

(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2008-504280
(P2008-504280A)

(43) 公表日 平成20年2月14日(2008.2.14)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)	
C07C 233/11 (2006.01)	C 07C 233/11	C S P	4 C 022
C07D 307/22 (2006.01)	C 07D 307/22		4 C 037
A61K 31/165 (2006.01)	A 61K 31/165		4 C 086
A61P 43/00 (2006.01)	A 61P 43/00	1 1 1	4 C 204
A61P 3/04 (2006.01)	A 61P 3/04		4 C 206

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-518304 (P2007-518304)	(71) 出願人	505193450 インサイト・コーポレイション INCYTE CORPORATION アメリカ合衆国19880デラウェア州ウ ィルミントン、ルート141・アンド・ヘ ンリー・クレイ・ロード、ビルディング・ イー336、イクスピリメンタル・ステー ション
(86) (22) 出願日	平成17年6月23日 (2005.6.23)	(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月22日 (2007.2.22)	(74) 代理人	100084146 弁理士 山崎 宏
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/022434	(74) 代理人	100106518 弁理士 松谷 道子
(87) 国際公開番号	W02006/002361		
(87) 国際公開日	平成18年1月5日 (2006.1.5)		
(31) 優先権主張番号	60/582,477		
(32) 優先日	平成16年6月24日 (2004.6.24)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-メチルプロパンアミドおよびその医薬としての使用

(57) 【要約】

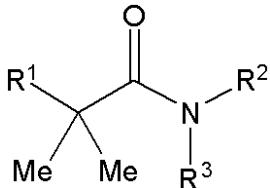
本発明は、11-ヒドロキシルステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の阻害剤、鉱質コルチコイド受容体 (MR) のアンタゴニスト、およびその医薬組成物に関する。本発明の化合物は11-ヒドロキシルステロイドデヒドロゲナーゼタイプ1の発現または活性に関連する様々な疾患および/またはアルドステロン過剰に関連する疾患の治療に有用であり得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 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:

【化 1】



I

10

[式中:

R¹は、フェニル、Cy¹-(CH₂)_m-O- または Cy¹-(CH₂)_m-S-、ここで該 フェニル は1、2、3、4または5のR^{1a}により置換されていてもよい;

R²は、-(CR⁴R⁵)_nCy²、-(CR⁴R⁵)_tCy³、またはCy⁴;

R³は、H、C₁₋₆ アルキルまたはC₃₋₆ シクロアルキル;

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ここで該 C₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルコキシ は1以上のR^{4a}により置換されていてもよい;

R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル;

R^{1a}およびR^{1b}は独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、または S(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

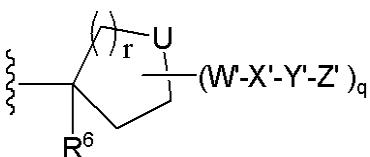
R^{1c}は、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、フェニル、ベンジル、C(O)OR^g またはOR^g;

R^{4a}は、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノ;

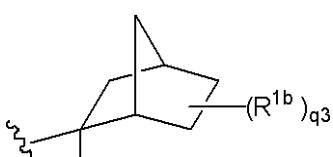
Cy¹は、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル;

Cy²は:

【化 2】



【化 3】



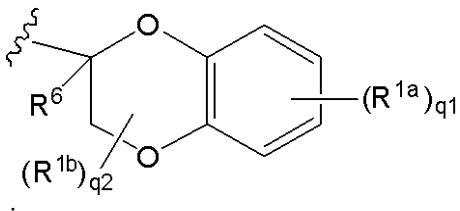
または、

20

30

40

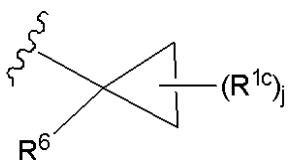
【化4】



;

Cy³は、1以上 のR^{1a}によって置換されていてもよいフェニル；
 Cy⁴は：

【化5】



；

Uは、CH₂、NHまたはO；

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X'およびX''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

Z、Z'およびZ''は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^c(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

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

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

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

10

20

30

40

50

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

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

R^aは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^bは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、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、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

20

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

R^gは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、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、またはシクロアルキルアルキル;

jは0、1、2、または3;

mは0、1、または2;

nは0、1、2、または3;

30

q1は0、1、2、3または4;

q2は0、1、2または3;

q3は1、2、3、4または5;

qは0、1、2、3、4または5;

rは1または2;そして、

tは2または3;

ただし:

a) R¹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り、R²が(CR⁴R⁵)_tCy³である場合、R⁴およびR⁵の少なくとも1つはH以外;

b) R¹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り、R²がCy²である場合、Cy²は、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、1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-イルまたは1つのNR^cR^dにより置換されたシクロヘキシル以外である;そして、

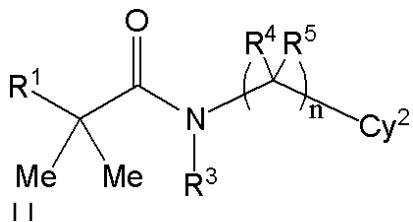
40

c) R²がシクロヘキシルである場合、R¹は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外である]。

【請求項2】

式IIの構造を有する請求項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6】



[式中:

R¹は、1、2、3、4または5のR¹^aによって置換されていてもよいフェニル;R³は、H、C₁₋₆アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキル;

10

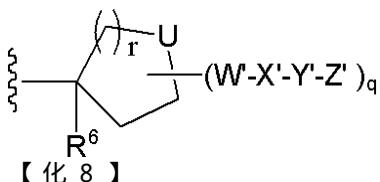
R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ここで該C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシは1以上のR⁴^aにより置換されていてもよい;R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆アルキル;R¹^aおよびR¹^bは独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

20

R⁴^aは、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ;

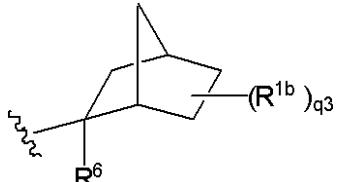
Cy²は:

【化7】



30

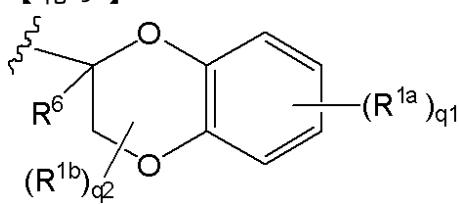
【化8】



40

または、

【化9】



50

Uは、CH₂、NHまたはO;W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは1

、2または3のハロ、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノにより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、C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

