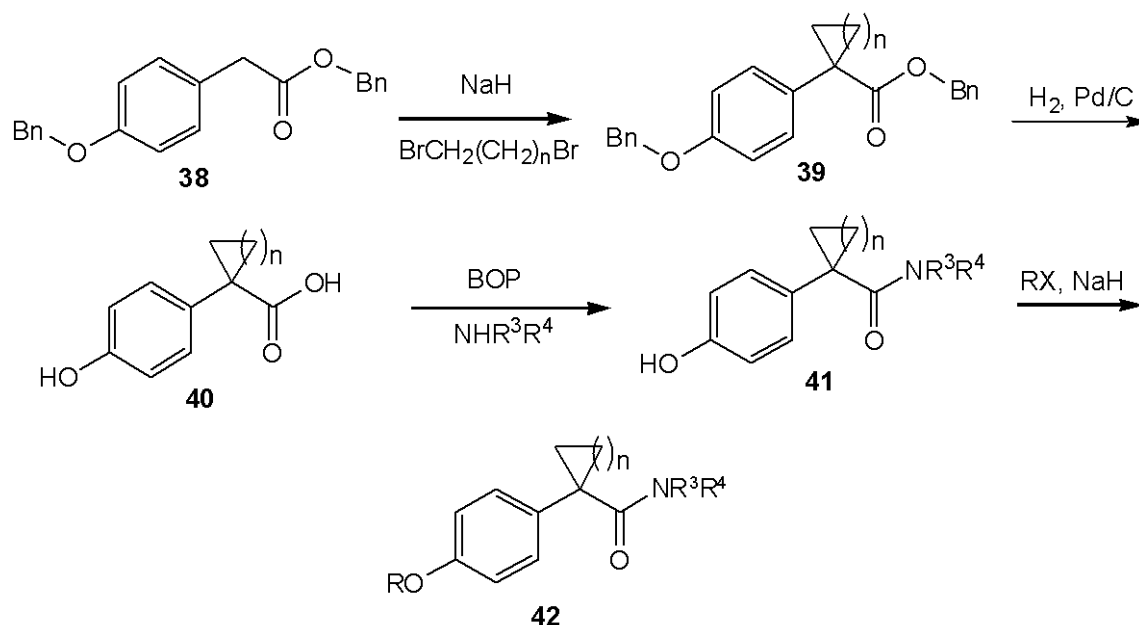
一連の化合物42は、スキーム 14 (R は、例えば、アルキル、シクロアルキル、アリー  
 ル、ヘテロアリールなど; Xはハロまたはその他の脱離基; Rは、アルキル、シクロアルキ  
 ルなど)に示す方法によって調製することが出来る。化合物 38を ジブromoアルカン  $\text{BrCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{Br}$  (ここでnは1~6)、例えば、1,2-ジブromoエタンにより処理すると、所望の  
 シクロアルキル 生成物39が得られる。39の両方のベンジル (Bn) 基を水素化により除去  
 すると、脱保護化合物 40が得られる。アミン  $\text{NHR}^3\text{R}^4$ による処理により、式 41のアミド  
 が得られる。アミン $\text{NHR}^3\text{R}^4$ は様々な一級または二級アミンから選択すればよい。41の遊離  
 ヒドロキシル 基は常套方法によって様々な エーテル アナログ42に変換できる。

## 【0128】

スキーム 14

30

## 【化 2 6】



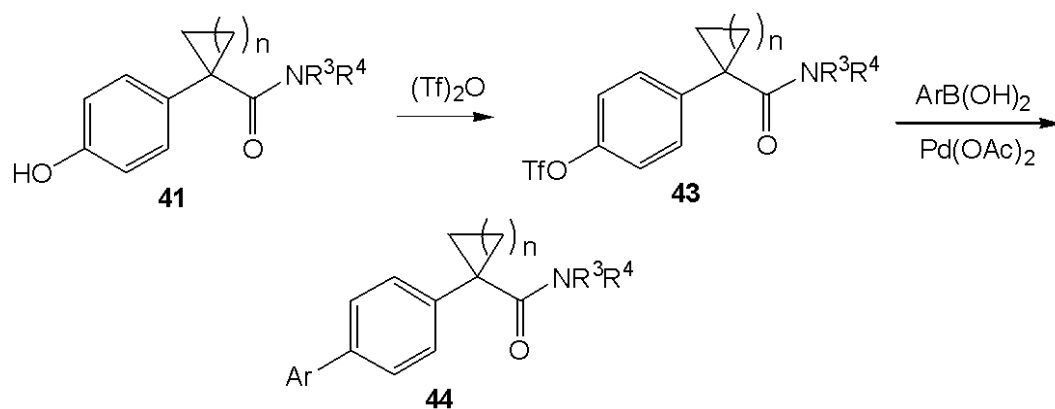
一連の 化合物44は、スキーム 15（ここでnは1-6であり、Arはアリール、ヘテロアリール、またはその置換体）に示す方法によって調製することが出来る。フェノール 41 を対応するトリフラート 43に変換することが出来、そしてそれをPd 触媒Suzuki

20

## 【 0 1 2 9】

スキーム 15

## 【化 2 7】



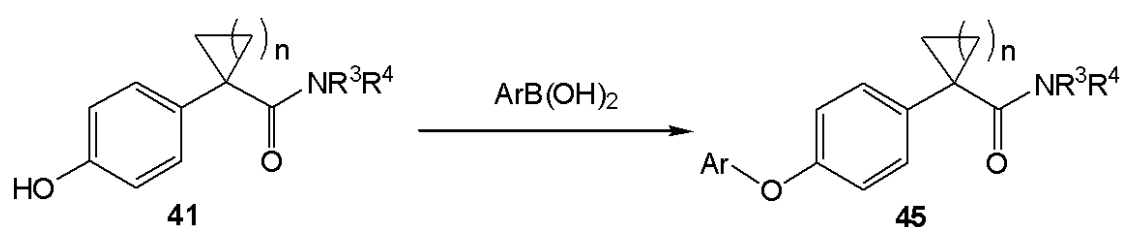
一連の 化合物45は、スキーム 16 (Arは、例えば、アリールまたはヘテロアリールまたはその誘導体であってよい; nは1-6) に示す方法によって調製することが出来る。41の遊離フェノール 基をArB(OH)<sub>2</sub>と直接カップリングさせると、アリールまたはヘテロアリール- エーテル 生成物 45が得られる。

40

## 【 0 1 3 0】

スキーム 16

## 【化 2 8】



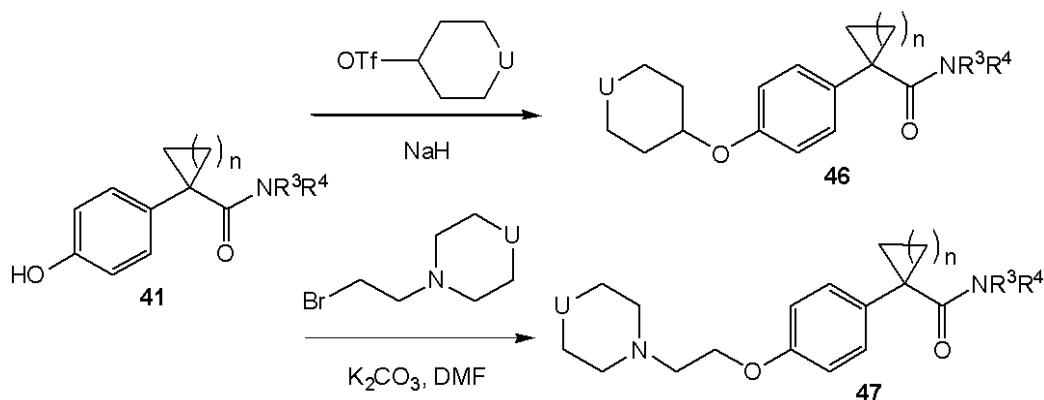
一連のヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル- エーテル化合物46

および47はスキーム 17 ( nは1-6; U は、例えば、O、N-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。41の遊離フェノールを様々な ヘテロシクロアルキル トリフラート、ヘテロシクロアルキルアルキル ハライドまたはヘテロシクロアルキルアルキル トリフラートで処理すると、ヘテロシクロアルキル-またはヘテロシクロアルキルアルキル-エーテル 化合物 46および47が得られる。

【 0 1 3 1 】

スキーム 17

【 化 2 9 】



10

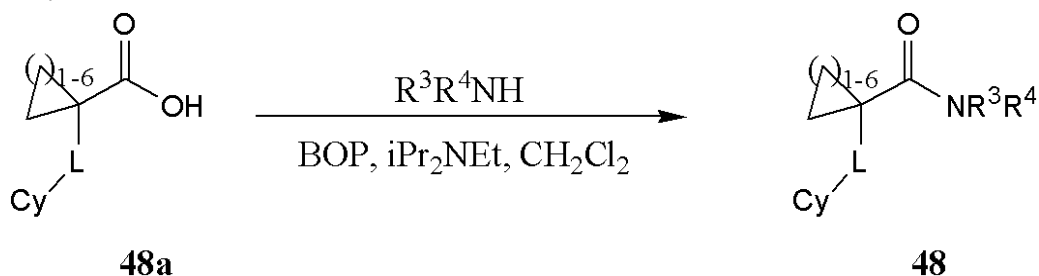
式 48 の一連のシクロアルカンカルボキサミド、例えば、シクロプロパンカルボキサミドおよびシクロブタンカルボキサミドはスキーム 18に示す方法によって調製することが出来る。式 48aのカルボン酸をカップリング試薬、例えば、BOPを用いてアミンとカップリングさせると 所望の化合物48 ( Lは、S、(CH₂)<sub>m</sub>S、(CH₂)<sub>m</sub>O、(CH₂)<sub>m</sub>、等であり得る ) が得られる。

20

【 0 1 3 2 】

スキーム 18

【 化 3 0 】



30

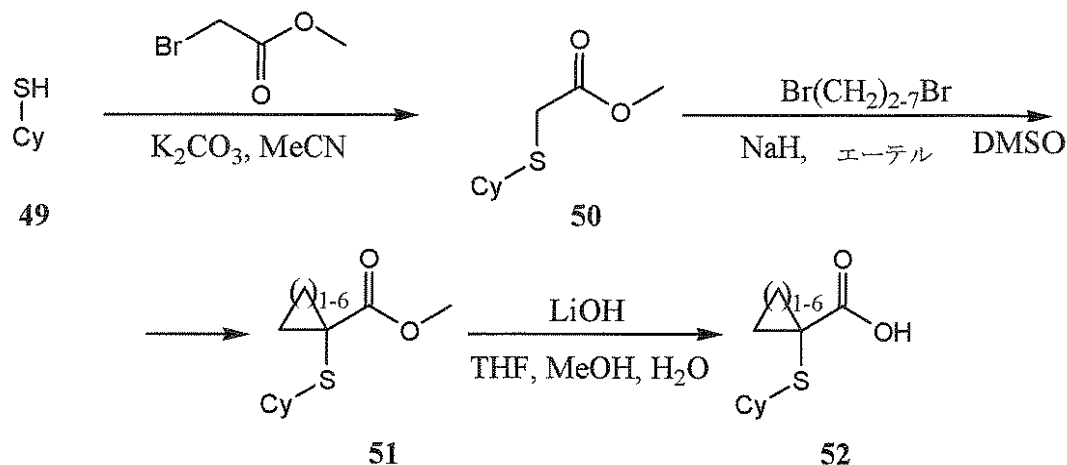
式 52の一連の シクロプロパン- およびシクロブタン-カルボン酸 (ここでLはSであってよい) は、スキーム 19に示す方法にしたがって調製することが出来る。適当な チオール 49と、プロモ酢酸メチルとの、塩基、例えば、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムの存在下、 溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはジクロロメタン 中での反応により、チオエーテル 50が得られる。50のジハロアルカン、例えば、1,2-ジブロモエタンまたは1,3-ジブロモプロパンでの水素化ナトリウム、エーテル およびDMSOの存在下での処理により、メチル エステル51が得られ、これを塩基性加水分解すると所望の カルボン酸 52が得られる。

40

【 0 1 3 3 】

スキーム 19

## 【化 3 1】



10

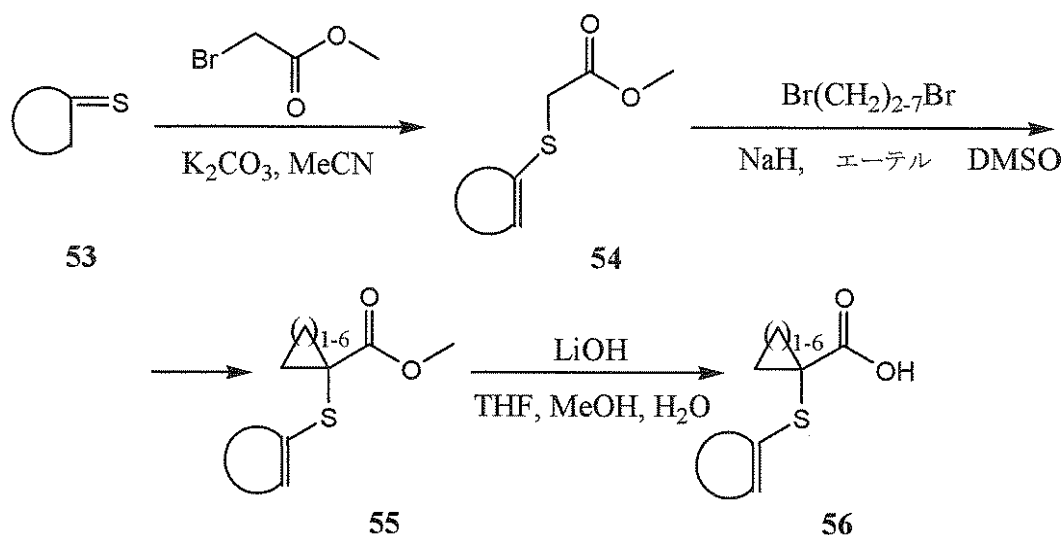
あるいは、適当な シクロ-チオケトン 53 から出発し、スキーム 20にしたがって、式 56の一連の カルボン酸（ここで、環は芳香族または非芳香族）を調製することが出来る。