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

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

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z' は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z'' によって置換されていてもよい5-または6-員環アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基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^a は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^b は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^e およびR^f は、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

n は0、1、2、または3；

q1は 0、1、2、3 または4；

10

20

30

40

50

q2は0、1、2または3;

q3は1、2、3、4または5;

qは0、1、2、3、4または5;そして、

rは1または2;

ただし:

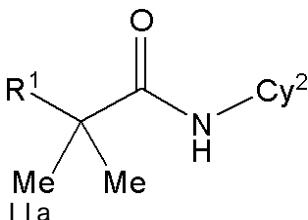
a) nが0である場合、Cy²は、1-[3-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル]-ピペリジン-4-イル、1-[3-(2-メトキシフェノキシ)ベンジル]-ピロリジン-3-イル、1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-イルまたは1つのNR^cR^dで置換されたシクロヘキシル以外である;そして、

b)nが0であり、Cy²がシクロヘキシルである場合、R¹は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外である】。 10

【請求項3】

式IIaの構造を有する請求項2の化合物:

【化10】



20

【式中:

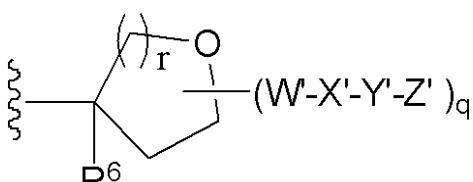
R¹は、1、2、3、4または5のR^{1a}によって置換されていてもよいフェニル;

R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆アルキル;

R⁷は、ハロ、CN、NO₂、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、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい; 30

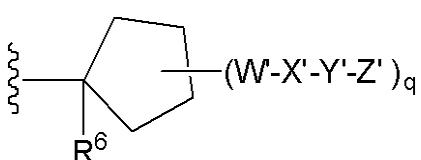
Cy²は:

【化11】

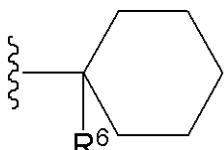


40

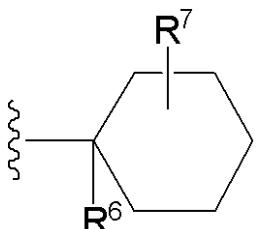
【化12】



【化13】

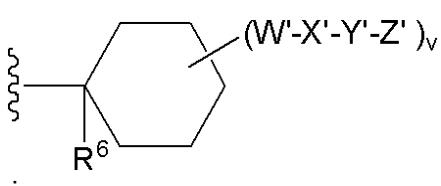


【化14】



または、

【化15】



;

R^1 ^aは、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてよい；

W' および W'' は、それぞれ独立に、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、 NR^e 、CO、 COO 、 $CONR^e$ 、SO、 SO_2 、 $SONR^e$ 、または NR^eCONR^f 、ここで該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニルまたは C_{2-6} アルキニレニルは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り置換されていてよい；

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

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} アルケニレニルまたは C_{2-6} アルキニレニルは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り置換されていてよい；

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、

10

20

30

40

50

2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

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

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい 5-または6-員環アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基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^aは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

qは0、1、2、3、4または5；

rは1または2；

tは2または3；そして

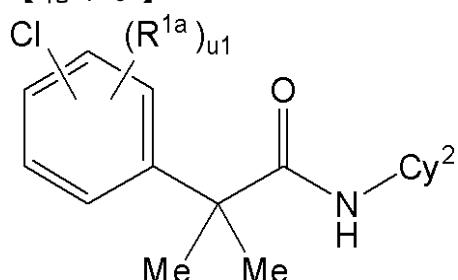
vは2、3、4または5；

ただし、Cy²がシクロヘキシルである場合、R¹は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外である]。

【請求項4】

式IIaの構造を有する請求項2の化合物：

【化16】



IIa

[式中：

R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル；

R⁷は、ハロ、CN、NO₂、OH、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)N

10

20

30

40

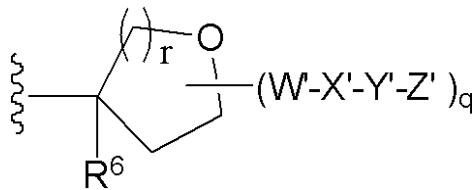
50

$R^c R^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ 、 $S(O)_2 NR^c R^d$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 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、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、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 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、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 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ 、または $S(O)_2 NR^c R^d$ により置換されていてよい；

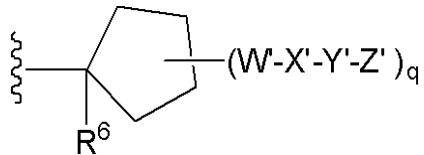
10

 Cy^2 は：

【化 17】

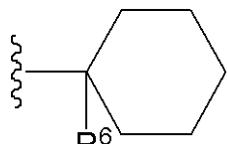


【化 18】

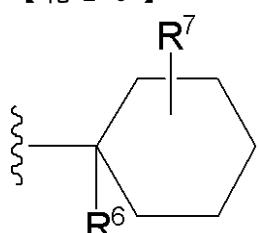


20

【化 19】



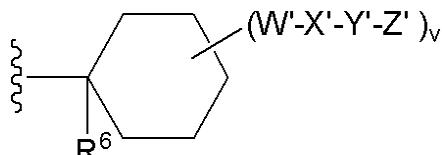
【化 20】



30

または、

【化 21】



40

；
 R^{1a} は、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c R^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^d$ 、

50

NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

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

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

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

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

あるいはここで2つの-W' -X' -Y' -Z' は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''' -X''' -Y''' -Z''' によって置換されていてもよい 5-または6-員環 アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基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^aは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^bは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

10

20

30

40

50

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

qは0、1、2、3、4または5；

rは1または2；

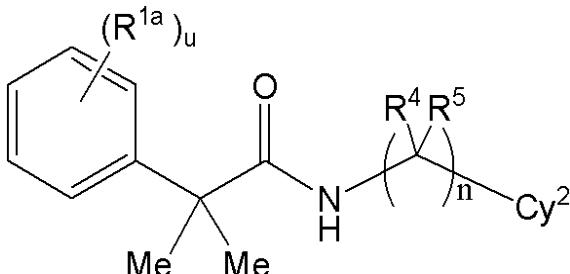
vは2、3、4または5；そして、

u1は0、1、2、3または4】。

【請求項5】

式IIbの構造を有する請求項2の化合物：

【化22】



IIb

【式中：

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ここで該C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシは1以上のR^{4a}により置換されていてよい；

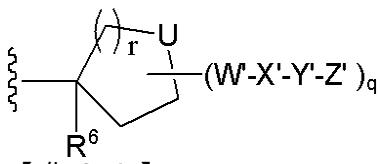
R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてよいC₁₋₆アルキル；

R^{1a}およびR^{1b}は、独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてよい；

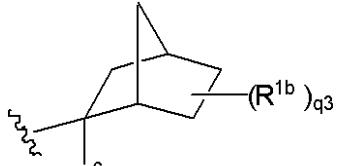
R^{4a}は、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ；

Cy²は：

【化23】



【化24】



または、

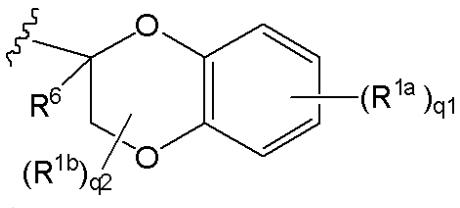
10

20

30

40

【化25】



;

Uは、CH₂、NHまたはO;

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

Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

Z'およびZ''は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

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

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい5-または6-員環アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基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^aは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^bは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、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、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、

10

20

30

40

50

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

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

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

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

n は1、2または3；

10

q_1 は0、1、2、3または4；

q_2 は0、1、2または3；

q_3 は1、2または3；

q は0、1、2、3、4または5；

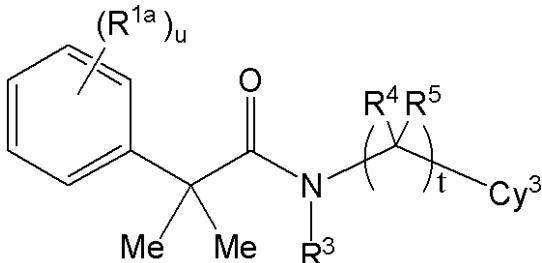
r は1または2；そして、

u は0、1、2、3、4または5]。

【請求項6】

式IIIの構造を有する請求項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ッグ：

【化26】



III

【式中：

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル；

30

R^4 および R^5 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 R^{4a} により置換されていてもよい；

R^{1a} はそれぞれ独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

40

R^{4a} 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} アルキルアミノまたは C_{2-8} ジアルキルアミノ；

R^a 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^b 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^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

50

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

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

t は2または3；そして、

u は0、1、2、3、4または5；

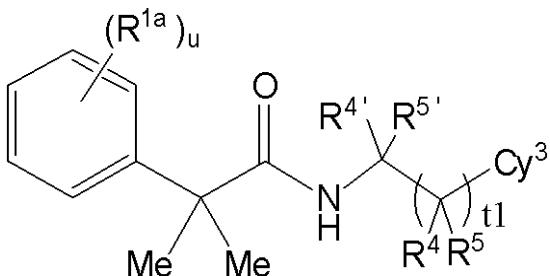
ただし、 R^4 および R^5 の少なくとも1つはH以外]。

【請求項7】

式 IIIaの構造を有する請求項3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：

10

【化27】



IIIa

20

[式中：

R^4 および R^5 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 R^{4a} により置換されていてもよい；

$R^{4'}$ は、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、または C_{1-4} ハロアルコキシにより置換されていてもよい；

$R^{5'}$ は、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 R^{4a} により置換されていてもよい；

R^{1a} は独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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、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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

R^{4a} 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} アルキルアミノまたは C_{2-8} ジアルキルアミノ；

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

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

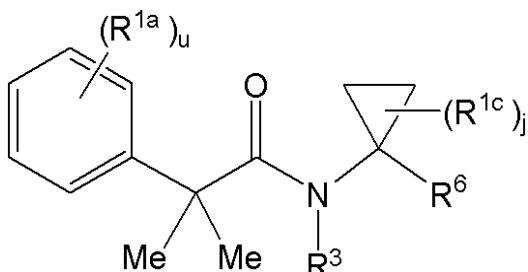
50

t_1 は1または2; そして、
 u は0, 1, 2, 3, 4 または5]。

【請求項8】

式IVの構造を有する請求項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28】



10

IV

[式中:

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル;
 R^6 は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよい C_{1-6} アルキル;
 R^{1a} は、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい;

R^{1c} は、ハロ、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、フェニル、ベンジル、 $C(O)OR^g$ または OR^g ;

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

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

R^g 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、ヘテロアリール、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、またはシクロアルキルアルキル;

u は0、1、2、3、4 または5; そして、

j は0、1、2 または3]。

【請求項9】

式Vの構造を有する請求項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:

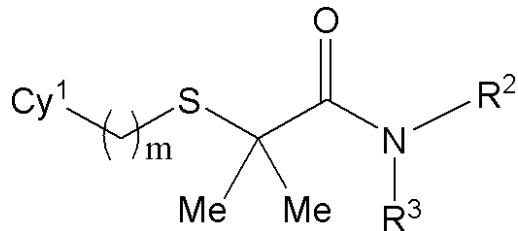
20

30

30

40

【化 2 9】



V

[式中:

R^2 は、 $(CR^4R^5)_nCy^2$ 、 $(CR^4R^5)_tCy^3$ 、または Cy^4 ;

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル;

R^4 および R^5 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 R^{4a} により置換されていてもよい;

R^6 は、H、1以上のOHにより置換されていてもよい C_{1-6} アルキル;

R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい;

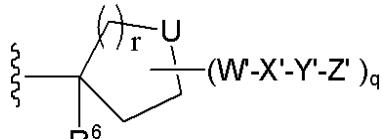
R^{1c} は、ハロ、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、フェニル、ベンジル、 $C(O)OR^g$ または OR^g ;

R^{4a} 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} アルキルアミノまたは C_{2-8} ジアルキルアミノ;