## 【 0 1 3 4】

スキーム 20

## 【化 3 2】

20



30

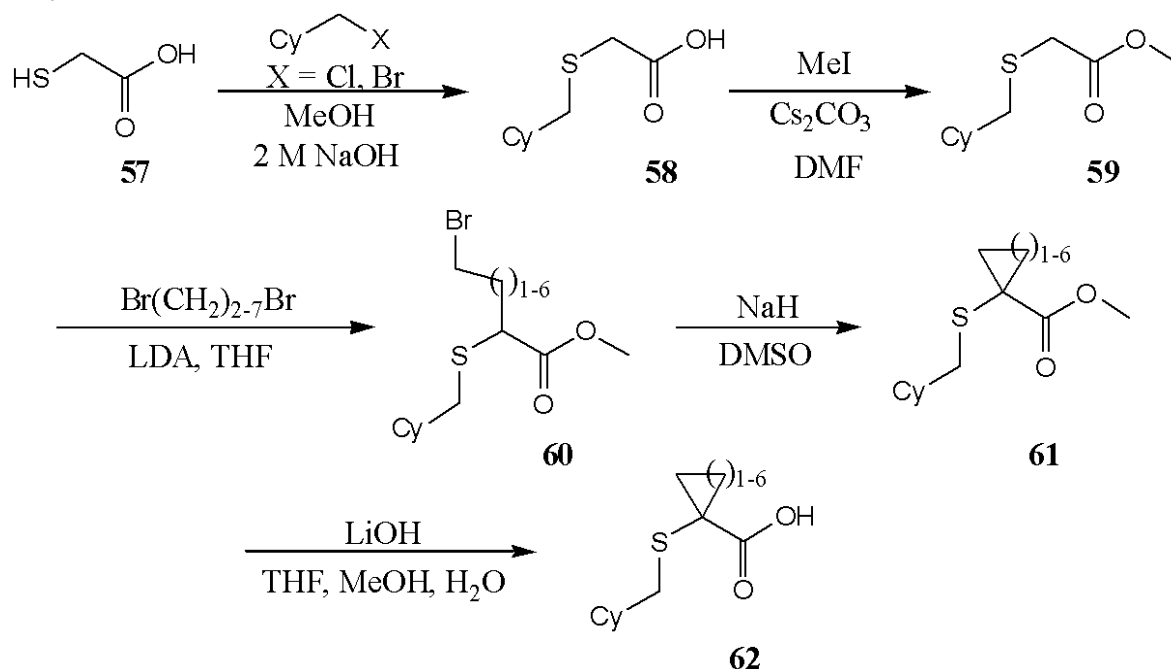
式 62の一連の カルボン酸はスキーム 21に示す方法によって調製することが出来る。メルカプト酢酸 57の好適な クロリドまたはブロミド  $CyCH_2X$ によるS-アルキル化により、カルボン酸58が得られ、これは対応する メチル エステル59に変換することが出来る。59のジハロアルカン、例えば、1,2-ジブromoエタンまたは1,3-ジブromoプロパンによるLD Aの存在下でのモノ-アルキル化によりメチル エステル60が生じ、これをDMSO またはDMF 中のNaHまたはTHF 中のLDAで処理すると、対応する エステル61が得られる。最後に、塩基性加水分解により、所望のカルボン酸 62が得られる。

40

## 【 0 1 3 5】

スキーム 21

## 【化 3 3】



10

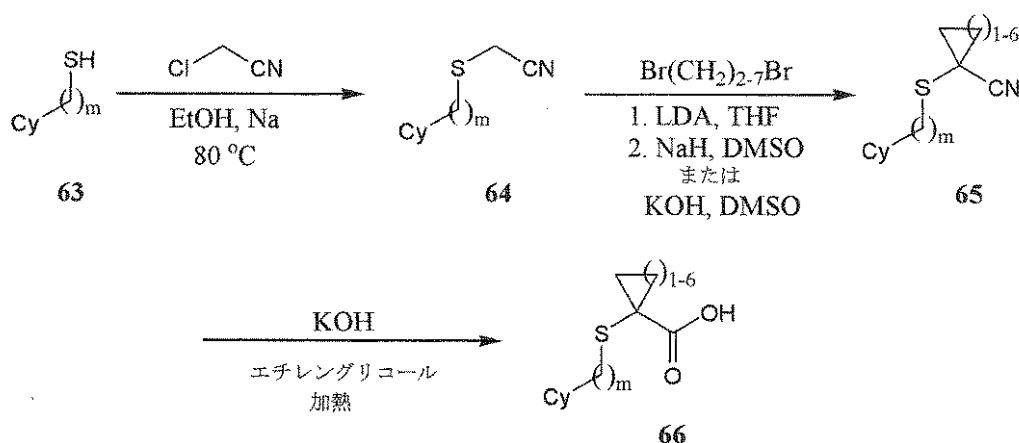
あるいは、式 66の一連のカルボン酸（ここで mは1または2であり、Cyは環状部分、例えば、アリール）は、スキーム 22にしたがって調製することが出来る。適当な チオール 63の塩基、例えば、ナトリウムエトキシドの存在下での還流条件下でのクロロアセトニトリルとの反応により、ニトリル64が得られる。64のジハロアルカン、例えば、1,2-ジブプロモエタンまたは1,3-ジブプロモプロパンでの以下に示すいずれかの条件による処理により対応する シクロプロパンまたはシクロブタンニトリル65が得られ、これを塩基性加水分解すると、所望のカルボン酸 66が得られる。

20

## 【 0 1 3 6】

スキーム 22

## 【化 3 4】



30

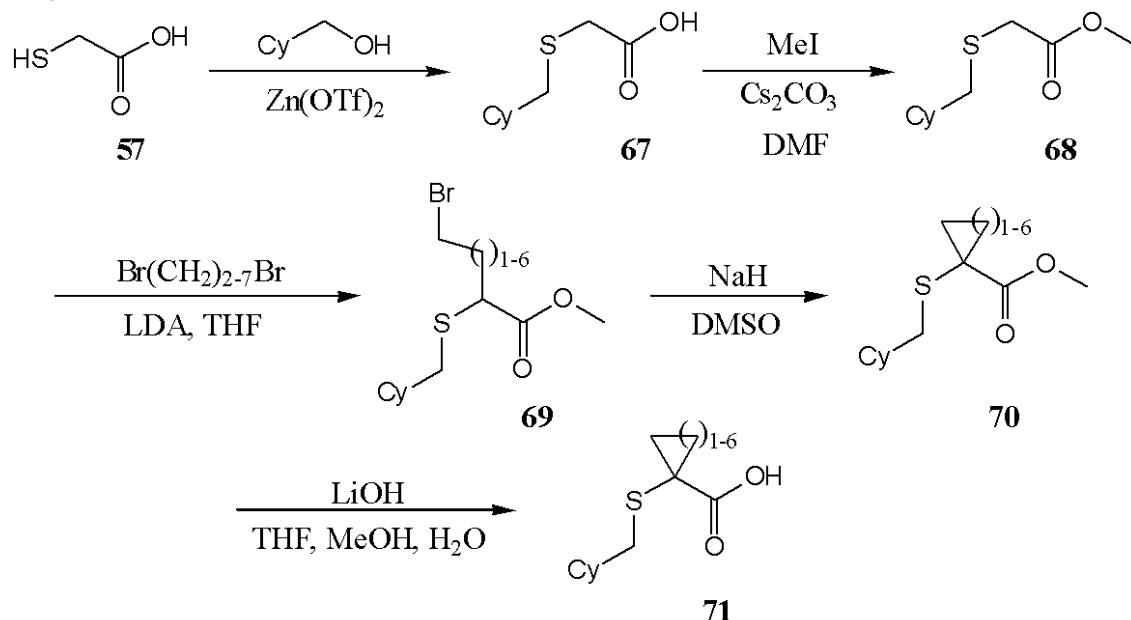
40

あるいは、(例えば、Cyがヘテロアリールである場合)、カルボン酸71はルイス酸 例え ば、トリフルオロメタンスルホン酸亜鉛の存在下、還流条件下での適当な アルコールと チオグリコール酸 57との反応により調製することが出来る。次いで 酸67をスキーム 23 に示すように標準方法で処理することにより所望の カルボン酸71が得られる。

## 【 0 1 3 7】

スキーム 23

## 【化 3 5】



10

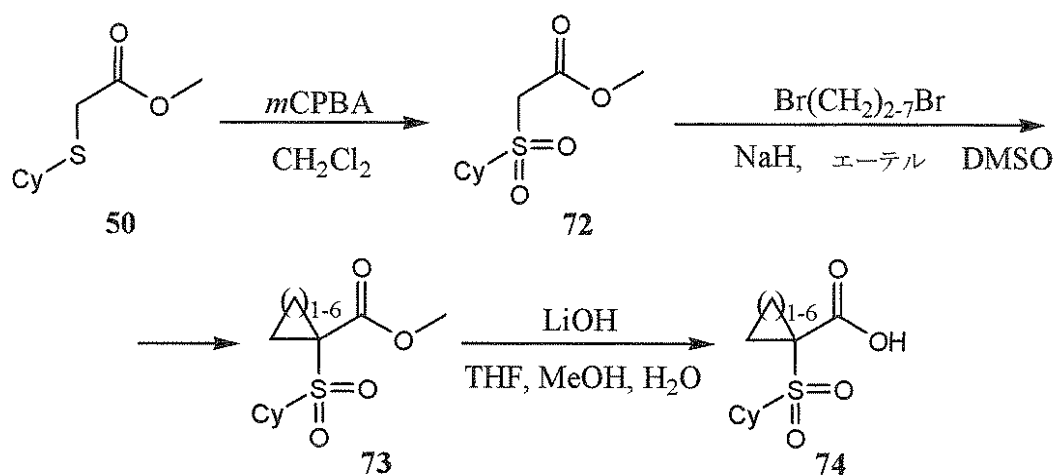
スキーム 24に示すように、チオエーテル 50を3-クロロペルオキシ安息香酸により酸化すると対応するスルホン 72が得られる。上記のようにスキーム 24にしたがって、式 74の一連のカルボン酸を調製することが出来る。同じ順序(チオエーテルのスルホンへの変換)を先に記載のすべてのスキームに用いることが出来る。

20

## 【 0 1 3 8】

## スキーム 24

## 【化 3 6】



30

式 78の一連のカルボン酸は、スキーム 25に示す方法にしたがって調製することが出来る。市販のヒドロキシ酸 75を対応するメチルエステル 76に変換することが出来、これを好適な塩基、例えば、NaH または $\text{K}_2\text{CO}_3$ の存在下で好適な溶媒、例えば、DMF中で適当なプロミドまたはクロリド  $\text{CyCH}_2\text{X}$ と反応させるとメチルエステル77が得られる。77の塩基性加水分解により所望のカルボン酸78(ここでCyは環状部分、例えば、アリール)が得られる。

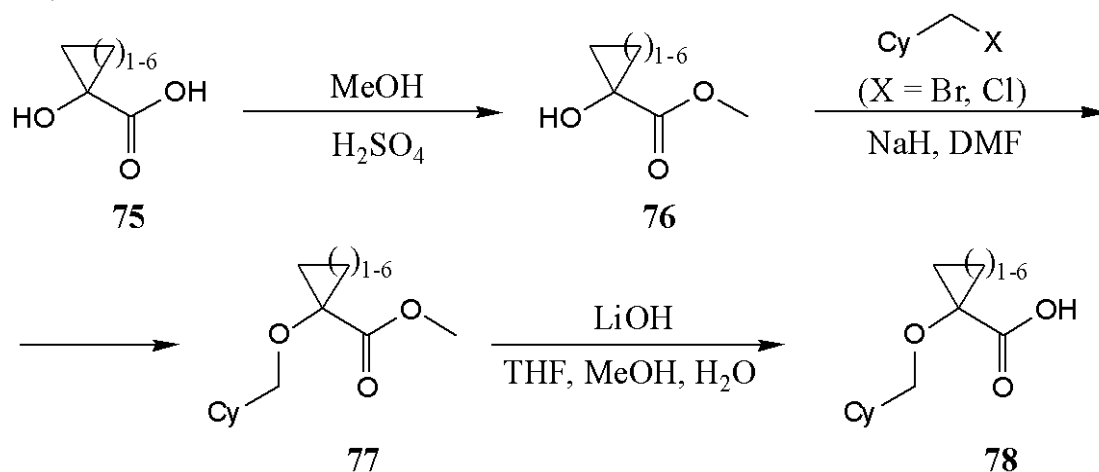
40

## 【 0 1 3 9】

## スキーム 25



## 【化 3 7】



10

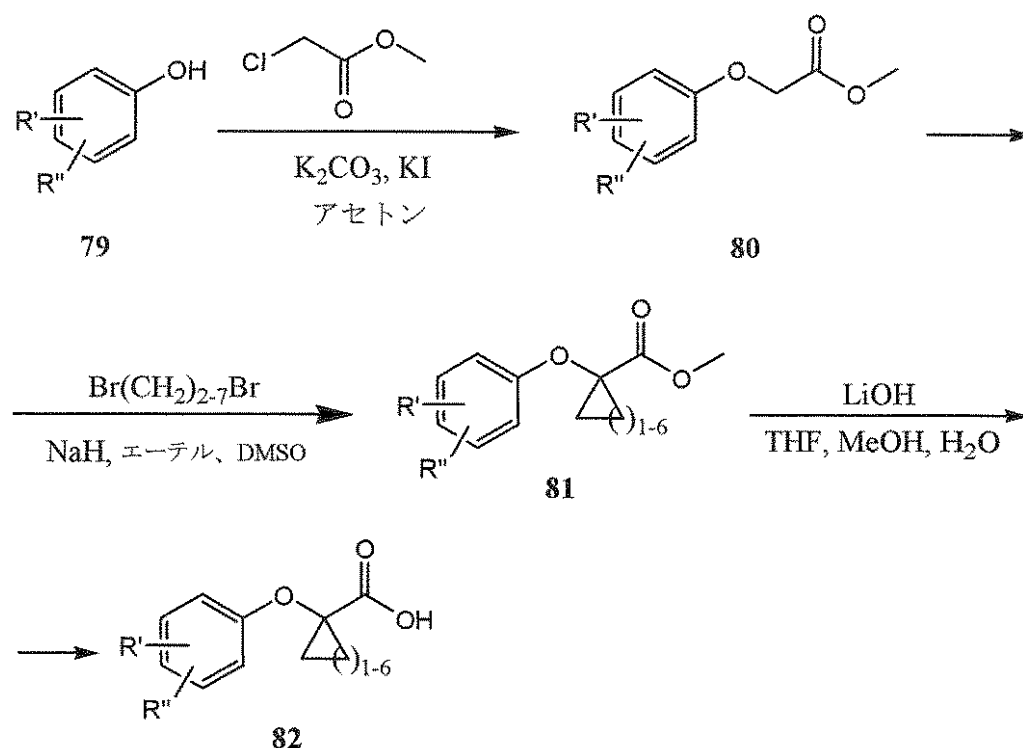
式 82の一連の カルボン酸 (R' および R'' はそれぞれハロゲン、アルキル、ハロアルキル等であり得る) はスキーム 26にしたがって調製することが出来る。好適な フェノール 79と 2-クロロ酢酸メチルとのKIおよびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下、還流アセトン中での反応によりメチル エステル80が得られ、これはスキーム 26に示すように標準的方法にて所望のカルボン酸82に変換できる。

20

## 【 0 1 4 0 】

スキーム 26

## 【化 3 8】



30

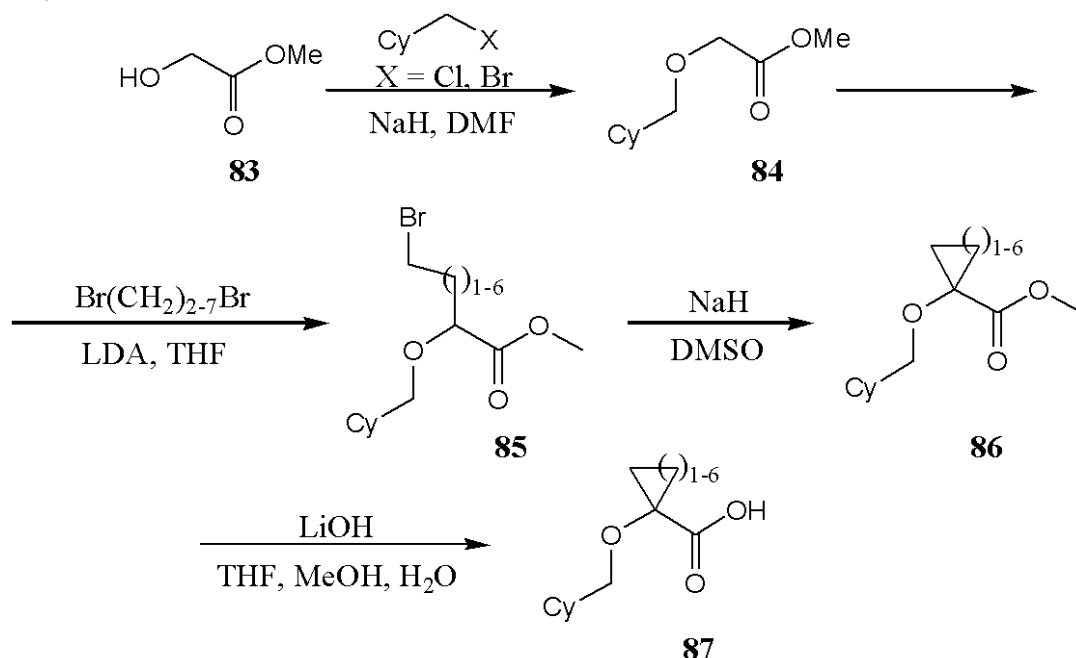
40

式 87の一連の カルボン酸は、スキーム 27にしたがって調製することが出来る。メチル エステル 83の適当な ブロミドまたはクロリド CyCH<sub>2</sub>XによるO-アルキル化により、化合物 84が得られ、これを以下に示すように標準的方法にて処理すると所望の カルボン酸 87 (ここでCyは環状部分、例えば、アリール) が得られる。