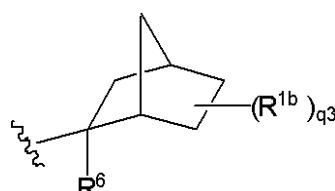
Cy^1 は、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル;

Cy^2 は:

【化 3 0】

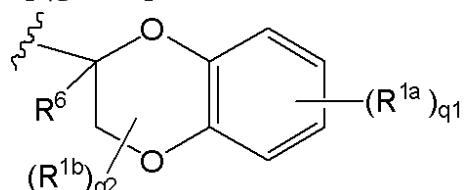


【化 3 1】



または、

【化 3 2】



10

20

30

40

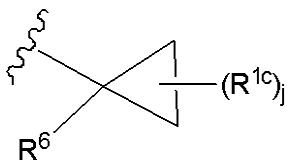
50

;

Cy³は、1以上の中のR^{1a}によって置換されてもよいフェニル；

Cy⁴は：

【化33】



;

Uは、CH₂、NHまたはO；

10

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されてもよい；

X、X'およびX''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されてもよい；

20

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されてもよい；

Z、Z'およびZ''は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、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^c(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されてもよい；

30

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もよい5-または6-員環アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基を形成してもよい；

40

ここで2つの-W' '-X' '-Y' '-Z' 'は、それら両方が結合している原子と共に、それぞれ1、2または3の-W' '-X' '-Y' '-Z' 'によって置換されてもよい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もよい5-または6-員環アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基を形成してもよい；

50

ここで-W-X-Y-Z はH以外；

ここで-W'-X'-Y'-Z' はH以外；

ここで-W''-X''-Y''-Z'' はH以外；

R^aは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^gは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、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、またはシクロアルキルアルキル；

m は0、1、または2；

n は0、1、2、または3；

t は2 または3；

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；

r は1 または2；そして、

j は0、1、2、または3]。

【請求項 1 0】

R¹が1、2、3、4 または5のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、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 1 1】

R¹が1、2または3のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、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により置換されたフェニルである、請求項1の化合物。

【請求項 1 2】

R¹が1、2または3のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ ハロアルキルにより置換されたフェニルである、請求項1の化合物。

【請求項 1 3】

R¹ が1 または2のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ ハロアルキルによって置換されていてもよい4-クロロフェニルである、請求項1の化合物。

【請求項 1 4】

R² が(CR⁴R⁵)_nCy²；そして、

10

20

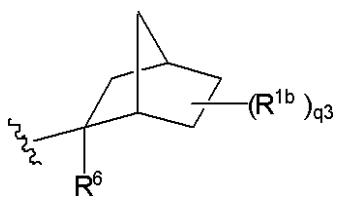
30

40

50

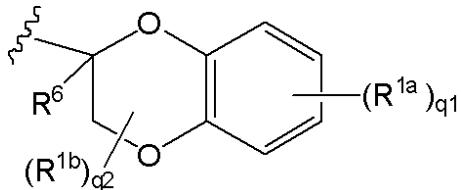
Cy² が:

【化 3 4】



または、

【化 3 5】



; そして、

R⁶ がH、

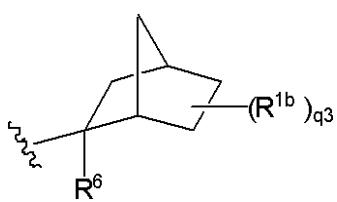
である、請求項1の化合物。

【請求項 1 5】

R² が (CR⁴R⁵)_nCy²;

Cy² が:

【化 3 6】



;

R^{1b} が、ハロ、CN、NO₂、OH、1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、または1、2、または3のOH、C₁₋₄ アルコキシ、ハロ、CNまたはNO₂ によって置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル； そして、

q3が 1、2 または3、

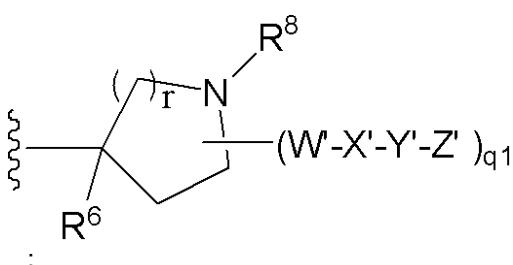
である請求項1の化合物。

【請求項 1 6】

R² が (CR⁴R⁵)_nCy²； そして、

Cy² が

【化 3 7】



；

R⁸ がC₂₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該C₂₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は1以上のハロまたはOHにより置換されていてもよい； そして、

10

20

30

40

50

q1が0、1、2、3 または4、
である請求項1の化合物。

【請求項 1 7】

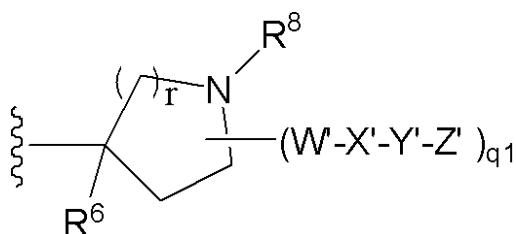
R²が(CR⁴R⁵)_nCy²;

R⁶がH;

R⁸が、C₂₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリー
ル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキ
ル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該C₂₋₆ アル
キル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキ
ル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキ
ルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は1以上のハロまたはOHにより置換され
ていてもよい;

Cy² が

【化 3 8】



-W'-X'-Y'-Z' が独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアル
コキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆
アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシ
クロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルま
たはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ
、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シ
クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シ
クロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆
アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロ
アルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)N
R^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR
cR^d、S(O)₂R^b、または S(O)₂NR^cR^d により置換されていてもよい;

R^aが H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、ア
リール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^bが H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、ア
リール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^cおよびR^dが、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アル
ケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシク
ロアルキルアルキル;

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

q1が 0、1、2、3 または4、
である請求項1の化合物。

【請求項 1 8】

R²が(CR⁴R⁵)_nCy²;

Cy² が:

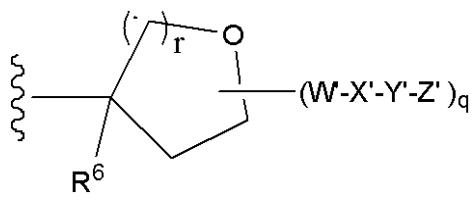
10

20

30

40

【化39】



そして、

 R^6 がH、

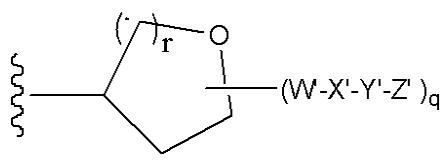
である請求項1の化合物。

10

【請求項19】

 R^2 が $(CR^4R^5)_nCy^2$ ； Cy^2 が：

【化40】



；
 $-W'-X'-Y'-Z'$ が独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

20

R^a が、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；

30

R^b が、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；そして、

40

R^c および R^d が、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；

40

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

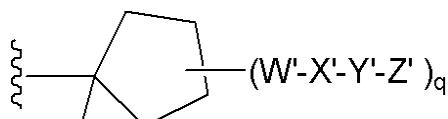
請求項1の化合物。

50

【請求項20】

 R^2 が $(CR^4R^5)_nCy^2$ ； Cy^2 が：

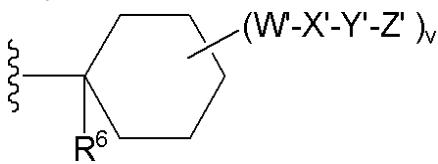
【化41】



または、

50

【化42】



；
 $-W'-X'-Y'-Z'$ が独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

R^a が、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^b が、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^c およびR^d が、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

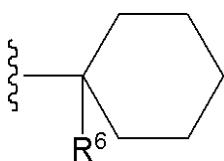
vが2、3、4 または5、
 である、請求項1の化合物。

【請求項21】

R² が (CR⁴R⁵)_nCy²；

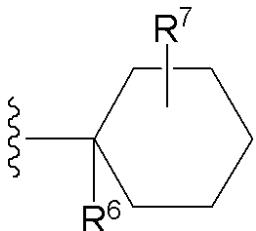
Cy² が：

【化43】



または、

【化44】



；
 R⁷ が、ハロ、CN、NO₂、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、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル

10

20

30

40

50

またはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

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

10

R^b が、 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；そして、

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

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

ただし、 n が0であり Cy^2 がシクロヘキシルである場合、 R^1 が、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外

20

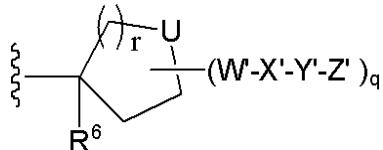
である、請求項1の化合物。

【請求項 2 2】

R^2 が $(CR^4R^5)_nCy^2$ ；

Cy^2 が：

【化45】



；
qが2、3、4または5；そして、

30

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

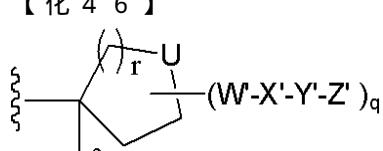
請求項1の化合物。

【請求項 2 3】

R^2 が $(CR^4R^5)_nCy^2$ ；

Cy^2 が：

【化46】



；
qが2、3、4または5；そして、

40

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

【請求項 2 4】

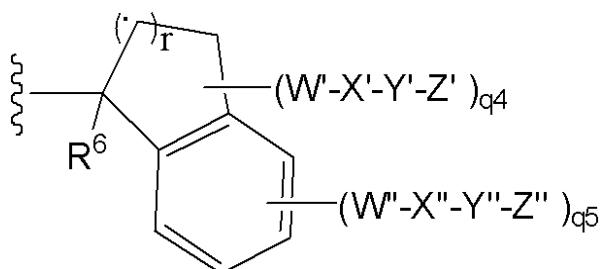
R^2 が $(CR^4R^5)_nCy^2$ ；

50

R^6 がHまたは1以上のOHにより置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

Cy^2 が：

【化47】



10

；

r が1または2；

$-W'-X'-Y'-Z'$ および $-W''-X''-Y''-Z''$ がそれぞれ、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは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^b 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

20

R^a が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 が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；

30

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

$q4$ が0、1、2または3；そして、

$q5$ が0、1、2または3、

である、請求項1の化合物。

【請求項25】

R^2 が $(CR^4R^5)_nCy^2$ であり、 n が1、2または3である、請求項1の化合物。

40

【請求項26】

R^2 が $(CR^4R^5)_tCy^3$ であり、 t が2である、請求項1の化合物。

【請求項27】

R^2 が $(CR^4R^5)_tCy^3$ であり、 t が3である、請求項1の化合物。

【請求項28】

R^2 が、 $(CR^4R^5)_t(CR^4R^5)_{t_1}Cy^3$ ；

R^4 が、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、または C_{1-4} ハロアルコキシにより置換されていてもよい；

R^5 が、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

50

またはC₁₋₄ アルコキシ は 1 以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；そして、

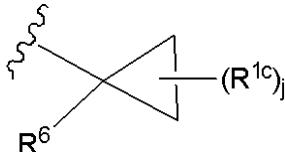
t₁が1 または2、

である、請求項1の化合物。

【請求項 29】

R²が：

【化48】



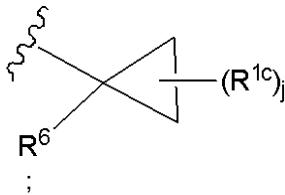
；そして、

R⁶がHまたはC₁₋₆ アルキル、
である、請求項1の化合物。

【請求項 30】

R²が：

【化49】



；

R^{1c}が、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、フェニル、またはベンジル；そして、

jが0、1 または2、

である、請求項1の化合物。

【請求項 31】

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：

2-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシリル-2-メチルプロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-N-[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシリル]-2-メチルプロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)プロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロヘキシリルエチル]-2-メチルプロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-2-メチルプロパンアミド；

2-(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]-2-メチルプロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-2-メチルプロパンアミド；

2-(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]-2-メチルプロパンアミド；

2-(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)-2-メチルプロパンアミド；

N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-2-メチ

10

20

30

40

50

ルプロパンアミド；

2-(4-クロロフェニル)-N-{{(トランス)-2-ヒドロキシシクロヘキシル}メチル}-2-メチルプロパンアミド；

2-(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]-2-メチルプロパンアミド；

2-(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]-2-メチルプロパンアミド；

N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパンアミド；

2-(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]-2-メチルプロパンアミド；

2-(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]-2-メチル-2-プロパンアミド； および、

2-(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)-2-メチルプロパンアミド； および、

2-(4-クロロフェニル)-N-シクロペンチル-N-シクロプロピル-2-メチルプロパンアミド。

【請求項 32】

以下から選択される請求項1の化合物またはその医薬上許容される塩：

N-シクロヘキシル-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

2-メチル-2-(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]プロパンアミド；

2-メチル-2-(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]プロパンアミド；

N-[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

2-メチル-2-(フェニルチオ)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド；

2-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[(1S)-1-シクロヘキシルエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル)プロピル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-{{(トランス)-2-ヒドロキシシクロヘキシル}メチル}-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)-プロパンアミド；

N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド；

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド；

2-{{4-(ベンジルオキシ)フェニル}チオ}-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド；

10

20

30

40

50

N-シクロヘキシル-2-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-2-メチルプロパンアミド;
 2-{[4-(シアノメトキシ)フェニル]チオ}-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド;
 N-シクロヘキシル-2-[(4-エトキシフェニル)チオ]-2-メチルプロパンアミド;
 2-{[4-(アリルオキシ)フェニル]チオ}-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド;
 N-シクロヘキシル-2-メチル-2-{[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]チオ}プロパンアミド;
 エチル (4-{[2-(シクロヘキシルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]チオ}フェノキシ)アセテート;
 (4-{[2-(シクロヘキシルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]チオ}フェノキシ)酢酸; 10
 N-シクロヘキシル-2-{[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チオ}-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチル-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチル-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-プロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)プロパンアミド; 20
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1S)-1-シクロヘキシルエチル]-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル)プロピル]-2-メチル-プロパンアミド; 30
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルプロパンアミド; 30
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルプロパンアミド;
 N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-{{[(トランス)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-2-メチルプロパンアミド; 40
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-2-メチルプロパンアミド;
 N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]-2-メチル プロパンアミド;
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチル-2-プロパンアミド; および、
 2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)-2- 50

メチルプロパンアミド；および、

2-(4-クロロフェノキシ)-N-シクロヘキシリ-2-メチルプロパンアミド。

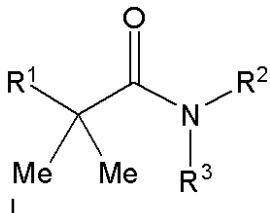
【請求項 3 3】

請求項1、31、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 4】

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 5 0】



10

〔式中：

R¹は、フェニル、Cy¹-(CH₂)_m-O-またはCy¹-(CH₂)_m-S-、ここで該 フェニル は1、2、3、4または5のR^{1a}により置換されていてもよい；

R²は、(CR⁴R⁵)_nCy²、(CR⁴R⁵)_tCy³、またはCy⁴；

R³は、H、C₁₋₆ アルキルまたはC₃₋₆ シクロアルキル；

R⁴およびR⁵ はそれぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ここで該 C₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルコキシ は1以上のR^{4a}により置換されていてもよい；

R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル；

R^{1a}およびR^{1b}はそれぞれ独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、または S(O)₂NR^cR^d により置換されていてもよい；

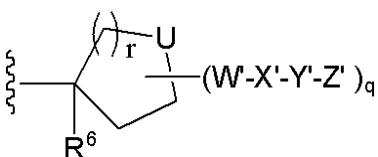
R^{1c}は、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、フェニル、ベンジル、C(O)OR^g またはOR^g；

R^{4a}は、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノ；

Cy¹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；

Cy²は：

【化 5 1】

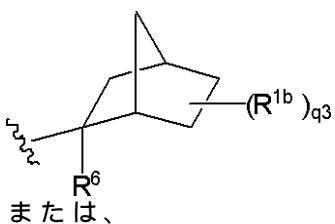


20

30

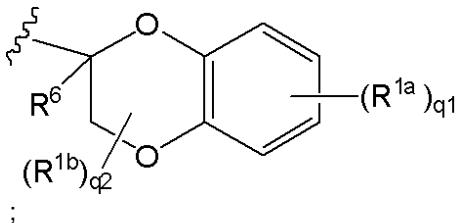
40

【化52】



または、

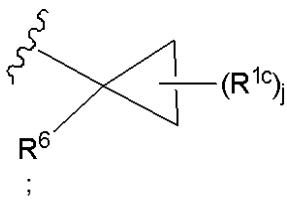
【化53】



;

Cy³は1以上R^{1a}によって置換されていてもよいフェニル；Cy⁴は：

【化54】



；

Uは、CH₂、NHまたはO；

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルはそれぞれ1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X'およびX''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

Z、Z'およびZ''は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

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

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

ここで-W-X-Y-Z はH以外;

ここで-W' '-X' '-Y' '-Z' ' はH以外;

ここで-W' '-X' '-Y' '-Z' ' はH以外;

R^a は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^b は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

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

R^e およびR^f は、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

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

R^g は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、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、またはシクロアルキルアルキル;

m は0、1、または2;

n は0、1、2、または3;

t は2 または3;

q1 は 0、1、2、3 または4;

q2 は 0、1、2 または3;

q3 は 1、2、3、4 または5;

q は0、1、2、3、4 または5;

r は1 または2;

j は0、1、2、または3]。

【請求項 3 5】

該調節が阻害である、請求項34の方法。

【請求項 3 6】

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 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投与することを含む方法:

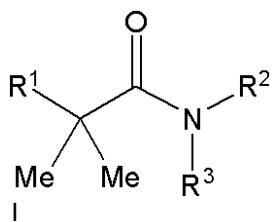
10

20

30

40

【化55】



[式中:

R¹は、フェニル、Cy¹-(CH₂)_m-O-またはCy¹-(CH₂)_m-S-、ここで該 フェニル は1、2、3、4または5のR^{1a}により置換されていてもよい;

10

R²は、(CR⁴R⁵)_nCy²、(CR⁴R⁵)_tCy³、またはCy⁴;

R³は、H、C₁₋₆ アルキルまたはC₃₋₆ シクロアルキル;

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ここで該 C₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルコキシ は1以上のR^{4a}により置換されていてもよい;

R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル;

R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

20

R^{1c}は、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、フェニル、ベンジル、C(O)OR^gまたはOR^g;