## 【 0 1 4 1 】

スキーム 27

## 【化 3 9】



10

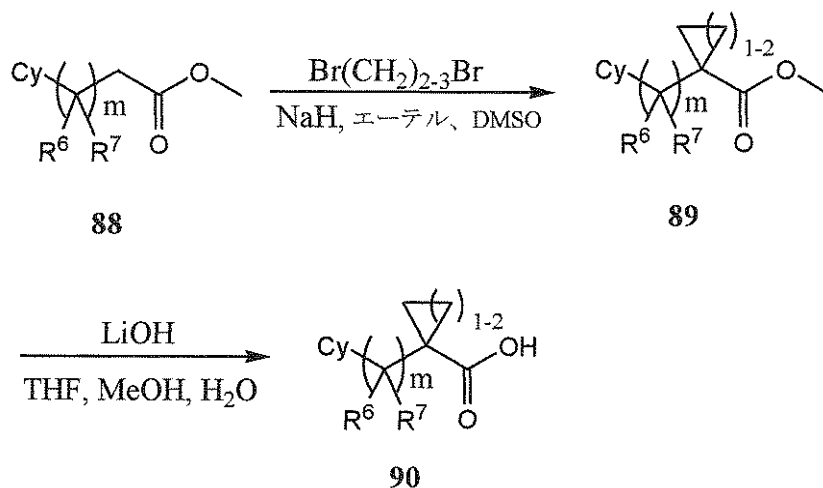
式 90の一連のカルボン酸(ここで、mは1、2、3または4であり得、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、Hまたは様々な好適な置換基、例えば、アルキル、アリール、ハロ、等であり得る)はスキーム 28に示す方法によって調製することが出来る。メチルエステル 88を好適なジハロアルカン、例えば、1,2-ジブロモエタンまたは1,3-ジブロモプロパンによりアルキル化することにより89が得られ、これを塩基性加水分解すると、所望のカルボン酸 90(ここで、Cyは環状部分、例えば、アリール)が得られる。

20

## 【 0 1 4 2】

スキーム 28

## 【化 4 0】



30

40

## 方法

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

50

## 【0143】

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。

## 【0144】

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。

10

## 【0145】

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。

## 【0146】

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。

20

## 【0147】

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。

30

## 【0148】

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ina、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。

## 【0149】

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

40

## 【0150】

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

50

、 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。

【0151】

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。

【0152】

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

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

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

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

【0153】

医薬製剤および剤形

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

【0154】

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。

#### 【0155】

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。

10

#### 【0156】

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

#### 【0157】

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。

#### 【0158】

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。

30

#### 【0159】

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

#### 【0160】

本発明の錠剤または丸剤は被覆されていてもよいし、あるいは、持効性作用の利点を与える剤形を提供するよう配合されてもよい。例えば、錠剤または丸剤は、内側用量および外側用量成分を含んでもよく、後者は前者の外被の形態を取る。これら2成分は腸溶性層により分離されていてもよく、かかる層は、胃での崩壊に耐え、内側成分がそのままの状態で十二指腸を通過することを可能にし、あるいは放出を遅らせることを可能にする。様々な材料をかかる腸溶性層または被覆として使用でき、かかる材料としては、多数の高分子酸および高分子酸とセラック、セチルアルコール、およびセルロースアセテートなどの材料との混合物が挙げられる。

40

#### 【0161】

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

50

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。

【0162】

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

10

【0163】

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。

【0164】

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

20

【0165】

本発明の化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康状況および症状、および処方する医師の判断にしたがって変動しうる。医薬組成物における本発明の化合物の割合または濃度は、用量、化学的性質（例えば、疎水性）、および投与経路のような多数の因子によって変動しうる。例えば、本発明の化合物は非経口投与のための化合物を約 0.1 ~ 約 10% w/v 含む生理的緩衝水溶液において提供される。典型的な用量範囲は約 1  $\mu$ g/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。

30

【0166】

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。

40

【0167】

標識化合物およびアッセイ方法

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

【0168】

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

50

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

10

#### 【0169】

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

#### 【0170】

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。

#### 【0171】

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。

20

#### 【0172】

キット

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

30

#### 【0173】

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。

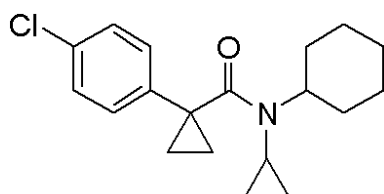
#### 【実施例】

40

#### 【0174】

実施例 1

#### 【化41】



#### 【0175】

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミ

50

ド

## 工程 1. N-シクロプロピルシクロヘキサナミン

1.21 mLの シクロプロピルアミン を5.0 mL 1,2-ジクロロエタン中の1.82 mLの シクロヘキサノンと混合し、反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで、4.45 gの トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを添加した。反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を次いで酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、塩水で洗浄し、減圧下で乾燥および濃縮して残渣を得、これを次の工程に直接用いた。

LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 140.1$ 

【0176】

## 工程 2. 1-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド

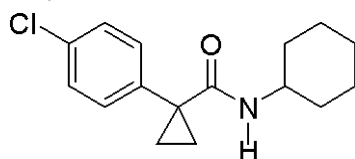
0.3 mL DMF中の1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (20 mg)およびN-シクロプロピルシクロヘキサナミン (17 mg)の溶液に、49.5 mgのBOP カップリング試薬を添加した。反応混合物のpHを約 9に調整し、その結果得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を直接HPLCで精製し、所望の生成物を得た。

LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 318.1/320.1$ 

【0177】

## 実施例 2

【化42】



【0178】

## 1-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキサミド

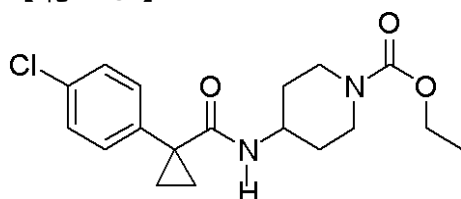
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 278.0/280.0$ 

【0179】

## 実施例 3

【化43】



【0180】

## エチル 4-({[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

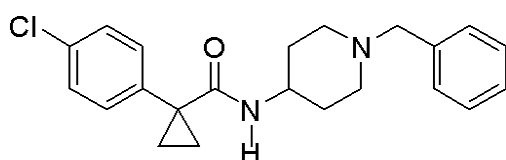
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 351.1/353.1$ 

【0181】

## 実施例 4

【化44】



【0182】

## N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

10

20

30

40

50

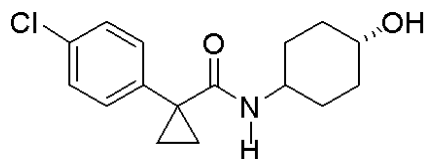


LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 369.1/371.0

【 0 1 8 3 】

実施例 5

【 化 4 5 】



【 0 1 8 4 】

1-(4-クロロフェニル)-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)シクロプロパンカルボキサミド

10

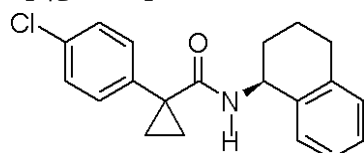
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 294.0/296.0

【 0 1 8 5 】

実施例 6

【 化 4 6 】



【 0 1 8 6 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド

20

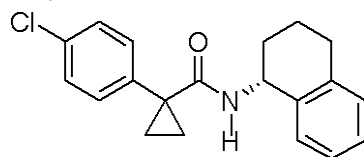
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 326.0/328.0

【 0 1 8 7 】

実施例 7

【 化 4 7 】



【 0 1 8 8 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド

30

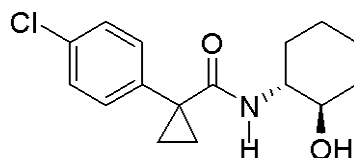
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 326.0/328.0

【 0 1 8 9 】

実施例 7a

【 化 4 8 】



【 0 1 9 0 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]シクロプロパンカルボキサミド

40

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

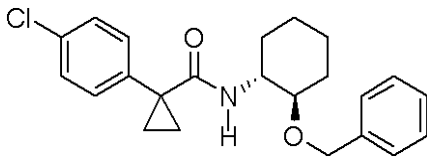
LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 294.0/296.0

【 0 1 9 1 】

50

## 実施例 8

## 【化 4 9】



## 【0 1 9 2】

N-[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

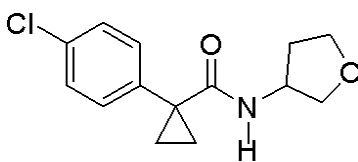
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 384.1/386.1$

## 【0 1 9 3】

## 実施例 9

## 【化 5 0】



## 【0 1 9 4】

1-(4-クロロフェニル)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド

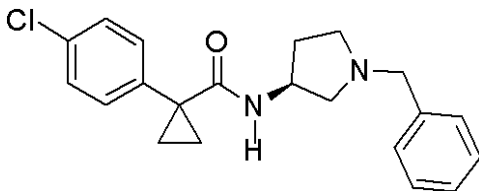
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 266.0/267.9$

## 【0 1 9 5】

## 実施例 10

## 【化 5 1】



## 【0 1 9 6】

N-[(3S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

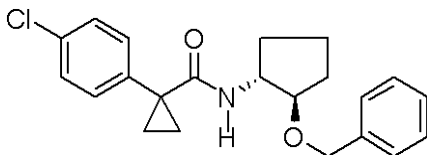
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 355.0/357.1$

## 【0 1 9 7】

## 実施例 11

## 【化 5 2】



## 【0 1 9 8】

N-[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 370.1/372.1$

## 【0 1 9 9】

## 実施例 12

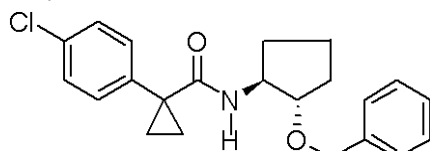
10

20

30

40

【化 5 3】



【 0 2 0 0 】

N-[(1S,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

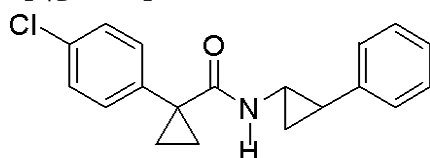
LCMS:  $(M+H)^+ = 370.1/372.1$

10

【 0 2 0 1 】

実施例 13

【化 5 4】



【 0 2 0 2 】

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-フェニルシクロプロピル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

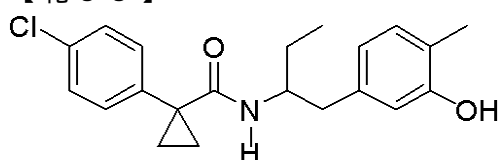
20

LCMS:  $(M+H)^+ = 312.0/314.0$

【 0 2 0 3 】

実施例 14

【化 5 5】



【 0 2 0 4 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル)プロピル]シクロプロパンカルボキサミド

30

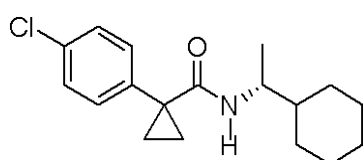
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 358.1/360.1$

【 0 2 0 5 】

実施例 15

【化 5 6】



【 0 2 0 6 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1-シクロヘキシルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

40

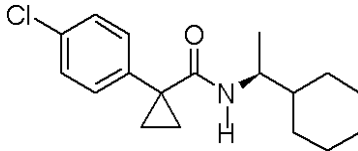
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 306.0/308.0$

【 0 2 0 7 】

実施例 16

## 【化 5 7】



## 【 0 2 0 8】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロヘキシルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

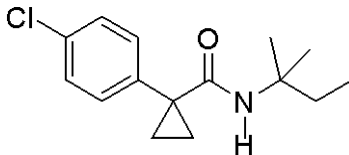
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 306.0/308.0$

## 【 0 2 0 9】

実施例 17

## 【化 5 8】



## 【 0 2 1 0】

1-(4-クロロフェニル)-N-(1,1-ジメチルプロピル)シクロプロパンカルボキサミド

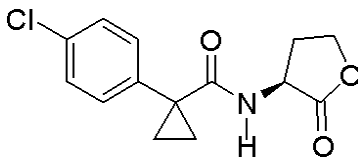
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 266.0/268.0$

## 【 0 2 1 1】

実施例 18

## 【化 5 9】



## 【 0 2 1 2】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(3S)-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド

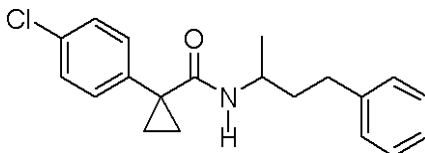
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 280.0/282.0$

## 【 0 2 1 3】

実施例 19

## 【化 6 0】



## 【 0 2 1 4】

1-(4-クロロフェニル)-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)シクロプロパンカルボキサミド

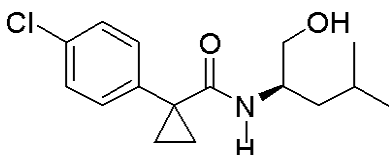
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 328.0/330.0$

## 【 0 2 1 5】

実施例 20

## 【化 6 1】



10

20

30

40

50

## 【 0 2 1 6 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]-シクロプロパンカルボキサミド

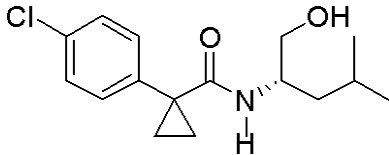
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 296.0/298.0

## 【 0 2 1 7 】

実施例 21

## 【 化 6 2 】



10

## 【 0 2 1 8 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブチル]-シクロプロパンカルボキサミド

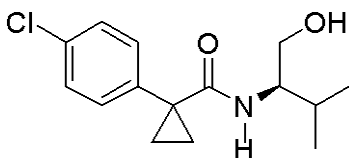
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 296.0/298.0

## 【 0 2 1 9 】

実施例 22

## 【 化 6 3 】



20

## 【 0 2 2 0 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル]-シクロプロパンカルボキサミド

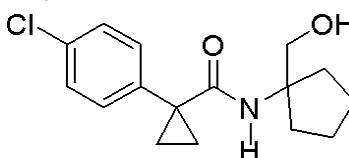
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 282.0/284.0

## 【 0 2 2 1 】

実施例 23

## 【 化 6 4 】



30

## 【 0 2 2 2 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]シクロプロパンカルボキサミド

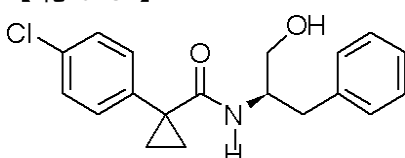
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 294.0/296.0

## 【 0 2 2 3 】

実施例 24

## 【 化 6 5 】



40

## 【 0 2 2 4 】

N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボ

50

キサミド

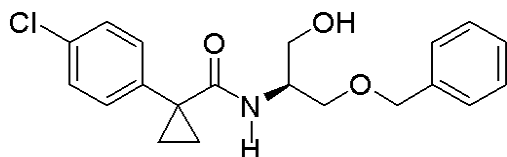
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 330.0/332.0$