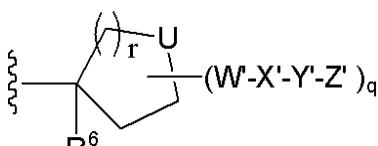
R^{4a}は、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノ;

30

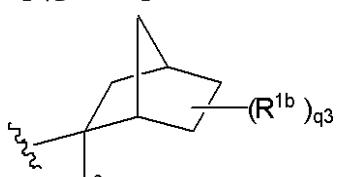
Cy¹は、それぞれ、1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル;

Cy²は:

【化56】



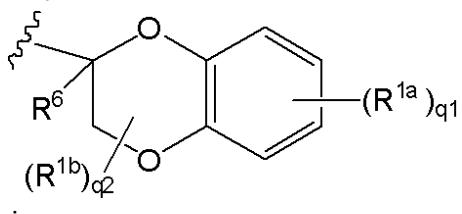
【化57】



または、

40

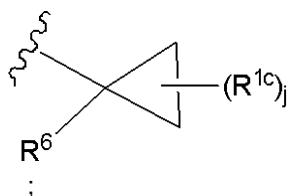
【化58】



;

Cy³は、1以上 のR^{1a}によって置換されていてもよいフェニル；
 Cy⁴は：

【化59】



；

Uは、CH₂、NHまたはO；

W、W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノによって置換されていてもよい；

X、X'およびX''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニルまたはC₂₋₆アルキニレニルは1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

Z、Z'およびZ''は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^c(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

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

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

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

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

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

R^aは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、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、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

20

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

R^gは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、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、またはシクロアルキルアルキル；

mは0、1、または2；

nは0、1、2、または3；

30

tは2または3；

q1は0、1、2、3または4；

q2は0、1、2または3；

q3は1、2、3、4または5；

qは0、1、2、3、4または5；

rは1または2；

jは0、1、2、または3】。

【請求項37】

該疾患が、肥満、糖尿病、グルコース不耐性、高血糖、高脂血症、脂肪異常症、認知障害、認知症、縁内障、高血圧、心血管障害、骨粗鬆症、高血圧、心血管、腎臓または炎症性疾患、心不全、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、血栓症、アンギナ、末梢血管疾患、血管壁損傷、脳卒中、異脂肪血症、高リポタンパク質血症、糖尿病性異脂肪血症、混合性異脂肪血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、1型糖尿病、2型糖尿病、肥満、メタボリック症候群、インスリン抵抗性、または汎アルドステロン関連標的器官損傷である、請求項36の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

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

50

いる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

糖質コルチコイドは、脂肪代謝、機能および分布を調節するステロイドホルモンである。脊椎動物において、糖質コルチコイドは、発生、神経生物学、炎症、血圧、代謝およびプログラム細胞死に対する顕著かつ多様な生理効果も有する。ヒトにおいて、主要な内因的に產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產生は、下垂体前葉によって產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の產生はそれ自体、視床下部の室傍核によって產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 產生および視床下部におけるCRH 產生を抑制するコルチゾールの能力に起因する、負のフィードバックループによって迅速に減弱される。

10

【0003】

アルドステロンは副腎皮質によって產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症候群の説明において報告された(Cohn, (1955)、J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17)。現在では、アルドステロンのレベル上昇が心臓および腎臓に対する有害な効果に関連しており、心不全と高血圧との両方における罹患率と死亡率とに対する主な寄与因子であることが明らかになっている。

20

【0004】

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

30

【0005】

歴史的には、糖質コルチコイド作用の主な決定因子は3つの主な因子に起因するとされていた：1) (主にHPA 軸によって駆動される)糖質コルチコイドの循環レベル、2)循環中の糖質コルチコイドのタンパク質結合、および3) 標的組織内の細胞内受容体密度。最近、糖質コルチコイド機能の第四の決定因子が同定された：それは糖質コルチコイド-活性化および不活性化酵素による組織特異的プレ受容体代謝である。これらの11-ベータ-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (11- β -HSD) 酵素は、糖質コルチコイドホルモンの調節によりGRおよびMRの活性化を調節するプレ受容体制御酵素として作用する。現在までに、2つの異なる11-ベータ-HSDのアイソザイムがクローニングされ、特徴決定されている：11 HSD1 (11-ベータ-HSD タイプ1、11ベータHSD1、HSD11B1、HDL、およびHSD11Lとも称される) および11 HSD2である。11 HSD1および11 HSD2はホルモン的に活性のコルチゾール(げっ歯類におけるコルチコステロン)と不活性のコルチゾン(げっ歯類における11-デヒドロコルチコステロン)との相互変換を触媒する。11 HSD1はラットおよびヒト組織において広範に分布している；この酵素と対応するmRNAの発現は、肺、精巣において検出され、肝臓および脂肪組織においても豊富に検出されている。11 HSD1はインタクトな細胞および組織においては主にNADPH-依存的 オキソレダクターゼとして作用して、不活性コルチゾンからのコルチゾールの活性化を触媒し(Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)、糖質コルチコイドの GRへのアクセスを調節することが報告されてい

40

50

るが、11-HSD1は11-ベータ-脱水素および逆の11-オキソレダクション反応の両方を触媒する。逆に、11-HSD2発現は主に腎臓、胎盤、結腸および唾液腺といった鉱質コルチコイド標的組織において見られ、コルチゾールからコルチゾンへの不活性化を触媒するNAD-依存的デヒドロゲナーゼとして作用し(Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17)、高レベルの受容体-活性コルチゾールなどの糖質コルチコイド過剰からMRを保護することが見いだされている(Blum, et al., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216)。

【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ネルを介したNa⁺イオンおよび水の吸収、およびカリウム排出が導かれ、次いで、体液量過剰および高血圧がもたらされる(Bhargava et al., (2001) Endo 142: 1587-1594)。

【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

10

20

30

40

50

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、多囊胞性卵巣症候群（PCOS）と類似した表現型を示す（Draper et al. (2003) *Nat. Genet.* 34: 434-439）。

【0009】

糖質コルチコイド可動域（excursions）の制御におけるHPA 軸の重要性は、分泌または作用の過剰または欠損によるHPA 軸における恒常性の破壊の結果、それぞれ、クッシング症候群またはアジソン病となるという事実から明らかである（Miller and Chrousos (2001) *Endocrinology and Metabolism*, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524）。クッシング症候群（副腎または下垂体腫瘍から起こる全身的な糖質コルチコイド過剰を特徴とする希な疾患）患者または糖質コルチコイド治療を受ける患者は可逆的内臓脂肪型肥満を発症する。興味深いことに、クッシング症候群患者の表現型はリーブン（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（Buja Iska 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ヌ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