【0225】

実施例 25

【化66】



10

【0226】

N-[(1S)-2-(ベンジルオキシ)-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

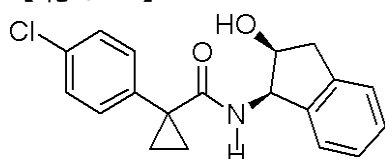
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 360.0/362.0$

【0227】

実施例 26

【化67】



20

【0228】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド

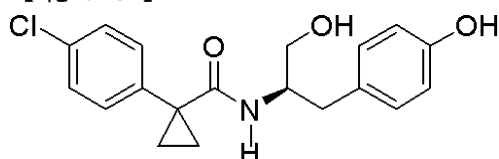
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 328.0/330.0$

【0229】

実施例 27

【化68】



30

【0230】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)エチル]シクロプロパンカルボキサミド

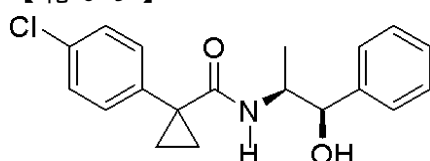
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 346.1/348.0$

【0231】

実施例 28

【化69】



40

【0232】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

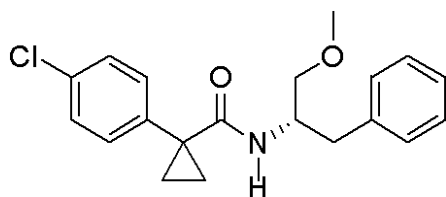
50

LCMS:  $(M+H)^+ = 330.0/332.0$ ;  $(M - H_2O + H)^+ = 312.0/314.0$

【 0 2 3 3 】

実施例 29

【 化 7 0 】



【 0 2 3 4 】

N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

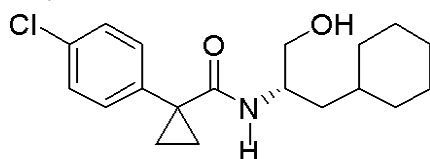
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 344.0/346.0$

【 0 2 3 5 】

実施例 30

【 化 7 1 】



【 0 2 3 6 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-2-シクロヘキシル-1-(ヒドロキシメチル)エチル]シクロプロパンカルボキサミド

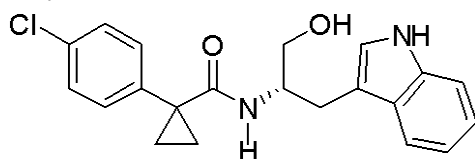
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 336.0/338.1$

【 0 2 3 7 】

実施例 31

【 化 7 2 】



【 0 2 3 8 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]-シクロプロパンカルボキサミド

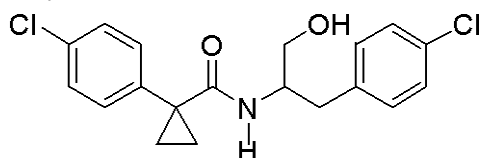
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 369.0/371.0$

【 0 2 3 9 】

実施例 32

【 化 7 3 】



【 0 2 4 0 】

N-[1-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシエチル]-1-(4-クロロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

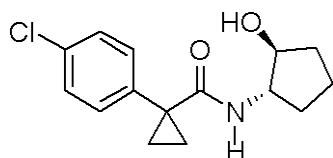
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 364.0/366.0$

【 0 2 4 1 】

実施例 33

【 化 7 4 】



【 0 2 4 2 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル]シクロプロパンカルボキサミド

10

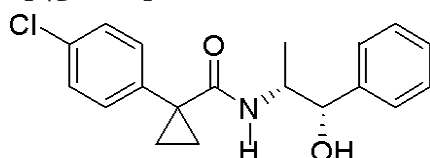
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 280.0/282.0$

【 0 2 4 3 】

実施例 34

【 化 7 5 】



【 0 2 4 4 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-シクロプロパンカルボキサミド

20

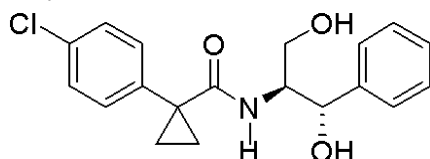
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 330.0/332.0$ ;  $(M - H_2O + H)^+ = 312.0/314.0$

【 0 2 4 5 】

実施例 35

【 化 7 6 】



【 0 2 4 6 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

30

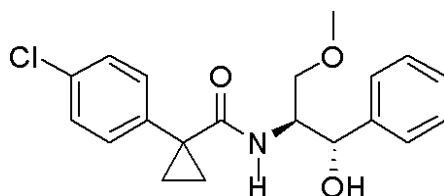
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 346.0/348.0$

【 0 2 4 7 】

実施例 36

【 化 7 7 】



【 0 2 4 8 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-1-(メトキシメチル)-2-フェニルエチル]-シクロプロパンカルボキサミド

40

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 360.0/362.0$

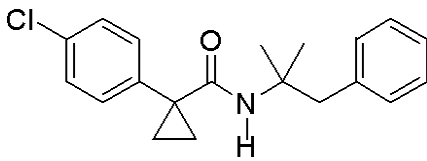
【 0 2 4 9 】

50



## 実施例 37

【化 7 8】



【0 2 5 0】

1-(4-クロロフェニル)-N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

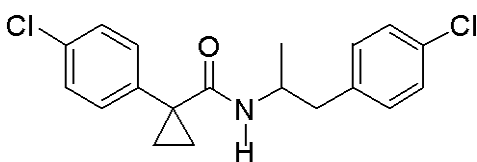
10

LCMS:  $(M+H)^+ = 328.0/330.0$

【0 2 5 1】

## 実施例 38

【化 7 9】



【0 2 5 2】

1-(4-クロロフェニル)-N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

20

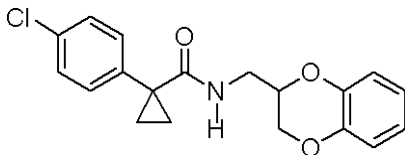
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 347.9/350.0$

【0 2 5 3】

## 実施例 39

【化 8 0】



【0 2 5 4】

1-(4-クロロフェニル)-N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-2-イルメチル)シクロプロパンカルボキサミド

30

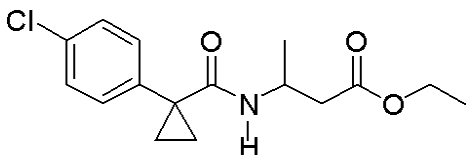
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 344.0/346.0$

【0 2 5 5】

## 実施例 40

【化 8 1】



【0 2 5 6】

エチル 3-([1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル)アミノ)ブタノエート

40

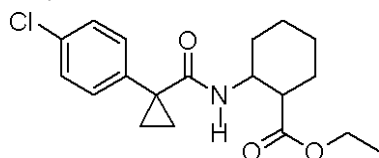
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 310.0/312.0$

【0 2 5 7】

## 実施例 41

## 【化 8 2】



## 【 0 2 5 8】

エチル (シス)2-({[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル}アミノ)シクロヘキサンカルボキシレート

この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

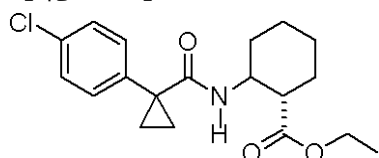
LCMS:  $(M+H)^+ = 350.0/352.0$

10

## 【 0 2 5 9】

実施例 42

## 【化 8 3】



## 【 0 2 6 0】

エチル (トランス)-2-({[1-(4-クロロフェニル)-シクロプロピル]カルボニル}アミノ)-シクロヘキサンカルボキシレート

20

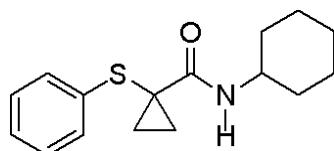
この化合物は実施例1と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 350.0/352.0$

## 【 0 2 6 1】

実施例 43

## 【化 8 4】



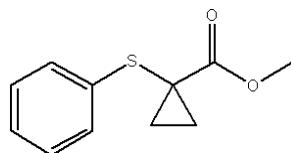
## 【 0 2 6 2】

N-シクロヘキシル-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

30

工程 1. メチル 1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキシレート

## 【化 8 5】



## 【 0 2 6 3】

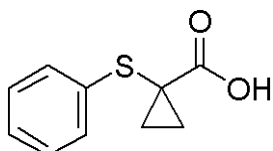
水素化ナトリウム (鉱油中60%、1.11 g、27.8 mmol) をエーテル (30 mL) に懸濁し、0 に冷却した。1,2-ジブromoエタン (2.56 mL、29.67 mmol)、メチル(フェニルチオ)アセテート、エーテル (30 mL) およびDMSO (10 mL) の前混合溶液を0 でカニューレを介して激しく撹拌しながら滴下した。反応混合物を室温で36時間撹拌した後、水およびEtOAcの添加によりクエンチした。数分間撹拌して、すべての固体を溶解した後、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過および濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン:エーテル、6:1~5:1~4:1) により精製して所望の生成物を得、これを次の工程にさらに精製せずに用いた。

40

## 【 0 2 6 4】

工程 2. 1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボン酸

## 【化 8 6】



## 【 0 2 6 5】

メチル 1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキシレート (1.04 g、4.99 mmol) を THF (18 mL) および MeOH (6 mL) に溶解し、この溶液に水酸化リチウム水和物の水溶液 (6 mL の水中、1.05 g、25.0 mmol) を添加した。室温で16時間撹拌した後、揮発性物質を除き、残りの水溶液を1 N HCl 溶液により pH 2 まで酸性にした。EtOAc による抽出の後、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過および濃縮し、所望のカルボン酸を白色固体として得た (0.931 g、96.0 % 収率)。

10

## 【 0 2 6 6】

工程 3. N-シクロヘキシル-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボン酸を実施例 1 の合成について記載したものと類似の手順を用いて最終化合物に変換した。

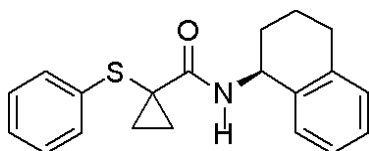
LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 276.0$

## 【 0 2 6 7】

実施例 44

## 【化 8 7】

20



## 【 0 2 6 8】

1-(フェニルチオ)-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例 43 と類似の手順を用いて調製した。

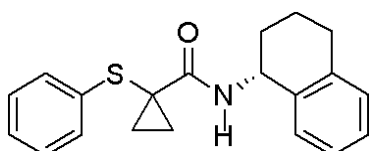
LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 324.0$

## 【 0 2 6 9】

30

実施例 45

## 【化 8 8】



## 【 0 2 7 0】

1-(フェニルチオ)-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例 43 と類似の手順を用いて調製した。

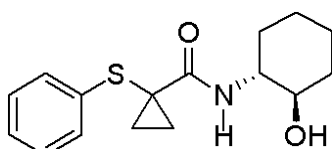
40

LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 324.0$

## 【 0 2 7 1】

実施例 46

## 【化 8 9】



## 【 0 2 7 2】

N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

50

ミド

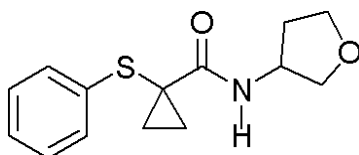
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 292.0$ 

【0273】

実施例 47

【化90】



10

【0274】

1-(フェニルチオ)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)シクロプロパンカルボキサミド

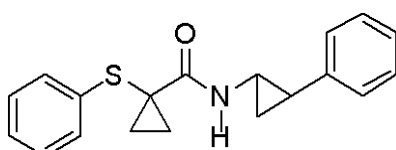
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 264.0$ 

【0275】

実施例 48

【化91】



20

【0276】

N-(2-フェニルシクロプロピル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

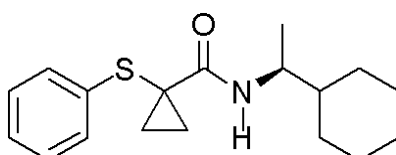
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 310.0$ 

【0277】

実施例 49

【化92】



30

【0278】

N-[(1S)-1-シクロヘキシルエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

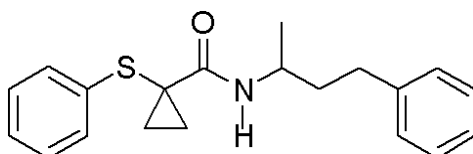
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 304.1$ 

【0279】

実施例 50

【化93】



40

【0280】

N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

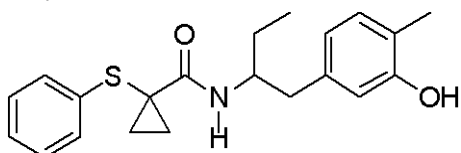
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 326.0$ 

【0281】

実施例 51

## 【化 9 4】



【 0 2 8 2 】

N-[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル)プロピル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

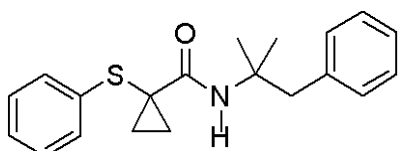
LCMS:  $(M+H)^+ = 356.0$

10

【 0 2 8 3 】

実施例 52

## 【化 9 5】



【 0 2 8 4 】

N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

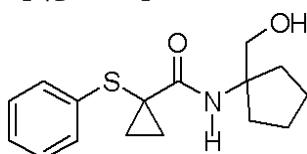
20

LCMS:  $(M+H)^+ = 326.0$

【 0 2 8 5 】

実施例 53

## 【化 9 6】



【 0 2 8 6 】

N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

30

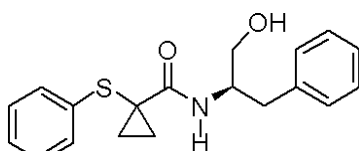
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 292.0$

【 0 2 8 7 】

実施例 54

## 【化 9 7】



【 0 2 8 8 】

N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

40

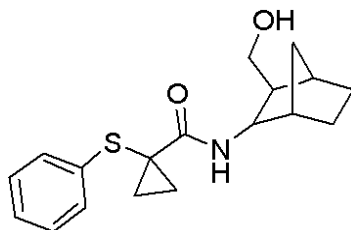
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 328.0$

【 0 2 8 9 】

実施例 55

【化 9 8】



【0 2 9 0】

N-[3-(ヒドロキシメチル)ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

10

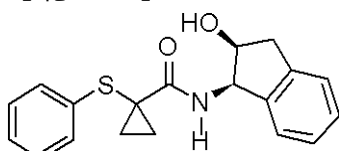
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 318.0$

【0 2 9 1】

実施例 56

【化 9 9】



【0 2 9 2】

N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1-(フェニルチオ)-シクロプロパンカルボキサミド

20

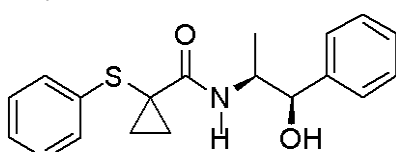
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 326.0$

【0 2 9 3】

実施例 57

【化 1 0 0】



【0 2 9 4】

N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

30

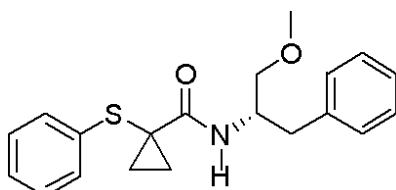
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 328.0$ ;  $(M - H_2O + H)^+ = 310.0$

【0 2 9 5】

実施例 58

【化 1 0 1】



【0 2 9 6】

N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

40

この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

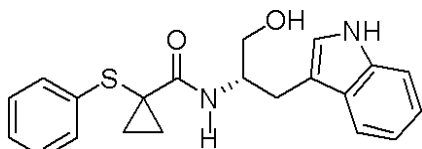
LCMS:  $(M+H)^+ = 342.1$

【0 2 9 7】

50

## 実施例 59

【化 1 0 2】



【0 2 9 8】

N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-((1H-インドール-3-イルメチル)エチル)-1-(フェニルチオ)-シクロプロパンカルボキサミド

この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

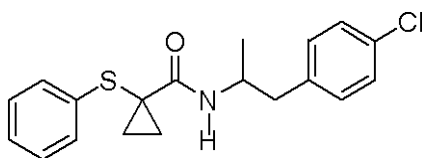
10

LCMS:  $(M+H)^+ = 367.0$

【0 2 9 9】

## 実施例 60

【化 1 0 3】



【0 3 0 0】

N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

20

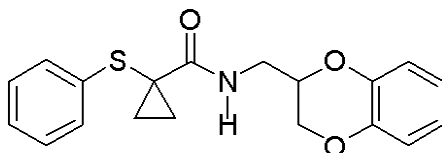
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 346.0/348.0$

【0 3 0 1】

## 実施例 61

【化 1 0 4】



【0 3 0 2】

N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-2-イルメチル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

30

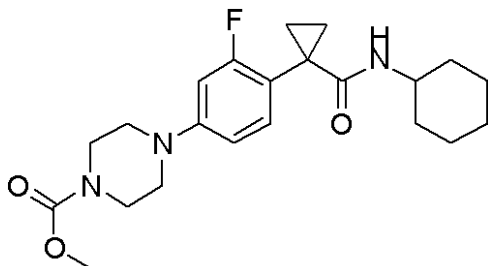
この化合物は実施例43と類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 342.0$

【0 3 0 3】

## 実施例 62

【化 1 0 5】



【0 3 0 4】

メチル 4-(4-{1-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

40

工程 1. 1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸

水酸化ナトリウム、50% 水溶液 (5.71 mL、0.149 mol)を(4-ブromo-2-フルオロフェニル

50

ル)アセトニトリル (3.16 g、0.0145 mol)、ベンジルトリエチルアンモニウム クロリド (0.26 g、0.0011 mol)、および1-ブロモ-2-クロロ-エタン (2.51 mL、0.0302 mol)の混合物に、50 で10 時間添加した。混合物を氷水 (50 mL)に注ぎ、エチル エーテル (2x50 mL)で抽出した。合した有機相を塩水 (30 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下でろ過および濃縮し、2.88 gの 褐色固体を得た。<sup>1</sup>H NMRにより、所望のニトリル 中間体が単離されたことが確認された。その結果得られた残渣に、50% NaOH 水溶液 (3.8 mL)およびエチレングリコール (20 mL) を添加し、溶液を100 に加熱し、一晚撹拌した。反応混合物を50 mLの水に注ぎ、エーテル (2x50 mL)で洗浄した。水層を氷浴で冷却し、次いで6 N HClをゆっくり添加してpH = 2まで酸性化した。生成物をEtOAc (2x100 mL)で抽出し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、1.634 g(70%)の所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR により所望の生成物の単離が確認された。

10

## 【 0 3 0 5 】

工程 2. 1-{4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロフェニル}シクロプロパン カルボン酸

1-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (5.0 g、0.019 mol)、tert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (4.3 g、0.023 mol)、ナトリウム tert-ブトキシド (4.4 g、0.046 mol)、パラジウム アセテート (100 mg、0.0006 mol)および2-(ジ-t-ブチルホスフィノ)ピフェニル (200 mg、0.0006 mol) の混合物を除き、次いで、窒素を充填した。混合物に、1,4-ジオキサン (60 mL、0.8 mol) を添加し、その結果得られた混合物を一晚還流した。反応混合物を冷飽和NH<sub>4</sub>Clに注ぎ、次いで、酢酸エチルで抽出し、合した抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。生成物を塩化メチレン中の6%メタノールを用いてCombiFlashにより精製した。

20

LCMS: (M-t-Bu+H) = 309.1

## 【 0 3 0 6 】

工程 3. tert-ブチル 4-(4-{1-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

標題化合物を実施例 1、工程 2の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

## 【 0 3 0 7 】

工程 4. N-シクロヘキシル-1-(2-フルオロ-4-ピペラジン-1-イルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド ヒドロクロリド

30

tert-ブチル 4-(4-{1-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)-ピペラジン-1-カルボキシレート を1,4-ジオキサン中の4.0 M HClに溶解し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。揮発性物質を除き、残渣を次の工程にさらに精製せずに用いた。

## 【 0 3 0 8 】

工程 5. メチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル }シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

メチル クロロホルメート (5.4 μL、0.000069 mol) をジクロロメタン (0.5 mL)中のN-シクロヘキシル-1-(2-フルオロ-4-ピペラジン-1-イルフェニル)シクロプロパンカルボキサミド ヒドロクロリド (20 mg、0.00006 mol)およびトリエチルアミン (25 μL、0.00018 mol) の混合物に添加し、その結果得られた溶液を室温で1時間撹拌した。粗生成物を分取-HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。

40

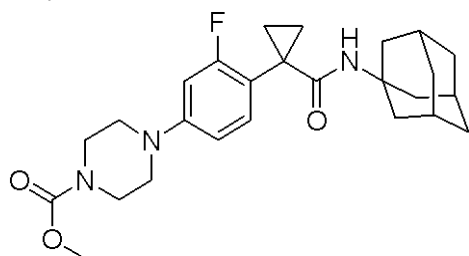
LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 404.2

## 【 0 3 0 9 】

実施例 63



## 【化 1 0 6】



## 【 0 3 1 0】

メチル 4-(4-{1-[(1-アダマンチルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

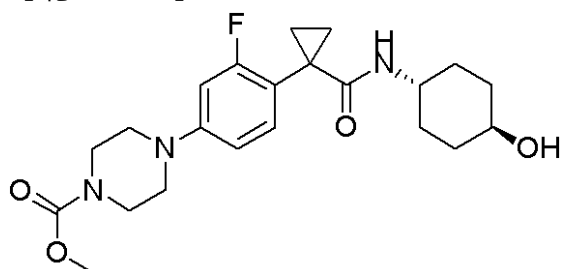
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 456.2$

## 【 0 3 1 1】

実施例 64

## 【化 1 0 7】



20

## 【 0 3 1 2】

メチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

の化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

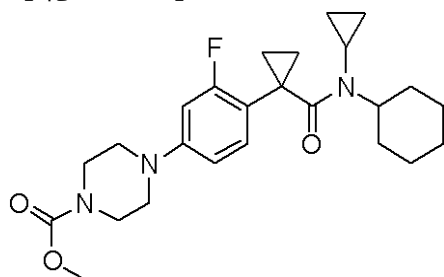
LCMS:  $(M+H)^+ = 420.2$

## 【 0 3 1 3】

実施例 65

30

## 【化 1 0 8】



## 【 0 3 1 4】

メチル 4-[4-(1-{[シクロヘキシル(シクロプロピル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)-3-フルオロフェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

40

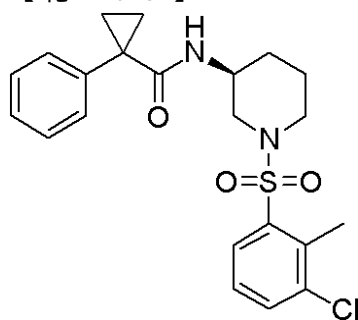
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 444.2$

## 【 0 3 1 5】

実施例 66

## 【化 1 0 9】



## 【 0 3 1 6】

N-{1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル}-1-フェニルシクロプロパン カルボキサミド

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

5mLの アセトニトリル中の3-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニル クロリド (0.75 g、0.0033 mol) の溶液を5 mLの アセトニトリル中のtert-ブチル (3S)-ピペリジン-3-イルカルバメート (0.67 g、0.0033 mol) の溶液に 0 で添加した。室温で1.5時間撹拌した後、反応混合物をろ過および濃縮して粗生成物を得、これを次の工程にさらに精製せずに用いた。

## 【 0 3 1 7】

工程 2. (3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-アミン ヒドロクロリド

1,4-ジオキサン (4mL)中の4.0 MのHClをtert-ブチル {(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル}カルバメート (3.3 mmol、0.0033 mol)に添加した。室温で1時間撹拌した後、反応混合物を濃縮して所望の生成物を得、これを次の工程にさらに精製せずに用いた。

## 【 0 3 1 8】

工程 3.

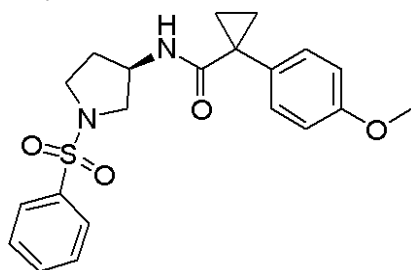
標題化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 433.1$

## 【 0 3 1 9】

実施例 67

## 【化 1 1 0】



## 【 0 3 2 0】

1-(4-メトキシフェニル)-N-[(3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパン カルボキサミド

工程 1. (3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-アミン ヒドロクロリド

ベンゼンスルホニル クロリド (91.0 mg、0.000515 mol) をアセトニトリル中(3.0 mL、0.057 mol)のtert-ブチル (3R)-ピロリジン-3-イルカルバメート (95.0 mg、0.000510 mol)および炭酸カリウム (150 mg、0.0011 mol) の混合物に室温で添加した。1時間撹拌した後、反応混合物をろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を1,4-ジオキサン (2.0 mL)中の4.0 MのHClで室温で1時間処理した。溶媒を減圧下で蒸発させ、所望の生成物を得、これを次の工程にさらに精製せずに用いた。

【 0 3 2 1 】

工程 2.

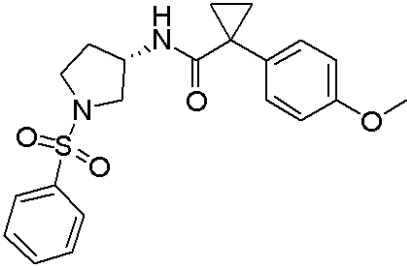
標題化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 401.1$ 

【 0 3 2 2 】

実施例 68

【 化 1 1 1 】



10

【 0 3 2 3 】

1-(4-メトキシフェニル)-N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパン カルボキサミド

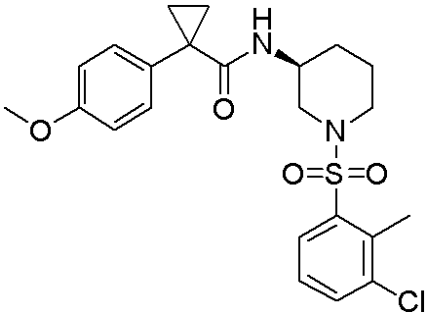
この化合物を実施例 67の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 401.1$ 

【 0 3 2 4 】

実施例 69

【 化 1 1 2 】



30

【 0 3 2 5 】

N-[(3S)-1-[(3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル]ピペリジン-3-イル]-1-(4-メトキシフェニル)シクロプロパンカルボキサミド

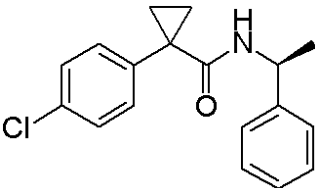
この化合物を実施例 66の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 463.1$ 

【 0 3 2 6 】

実施例 70

【 化 1 1 3 】



40

【 0 3 2 7 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

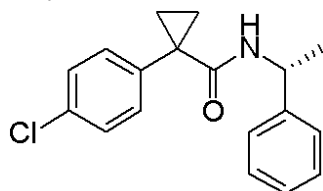
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 300.1$ 

【 0 3 2 8 】

実施例 71

## 【化 1 1 4】



## 【 0 3 2 9】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-1-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

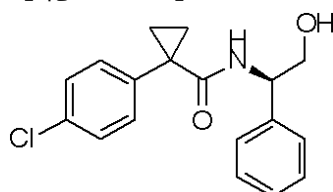
LCMS:  $(M+H)^+ = 300.1$

10

## 【 0 3 3 0】

実施例 72

## 【化 1 1 5】



## 【 0 3 3 1】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

20

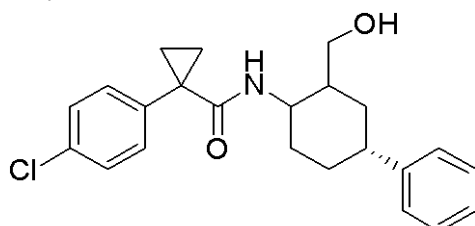
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 316.3$

## 【 0 3 3 2】

実施例 73

## 【化 1 1 6】



30

## 【 0 3 3 3】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(4S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-フェニルシクロヘキシル]シクロプロパン カルボキサミド

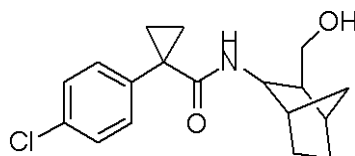
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 384.2$

## 【 0 3 3 4】

実施例 74

## 【化 1 1 7】



40

## 【 0 3 3 5】

1-(4-クロロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)ビスシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]シクロプロパン カルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

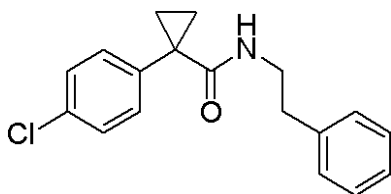
LCMS:  $(M+H)^+ = 320.2$

## 【 0 3 3 6】

50

## 実施例 75

【化 1 1 8】



【 0 3 3 7】

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-フェニルエチル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

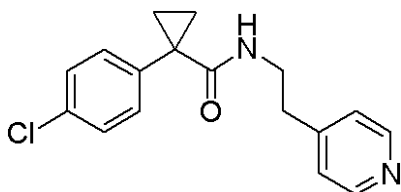
10

LCMS:  $(M+H)^+ = 300.3$ 

【 0 3 3 8】

## 実施例 76

【化 1 1 9】



【 0 3 3 9】

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

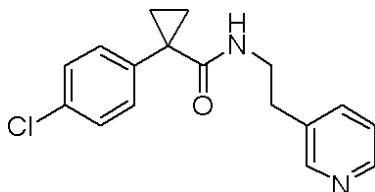
20

LCMS:  $(M+H)^+ = 301.3$ 

【 0 3 4 0】

## 実施例 77

【化 1 2 0】



【 0 3 4 1】

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-ピリジン-3-イルエチル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

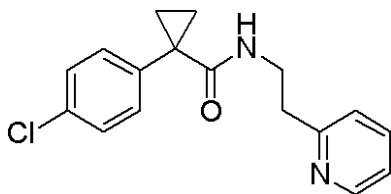
30

LCMS:  $(M+H)^+ = 301.3$ 

【 0 3 4 2】

## 実施例 78

【化 1 2 1】



【 0 3 4 3】

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-ピリジン-2-イルエチル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

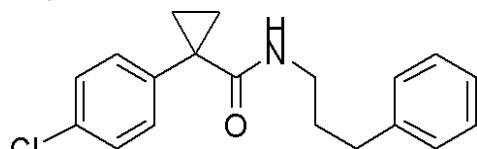
40

LCMS:  $(M+H)^+ = 301.3$ 

【 0 3 4 4】

## 実施例 79

## 【化 1 2 2】



## 【 0 3 4 5】

1-(4-クロロフェニル)-N-(3-フェニルプロピル)シクロプロパンカルボキサミド

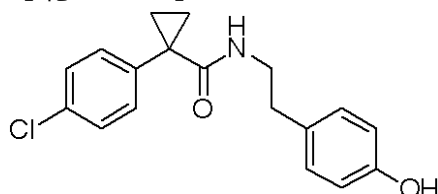
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 314.3$

## 【 0 3 4 6】

実施例 80

## 【化 1 2 3】



## 【 0 3 4 7】

1-(4-クロロフェニル)-N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]シクロプロパンカルボキサミド

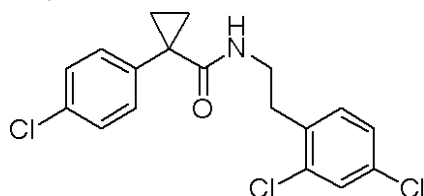
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 316.3$

## 【 0 3 4 8】

実施例 81

## 【化 1 2 4】



## 【 0 3 4 9】

1-(4-クロロフェニル)-N-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]シクロプロパンカルボキサミド

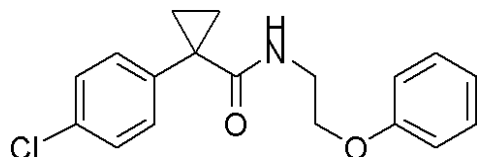
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 368.2$  &  $370.2$

## 【 0 3 5 0】

実施例 82

## 【化 1 2 5】



## 【 0 3 5 1】

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-フェノキシエチル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 316.3$

## 【 0 3 5 2】

実施例 83

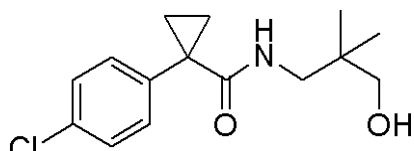
10

20

30

40

## 【化 1 2 6】



## 【 0 3 5 3】

1-(4-クロロフェニル)-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

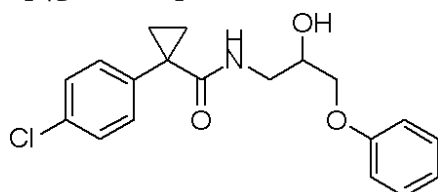
LCMS:  $(M+H)^+ = 282.3$

10

## 【 0 3 5 4】

実施例 84

## 【化 1 2 7】



## 【 0 3 5 5】

1-(4-クロロフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)シクロプロパンカルボキサミド

20

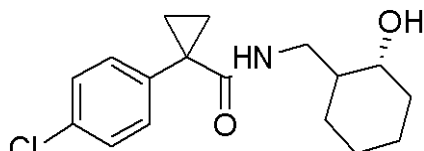
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 346.4$

## 【 0 3 5 6】

実施例 85

## 【化 1 2 8】



30

## 【 0 3 5 7】

1-(4-クロロフェニル)-N-{[(2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}シクロプロパンカルボキサミド

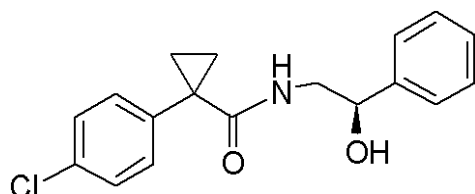
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 308.4$

## 【 0 3 5 8】

実施例 86

## 【化 1 2 9】



40

## 【 0 3 5 9】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル]シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

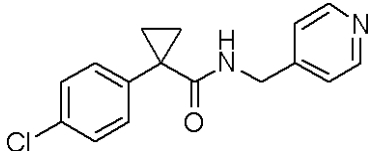
LCMS:  $(M+H)^+ = 316.4$

## 【 0 3 6 0】

実施例 87

50

## 【化 1 3 0】



【 0 3 6 1】

1-(4-クロロフェニル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)シクロプロパンカルボキサミド

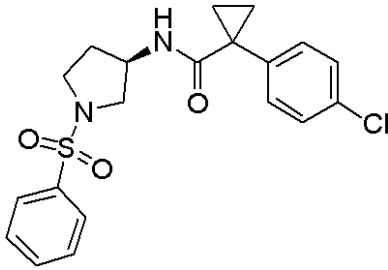
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 287.2$ 

【 0 3 6 2】

実施例 88

## 【化 1 3 1】



【 0 3 6 3】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド

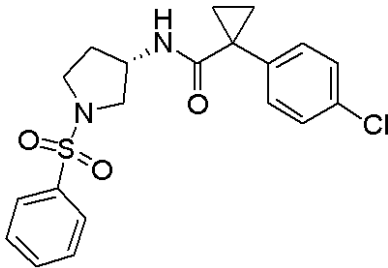
この化合物を実施例 67の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 405.4$ 

【 0 3 6 4】

実施例 89

## 【化 1 3 2】



【 0 3 6 5】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド

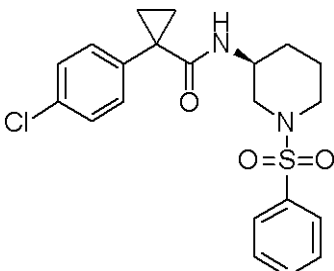
この化合物を実施例 67の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 405.4$ 

【 0 3 6 6】

実施例 90

## 【化 1 3 3】



10

20

30

40

50



【 0 3 6 7 】

1-(4-クロロフェニル)-N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド

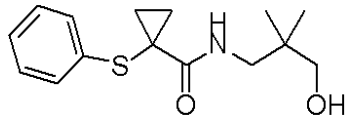
この化合物を実施例 66の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 419.4$

【 0 3 6 8 】

実施例 91

【 化 1 3 4 】



10

【 0 3 6 9 】

N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

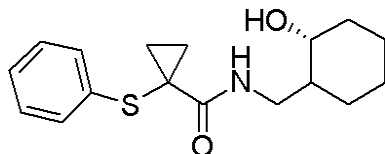
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 280.1$

【 0 3 7 0 】

実施例 92

【 化 1 3 5 】



20

【 0 3 7 1 】

N-[(2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

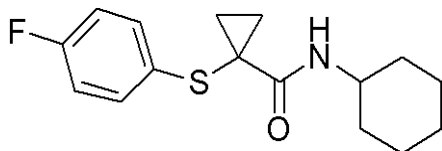
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 306.1$

【 0 3 7 2 】

実施例 93

【 化 1 3 6 】



30

【 0 3 7 3 】

N-シクロヘキシル-1-[(4-フルオロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド

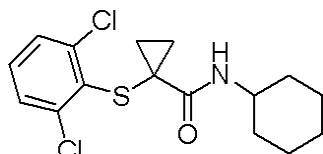
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 294.1$

【 0 3 7 4 】

実施例 94

【 化 1 3 7 】



40

【 0 3 7 5 】

N-シクロヘキシル-1-[(2,6-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

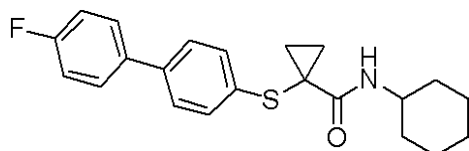
LCMS:  $(M+H)^+ = 345.1$

50

【 0 3 7 6 】

実施例 95

【 化 1 3 8 】



【 0 3 7 7 】

N-シクロヘキシル-1-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド

10

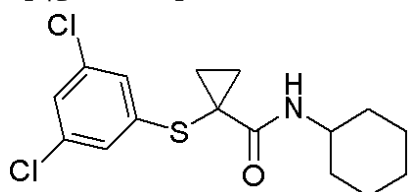
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

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

【 0 3 7 8 】

実施例 96

【 化 1 3 9 】



20

【 0 3 7 9 】

N-シクロヘキシル-1-[(3,5-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド

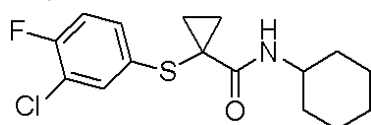
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 345.1$

【 0 3 8 0 】

実施例 97

【 化 1 4 0 】



30

【 0 3 8 1 】

1-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ]-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキサミド

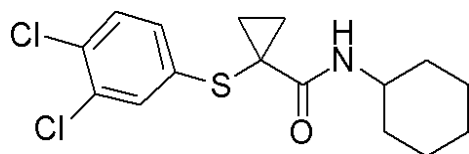
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 328.4$

【 0 3 8 2 】

実施例 98

【 化 1 4 1 】



40

【 0 3 8 3 】

N-シクロヘキシル-1-[(3,4-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド

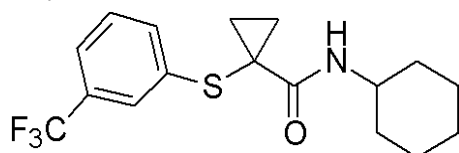
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 345.1$

【 0 3 8 4 】

実施例 99

## 【化 1 4 2】



## 【 0 3 8 5】

N-シクロヘキシル-1-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ}シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

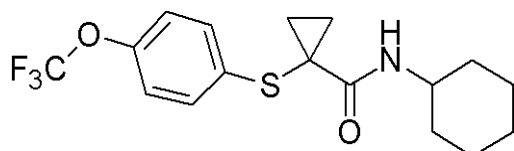
LCMS:  $(M+H)^+ = 344.1$

10

## 【 0 3 8 6】

実施例 100

## 【化 1 4 3】



## 【 0 3 8 7】

N-シクロヘキシル-1-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チオ}シクロプロパンカルボキサミド

20

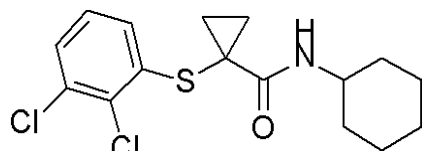
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 360.1$

## 【 0 3 8 8】

実施例 101

## 【化 1 4 4】



## 【 0 3 8 9】

N-シクロヘキシル-1-[(2,3-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド

30

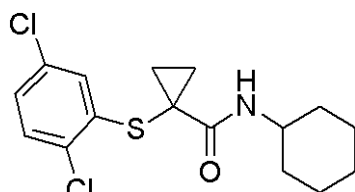
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 345.1$

## 【 0 3 9 0】

実施例 102

## 【化 1 4 5】



## 【 0 3 9 1】

N-シクロヘキシル-1-[(2,5-ジクロロフェニル)チオ]シクロプロパンカルボキサミド

40

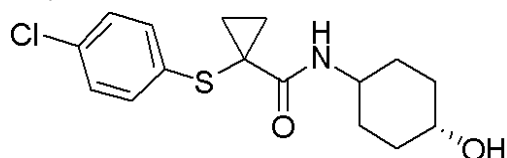
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 345.1$

## 【 0 3 9 2】

実施例 103

## 【化 1 4 6】



## 【 0 3 9 3】

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

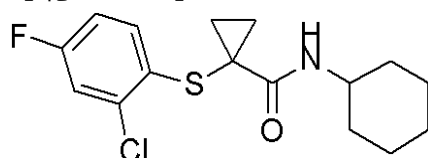
LCMS:  $(M+H)^+ = 326.4$

10

## 【 0 3 9 4】

実施例 104

## 【化 1 4 7】



## 【 0 3 9 5】

1-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)チオ]-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキサミド

20

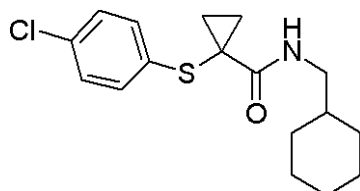
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 328.4$

## 【 0 3 9 6】

実施例 105

## 【化 1 4 8】



30

## 【 0 3 9 7】

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-(シクロヘキシルメチル)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 324.4$

## 【 0 3 9 8】

実施例 106

## 【化 1 4 9】



40

## 【 0 3 9 9】

1-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキサミド

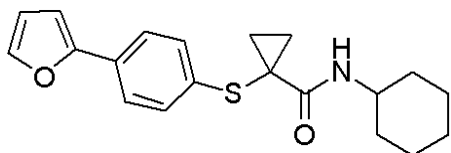
この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 310.4$

## 【 0 4 0 0】

実施例 107

## 【化 1 5 0】



## 【 0 4 0 1】

N-シクロヘキシル-1-{[4-(2-フリル)フェニル]チオ}シクロプロパンカルボキサミド

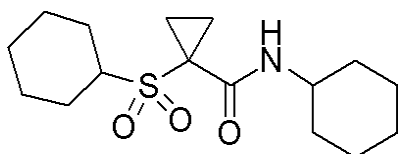
この化合物を実施例 43の合成に用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 342.2$

## 【 0 4 0 2】

実施例 108

## 【化 1 5 1】



## 【 0 4 0 3】

N-シクロヘキシル-1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

工程 1. エチル (シクロヘキシルスルホニル)アセテート

塩化メチレン中のエチル(シクロヘキシルチオ)アセテートの溶液を塩化メチレン (25 mL)中のm-クロロ過安息香酸の溶液に0 で添加した。その結果得られた溶液を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除いた。その結果得られた残渣をCHCl<sub>3</sub>に溶解し飽和 NaHCO<sub>3</sub> および 飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗残渣をヘキサン/EtOAc (3:1、2:1、1:1) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、0.53 gの 所望の生成物を無色油として得、これを <sup>1</sup>H NMRにより所望の生成物であると同定した。

## 【 0 4 0 4】

工程 2. N-シクロヘキシル-1-(シクロヘキシルスルホニル)シクロプロパンカルボキサミド

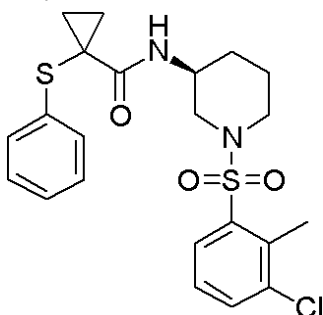
標題化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 314.2$

## 【 0 4 0 5】

実施例 109

## 【化 1 5 2】



## 【 0 4 0 6】

N-((3S)-1-((3-クロロ-2-メチルフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 66、工程1 & 2および実施例 43、工程1-3の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 465.1$

## 【 0 4 0 7】

実施例 110

10

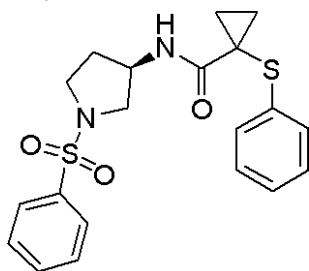
20

30

40

50

## 【化 1 5 3】



## 【 0 4 0 8】

N-[(3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

10

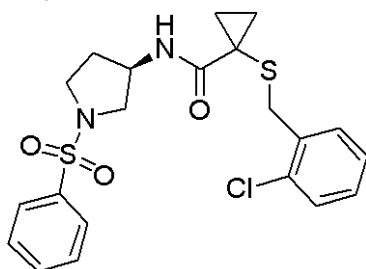
この化合物を実施例 67、工程1および実施例 43、工程1-3の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 403.2$

## 【 0 4 0 9】

実施例 111

## 【化 1 5 4】



20

## 【 0 4 1 0】

1-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(3R)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 67、工程1および実施例 43、工程 1-3の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

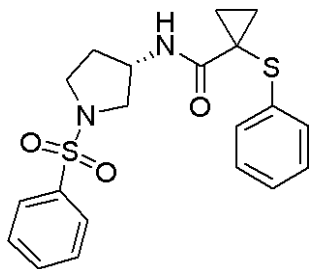
LCMS:  $(M+H)^+ = 452.0$

30

## 【 0 4 1 1】

実施例 112

## 【化 1 5 5】



40

## 【 0 4 1 2】

N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]-1-(フェニルチオ)シクロプロパンカルボキサミド

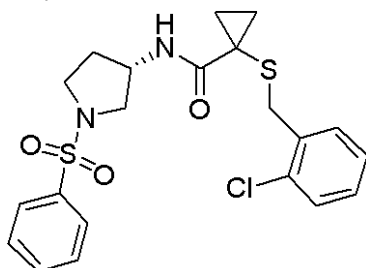
この化合物を実施例 67、工程1および実施例 43、工程1-3の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 403.2$

## 【 0 4 1 3】

実施例 113

## 【化 1 5 6】



## 【 0 4 1 4】

1-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(3S)-1-(フェニルスルホニル)ピロリジン-3-イル]シクロプロパン カルボキサミド

10

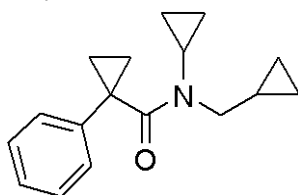
この化合物を実施例 67、工程1および実施例 43、工程1-3の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 452.0$

## 【 0 4 1 5】

実施例 114

## 【化 1 5 7】



20

## 【 0 4 1 6】

N-シクロプロピル-N-(シクロプロピルメチル)-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド

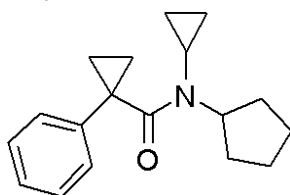
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 256.1$

## 【 0 4 1 7】

実施例 115

## 【化 1 5 8】



30

## 【 0 4 1 8】

N-シクロペンチル-N-シクロプロピル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド

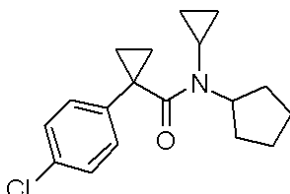
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 270.1$

## 【 0 4 1 9】

実施例 116

## 【化 1 5 9】



40

## 【 0 4 2 0】

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロペンチル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

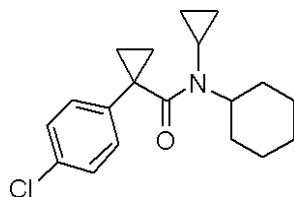
50

LCMS:  $(M+H)^+ = 304.3$

【 0 4 2 1 】

実施例 117

【 化 1 6 0 】



【 0 4 2 2 】

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド

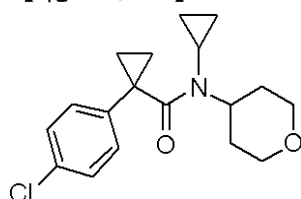
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 318.3$

【 0 4 2 3 】

実施例 118

【 化 1 6 1 】



【 0 4 2 4 】

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

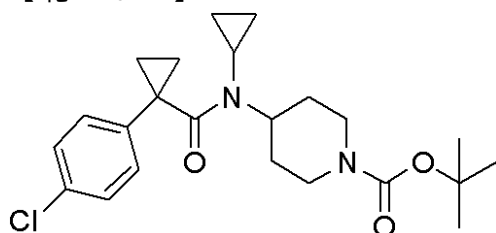
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 320.4$

【 0 4 2 5 】

実施例 119

【 化 1 6 2 】



【 0 4 2 6 】

tert-ブチル 4-[[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル](シクロプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

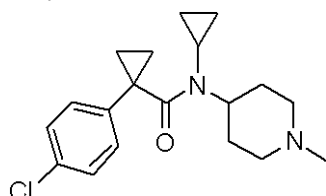
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 419.5$

【 0 4 2 7 】

実施例 120

【 化 1 6 3 】



【 0 4 2 8 】

10

20

30

40

50



1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)シクロプロパンカルボキサミド

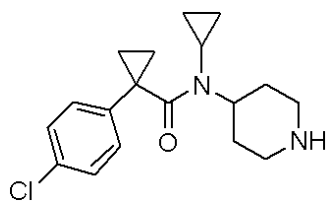
この化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 333.4$

【0429】

実施例 121

【化164】



10

【0430】

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド トリフルオロアセテート

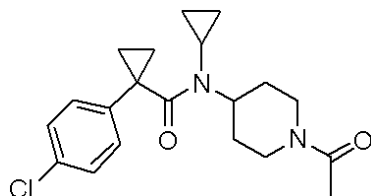
tert-ブチル 4-[[[1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル]カルボニル}(シクロプロピル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート(実施例 119にしたがって調製)、TFAで室温で2時間処理した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その結果得られた残渣を分取-HPLCにより精製し、LCMSにより所望の生成物を得、これは以下によって確認した： $^1\text{H}$  NMR およびLCMS:  $M+H = 319$ 。

20

【0431】

実施例 122

【化165】



【0432】

N-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド

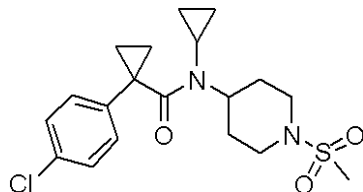
30

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-ピペリジン-4-イルシクロプロパンカルボキサミド トリフルオロアセテート(実施例 123にしたがって調製)を塩化メチレンに溶解し、これにDIEAおよびアセチルクロリドを添加した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  に注ぎ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣を分取-HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。構造を以下により確認した： $^1\text{H}$  NMRおよびLCMS ( $M+H$ ) = 361。

【0433】

実施例 123

【化166】



【0434】

1-(4-クロロフェニル)-N-シクロプロピル-N-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 122の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 397$

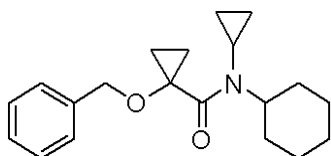
40

50

【 0 4 3 5 】

実施例 124

【 化 1 6 7 】



【 0 4 3 6 】

1-(ベンジルオキシ)-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド  
工程 1. メチル 1-(ベンジルオキシ)シクロプロパンカルボキシラート

10

0 にて、メチル 1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキシラートをNaHおよびDMFの懸濁液に添加した。10分間撹拌した後、ベンジルブロミドを添加し、反応混合物を一晩撹拌しながら徐々に室温へと昇温させた。反応混合物を氷水に注ぎ、エーテル (3 x 100 mL) で抽出した。合した有機層を塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をヘキサン/エーテル (3:1、2:1、1:1、1:2) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、600 mgの黄色油を得た。<sup>1</sup>H NMR により単離した生成物の構造を確認した。

【 0 4 3 7 】

工程 2. 1-(ベンジルオキシ)シクロプロパンカルボン酸

20

メチル 1-(ベンジルオキシ)シクロプロパンカルボキシラートをTHF/MeOHに溶解し、水酸化リチウム-水和物水溶液で処理した。3時間撹拌した後、揮発性物質を減圧下で除き、残りの水溶液を1 N HClによりpH 2まで酸性化した。EtOAc を添加し、層を分離した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過および濃縮し、所望のカルボン酸を淡黄色油として得た。<sup>1</sup>H NMR により単離した生成物を確認した。

【 0 4 3 8 】

工程 3.

標題化合物を実施例 1の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

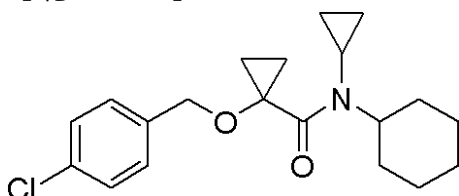
LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 314.1

【 0 4 3 9 】

実施例 125

30

【 化 1 6 8 】



【 0 4 4 0 】

1-[(4-クロロベンジル)オキシ]-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド

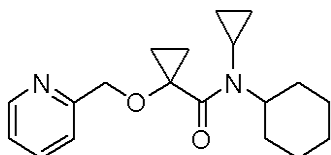
40

この化合物を実施例 124の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製し、ただし、工程を逆にし、アミドカップリングをアルコールのアルキル化の前に行った。生成物の構造を以下により確認した: <sup>1</sup>H NMR およびLCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 348.4。

【 0 4 4 1 】

実施例 126

【 化 1 6 9 】



【 0 4 4 2 】

50

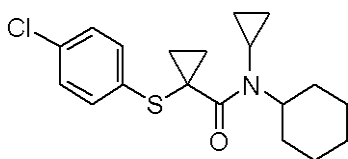
N-シクロヘキシル-N-シクロプロピル-1-(ピリジン-2-イルメトキシ)シクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 125の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。生成物の構造を以下により確認した： $^1\text{H}$  NMRおよびLCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 315.1$ 。

【0443】

実施例 127

【化170】



10

【0444】

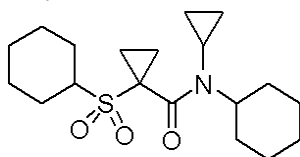
1-[(4-クロロフェニル)チオ]-N-シクロヘキシル-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 43の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。生成物の構造を以下により確認した： $^1\text{H}$  NMRおよび LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 350.3$ 。

【0445】

実施例 128

【化171】



20

【0446】

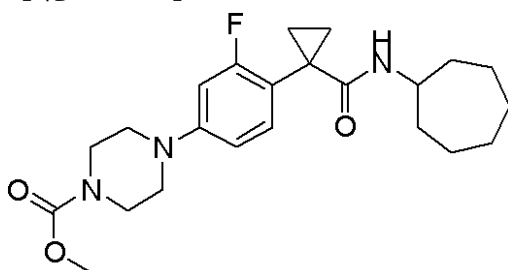
N-シクロヘキシル-1-(シクロヘキシルスルホニル)-N-シクロプロピルシクロプロパンカルボキサミド

この化合物を実施例 108の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。生成物の構造を以下により確認した： $^1\text{H}$ NMRおよびLCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 354.1$ 。

【0447】

実施例 129

【化172】



30

【0448】

メチル 4-(4-{1-[(シクロヘプチルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

40

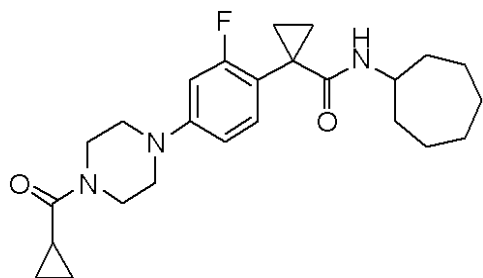
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 418.3$

【0449】

実施例 130

## 【化 1 7 3】



## 【 0 4 5 0】

N-シクロヘプチル-1-{4-[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロフェニル} シクロプロパンカルボキサミド

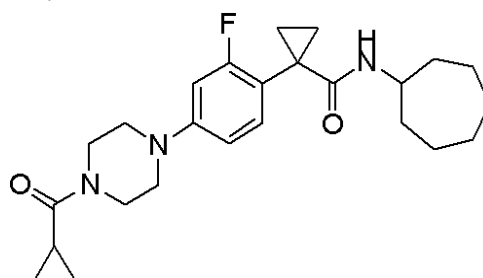
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 428.3$ 、 $(M+Na)^+ = 450.3$

## 【 0 4 5 1】

実施例 131

## 【化 1 7 4】



## 【 0 4 5 2】

N-シクロヘプチル-1-[2-フルオロ-4-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)フェニル]シクロプロパン カルボキサミド

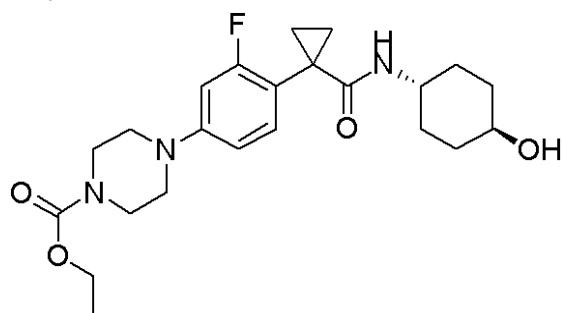
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 430.3$ 、 $(M+Na)^+ = 452.2$

## 【 0 4 5 3】

実施例 132

## 【化 1 7 5】



## 【 0 4 5 4】

エチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル) フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート

この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 434.3$ 、 $(M+Na)^+ = 456.2$

## 【 0 4 5 5】

実施例 133

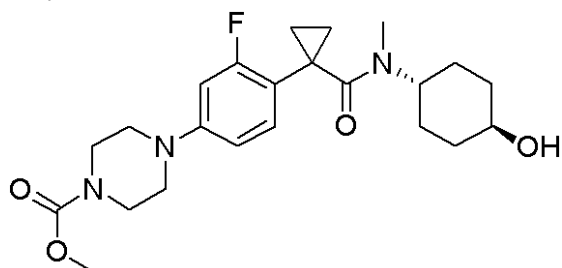
10

20

30

40

## 【化 1 7 6】



## 【 0 4 5 6】

メチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート 10

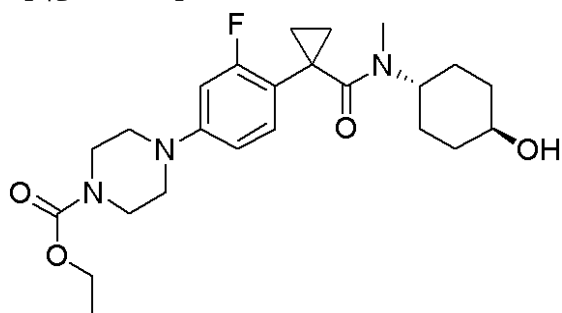
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 434.3$ 、 $(M+Na)^+ = 456.2$

## 【 0 4 5 7】

実施例 134

## 【化 1 7 7】



20

## 【 0 4 5 8】

エチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート

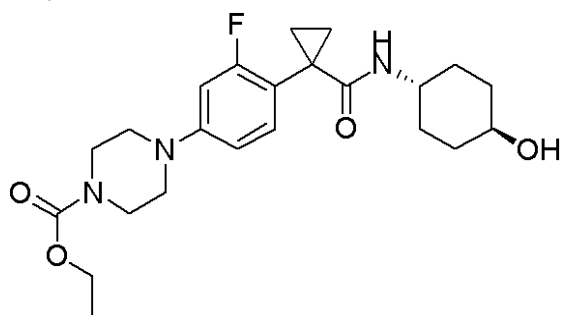
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 448.3$ 、 $(M+Na)^+ = 470.2$

## 【 0 4 5 9】

実施例 135

## 【化 1 7 8】



40

## 【 0 4 6 0】

エチル 4-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシラート

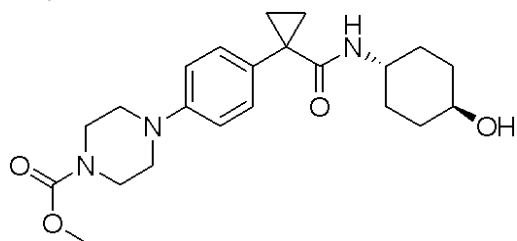
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 434.3$ 、 $(M+Na)^+ = 456.3$

## 【 0 4 6 1】

実施例 136

## 【化 1 7 9】



## 【 0 4 6 2】

メチル 4-[4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート 10

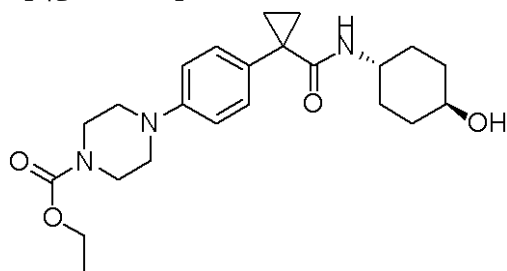
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 402.3$ 、 $(M+Na)^+ = 424.3$

## 【 0 4 6 3】

実施例 137

## 【化 1 8 0】



20

## 【 0 4 6 4】

エチル 4-[4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

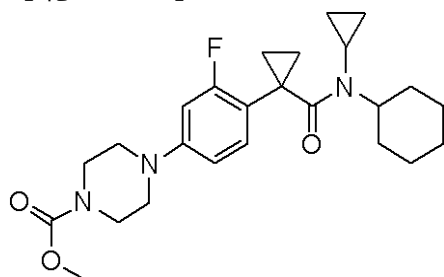
LCMS:  $(M+H)^+ = 416.3$ 、 $(M+Na)^+ = 438.3$

## 【 0 4 6 5】

実施例 138

30

## 【化 1 8 1】



## 【 0 4 6 6】

メチル 4-[4-(1-{[シクロヘキシル(シクロプロピル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)-3-フルオロフェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

40

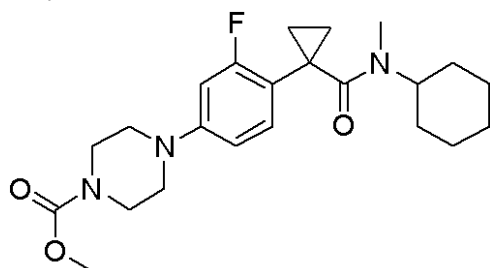
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 444.3$

## 【 0 4 6 7】

実施例 139

## 【化 1 8 2】



## 【0 4 6 8】

メチル 4-[4-(1-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)-3-フル  
オロフェニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

10

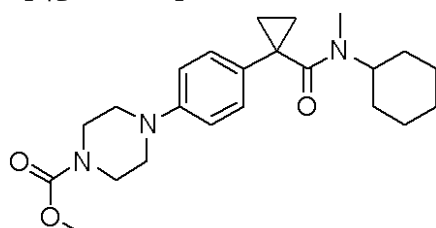
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 418.3$

## 【0 4 6 9】

実施例 140

## 【化 1 8 3】



20

## 【0 4 7 0】

メチル 4-[4-(1-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]  
]ピペラジン-1-カルボキシレート

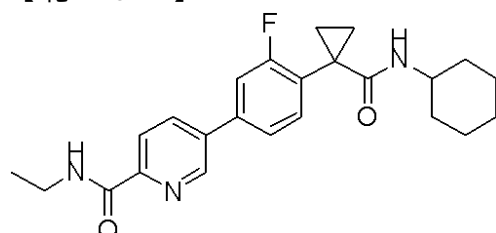
この化合物を実施例 62の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 400.3$

## 【0 4 7 1】

実施例 141

## 【化 1 8 4】



30

## 【0 4 7 2】

5-(4-{1-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)-N-  
エチルピリジン-2-カルボキサミド

40

工程 1. 1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボニル クロリド

1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸 (2.50 g、0.00965 mol、  
実施例 62、工程 1の調製において中間体として調製)に、塩化チオニル (20 mL、0.3 mol  
)を0 で添加し、その結果得られた溶液を2.5時間室温で攪拌した。完了したら、揮発性  
物質を減圧下で除き、残渣を共沸してトルエン (x3)で洗浄した。粗生成物を続く工程に  
さらに精製せずに用いた。

## 【0 4 7 3】

工程 2. 1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-N-シクロヘキシルシクロプロパンカルボキ  
キサミド

塩化メチレン (0.6 mL、0.009 mol)中の1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)シクロプロ  
パンカルボニル クロリド (55 mg、0.00020 mol)、シクロヘキサナミン (34  $\mu$ L、0.0003

50

0 mol)、およびトリエチルアミン (69  $\mu$ L、0.00050 mol) の混合物を室温で4時間撹拌した。粗反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、40 mgの 所望の生成物を得た。

LCMS:  $(M+H)^+ = 341.1$

【0474】

工程 3. N-シクロヘキシル-1-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド

1,4-ジオキサン (0.5 mL、0.006 mol) 中の1-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-N-シクロヘキシルシクロプロパン-カルボキサミド (40 mg、0.0001 mol)、4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-[2,2']ビ[[1,3,2]ジオキサボロラニル] (33 mg、0.00013 mol)、ジクロロメタンと複合体となった[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (1:1) (5 mg、0.000006 mol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (3 mg、0.000006 mol)、および酢酸カリウム (35 mg、0.00035 mol) の混合物を80 で16時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却した後、沈殿をろ別した。ろ液を減圧下で濃縮し、その結果得られた残渣を次の工程にさらに精製せずに用いた。

10

LCMS:  $(M+H)^+ = 388.1$

【0475】

工程 4. 5-(4-{1-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)-N-エチルピリジン-2-カルボキサミド

N,N-ジメチルホルムアミド (0.40 mL、0.0052 mol) 中のN-シクロヘキシル-1-[2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]シクロプロパンカルボキサミド (0.040 g、0.00010 mol)、5-ブromo-N-エチルピリジン-2-カルボキサミド (0.027 g、0.00012 mol)、ジクロロメタンと複合体化した[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]-ジクロロパラジウム(II) (1:1) (0.004 g、0.000005 mol)、および炭酸カリウム (0.041 g、0.00030 mol)の混合物を、120 に16時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却した後、粗生成物を分取-HPLCにより精製した。

20

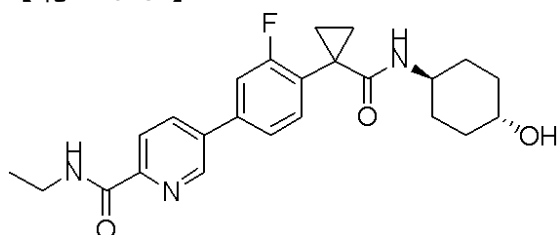
LCMS:  $(M+H)^+ = 410.2$

【0476】

実施例 142

【化185】

30



【0477】

N-エチル-5-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド

この化合物を実施例 141、工程1-4の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

40

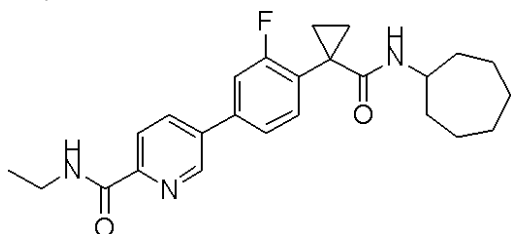
LCMS:  $(M+H)^+ = 426.3$

【0478】

実施例 143



## 【化 1 8 6】



## 【 0 4 7 9】

5-(4-{1-[(シクロヘプチルアミノ)カルボニル]シクロプロピル}-3-フルオロフェニル)-N-エチルピリジン-2-カルボキサミド

10

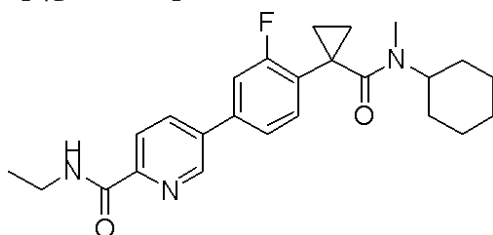
この化合物を実施例 141、工程1-4の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 424.3$ .

## 【 0 4 8 0】

実施例 144

## 【化 1 8 7】



20

## 【 0 4 8 1】

5-[4-(1-{[シクロヘキシル(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)-3-フルオロフェニル]-N-エチルピリジン-2-カルボキサミド

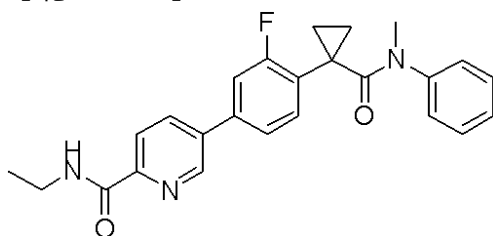
この化合物を実施例 141、工程1-4の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 424.3$

## 【 0 4 8 2】

実施例 145

## 【化 1 8 8】



30

## 【 0 4 8 3】

N-エチル-5-[3-フルオロ-4-(1-{[メチル(フェニル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]ピリジン-2-カルボキサミド

40

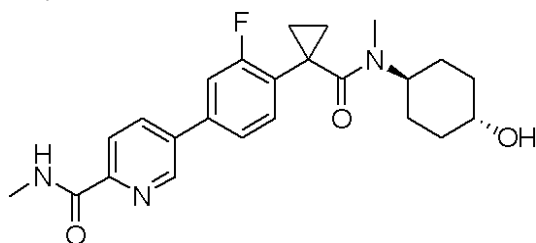
この化合物を実施例 141、工程1-4の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 418.3$

## 【 0 4 8 4】

実施例 146

## 【化 1 8 9】



## 【 0 4 8 5】

5-[3-フルオロ-4-(1-{[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(メチル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

10

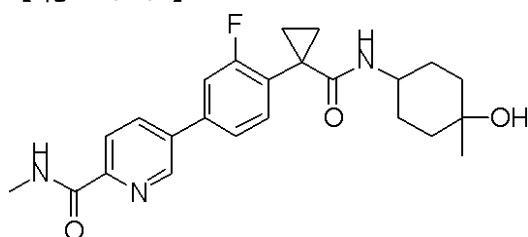
この化合物を実施例 141、工程1-4の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 426.3$

## 【 0 4 8 6】

実施例 147

## 【化 1 9 0】



20

## 【 0 4 8 7】

5-[3-フルオロ-4-(1-{[(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]カルボニル}シクロプロピル)フェニル]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

この化合物を実施例 141、工程1-4の合成について用いたものと類似の手順を用いて調製した。

LCMS:  $(M+H)^+ = 426.3$

## 【 0 4 8 8】

実施例 A

30

## 11 HSD1の酵素アッセイ

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

## 【 0 4 8 9】

被験化合物による11 HSD1の阻害をインビトロでシンチレーション近接アッセイ (SPA) により評価した。乾燥被験化合物をDMSO中に5 mMとなるように溶解した。これらをDMSOに希釈し、SPA アッセイに好適な濃度とした。0.8  $\mu L$ の化合物の2-倍段階希釈をDMSO中に384 ウェルプレート上にドットとし、3 logの化合物濃度が包含されるようにした。20  $\mu L$ の清澄化した可溶化液を各ウェルに添加した。反応をアッセイバッファー (25 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.1 M NaCl、1 mM  $MgCl_2$ ) 中に終濃度400  $\mu M$  NADPH、25 nM  $^3H$ -コルチゾンおよび0.007% Triton X-100となるように20  $\mu L$ の基質-補因子混合物を添加することにより開始した。プレートを37 で1時間インキュベートした。反応を10  $\mu M$  カルベノキソロンおよびコルチゾール-特異的モノクローナル抗体とともにブレインキュベートした40  $\mu L$ の抗-マウス被覆SPA 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

40

50

。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。

【0490】

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

【0491】

#### 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  $\mu$ LのAIM V (Gibco-BRL) 培地に $4 \times 10^5$  細胞/ウェルにて播種した。細胞を50 ng/ml 組換え ヒト IL-4 (R&D Systems)により一晩刺激した。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。

【0492】

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

【0493】

#### 実施例 C

##### MR アンタゴニズムを評価するための細胞アッセイ

MR アンタゴニズムについてのアッセイは実質的に以前の記載に従って行った(Jausons-Loffreda et al. J Biolumin and Chemilumin、1994、9: 217-221)。簡単に説明すると、HEK293/MSR 細胞(Invitrogen Corp.)を以下の3つのプラスミドで共-トランスフェクトした: 1) GAL4 DNA 結合ドメインと鉱質コルチコイド受容体リガンド結合ドメインとの融合タンパク質を発現するように設計されたプラスミド、2)ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子の5'上流に位置するGAL4 5'上流活性化配列を含むプラスミド(pFR-LUC、Stratagene、Inc.)および 3)チミジンキナーゼプロモーター (Promega)の下流にクローニングされた ウミシイタケ ルシフェラーゼ レポーター遺伝子を含むプラスミド。トランスフェクションはFuGENE6 試薬 (Roche)を用いて行った。トランスフェクションされた細胞はトランスフェクションの24時間後には、次のアッセイに用いる準備ができていた。

【0494】

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

【0495】

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

【0496】

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

10

20

30

40

## 【 国際調査報告 】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. PCT/US05/22308
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) : C07D 229/00; A61K 31/395 US CL : 540/202; 514/210.16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 540/202; 514/210.16		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	WO 03/053915 A(SCHERING-PLOUGH CORPORATION), 03 JULY 2003 (03.07.2003), pages 4-6	1-41 (in part)
<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 "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 02 December 2005 (02.12.2005)		Date of mailing of the international search report <b>17 FEB 2006</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer SHAILENDRA KUMAR Telephone No. (571) 272-1600

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application no.

PCT/US05/22368

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

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

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

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-41 (in part)

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US05/22308

**BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING**

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-41 (in part), drawn to compounds, composition and method of use, when Cy is non heterocyclic and compound is non heterocyclic.

Group II, claim(s) 1-2, 6-19, 21-29 and 32-41, drawn to compounds, composition and method of use, when compounds are heterocyclic.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: compounds of Group I are non heterocyclic as compared to heterocyclic compounds of xgroup II, thus lacking the same or corresponding technical feature.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 211/58	(2006.01)	C 0 7 D 211/58		4 C 0 6 9
C 0 7 D 307/22	(2006.01)	C 0 7 D 307/22		4 C 0 8 6
C 0 7 D 207/14	(2006.01)	C 0 7 D 207/14		4 C 2 0 4
C 0 7 D 307/33	(2006.01)	C 0 7 D 307/32	P	4 C 2 0 6
C 0 7 D 209/16	(2006.01)	C 0 7 D 209/16		4 H 0 0 6
C 0 7 D 319/20	(2006.01)	C 0 7 D 319/20		
C 0 7 D 295/20	(2006.01)	C 0 7 D 295/20	A	
C 0 7 D 211/56	(2006.01)	C 0 7 D 211/56		
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40		
C 0 7 D 307/38	(2006.01)	C 0 7 D 307/38		
C 0 7 D 309/14	(2006.01)	C 0 7 D 309/14		
C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C 0 7 D 213/30		
C 0 7 D 295/18	(2006.01)	C 0 7 D 295/18	A	
C 0 7 D 213/81	(2006.01)	C 0 7 D 213/81		
A 6 1 K 31/165	(2006.01)	A 6 1 K 31/165		
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445		
A 6 1 K 31/341	(2006.01)	A 6 1 K 31/341		
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40		
A 6 1 K 31/365	(2006.01)	A 6 1 K 31/365		
A 6 1 K 31/4045	(2006.01)	A 6 1 K 31/4045		
A 6 1 K 31/357	(2006.01)	A 6 1 K 31/357		
A 6 1 K 31/216	(2006.01)	A 6 1 K 31/216		
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495		
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409		
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406		
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402		
A 6 1 K 31/351	(2006.01)	A 6 1 K 31/351		
A 6 1 K 31/4465	(2006.01)	A 6 1 K 31/4465		
A 6 1 K 31/44	(2006.01)	A 6 1 K 31/44		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04		
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 3/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/08		
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06		
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24		
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12		
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02		

EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L,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 シュ・メイチョン

アメリカ合衆国 1 9 7 0 7 デラウェア州ホッケシン、フリッツェ・コート 8 番

(72)発明者 チュオ・ジンコン

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

(72)発明者 ヘ・チュンホン

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、オーバールック・サークル 3 4 番

(72)発明者 ブライアン・メトカーフ

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

F ターム(参考) 4C022 LA01

4C037 DA09 HA01

4C054 AA02 BB01 CC01 CC02 CC08 CC09 DD01 EE01 EE30 FF01  
FF30

4C055 AA01 BA01 BA02 BA28 BA42 BA58 BB11 CA01 CA02 CA28  
CA32 CB03 CB04 CB08 DA01 DA28

4C062 AA15

4C069 AA12 BA01 BC28

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA07 BA15 BC07 BC13 BC17 BC21  
BC50 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA16 ZA33 ZA36 ZA40  
ZA42 ZA45 ZA54 ZA70 ZA97 ZB11 ZC20 ZC33 ZC35 ZC41

4C204 BB01 CB03 DB13 EB02 FB01 GB01

4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA23 GA26 GA28 GA30 GA36 JA23  
JA24 MA01 MA04 MA13 MA14 NA14 ZA02 ZA12 ZA16 ZA33  
ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA51 ZA54 ZA81 ZA97 ZB11 ZC20  
ZC33 ZC35 ZC41

4H006 AA01 AB20 AB27 BJ10 BJ50 BM30 BM71 BM72 BN10 BN20  
BP30 BT22 BV24 BV50 BV60 TA04