10

20

30

40

50

身インスリン 感受性に顕著な影響をもたらしうることを示唆する。

【0012】

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

10

【0013】

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

20

【0014】

新規クラスの11 HSD1阻害剤である、アリ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できた(Barf et al. (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts et al. Endocrinology (2003) 144: 4755-4762)。さらに最近、11 HSD1の選択的阻害剤は遺伝的に糖尿病の肥満マウスにおける重篤な高血糖を寛解させることができることが報告された。したがって、11 HSD1はメタボリック症候群の治療のための有望な医薬標的である(Masuzaki et al. (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62)。

30

【0015】

A. 肥満およびメタボリック症候群

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

40

【0016】

B. 膵臓機能

50

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ファ/ファラットの両方において、グルコース刺激性インスリン分泌が顕著に低下している(Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504)。11 HSD1 mRNAおよび活性は、ob/ob マウスの膵島細胞において報告されており、この活性の、11 HSD1 阻害剤であるカルベノキソロンによる阻害は、グルコース刺激性インスリン放出を改善する(Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844)。したがって、11 HSD1の阻害は、膵臓に対する有益効果、例えば、グルコース刺激性インスリン放出の促進効果を有すると予測される。

【0017】

10

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りうる。老化した動物およびヒトの両方において、一般的認知機能の個体間相違は糖質コルチコイドに対する長期曝露における可変性と関係していた(Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73)。さらに、特定の脳小領域における糖質コルチコイド過剰に対する慢性曝露を引き起こすHPA 軸の調節不全は認知機能の減退に寄与していると提案されている(McEwen and Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216)。11 HSD1 は脳において豊富であり、複数の小領域、例えば、海馬、前頭葉、および小脳において発現している(Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6)。一次(一級)海馬細胞の11 HSD1 阻害剤であるカルベノキソロンによる処理は、細胞を興奮性アミノ酸神経毒性の糖質コルチコイド-媒介性悪化から保護する(Rajan et al. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70)。さらに、11 HSD1-欠損マウスは老化と関係する糖質コルチコイド-関連海馬機能不全から保護される(Yau et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721)。2つの無作為二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー研究において、カルベノキソロンの投与は、言語の流暢性および言語の記憶を改善した(Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6)。したがって、11 HSD1の阻害は、脳における糖質コルチコイドへの曝露を低減し、神経細胞機能に対する有害な糖質コルチコイド効果、例えば、認知障害、痴呆症、および/または抑鬱に対して保護を与えると予測される。

20

【0018】

30

D. 眼圧

糖質コルチコイドは、臨床眼科における広範な症状のために局所的および全身的に利用できる。これら治療計画に伴う一つの特定の合併症は、副腎皮質ステロイド誘導性緑内障である。この病理は、眼圧(IOP)の顕著な上昇によって特徴づけられる。そのもっとも進行した非治療形態において、IOPは部分的視野欠損を導き得、最終的に失明を導きうる。IOPは水性体液産生と排液との関係によって生じる。水性体液産生は非色素上皮細胞(NPE)において起こり、その排液は小柱網の細胞を介して行われる。11 HSD1はNPE 細胞に局在しており(Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. 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) Invest. Ophthalmol. 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、緑内障および他の視覚障害の管理において有益効果をもたらすと予測される。

40

【0019】

E. 高血圧

脂肪細胞に駆動される高血圧性物質、例えば、レプチニ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

50

. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738)。aP 2-11 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ン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ンノゲンレベルは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

10

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。

【 0 0 2 0 】

F. 骨疾患

糖質コルチコイドは骨組織に対する有害効果を有しうる。中程度の糖質コルチコイド用量への連続した曝露により骨粗鬆症が導かれ得(Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447)、骨折の危険が上昇する。インビトロでの実験により、骨再吸收細胞(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。

20

30

【 0 0 2 1 】

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

【 0 0 2 2 】

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

【 0 0 2 3 】

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

40

【 0 0 2 4 】

さらに、MRは同じ親和性にてアルドステロン(その天然のリガンド)およびコルチゾールに結合するため、11 HSD1の(コルチゾン/コルチゾールに結合する)活性部位と相互作用するよう設計される化合物は、MRとも相互作用し得、そしてアンタゴニストとして作用しうる。MRは心不全、高血圧、および関連病状、例えば、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈疾患、血栓症、アンギナ、末梢血管疾患、血管壁損傷、および脳卒中に関係するため、MR アンタゴニストが望ましく、そしてそれは複合性の、心血管、腎臓、およ

50

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

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

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

10

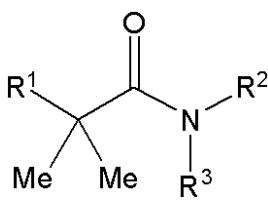
【課題を解決するための手段】

【0026】

発明の概要

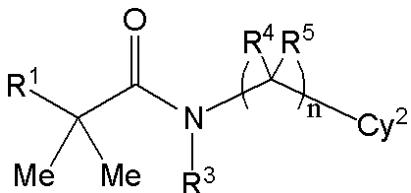
本発明は、とりわけ、式I、II、IIa、IIaa、IIb、III、IIIa、IVおよびVの化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッグを提供する：

【化1】



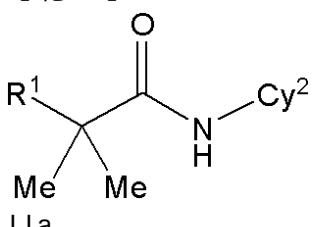
20

【化2】



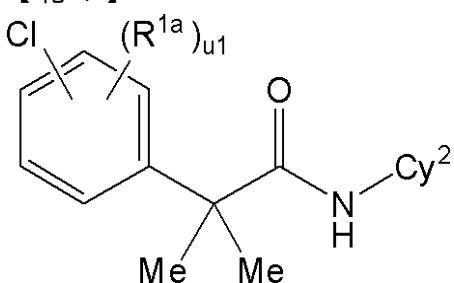
30

【化3】



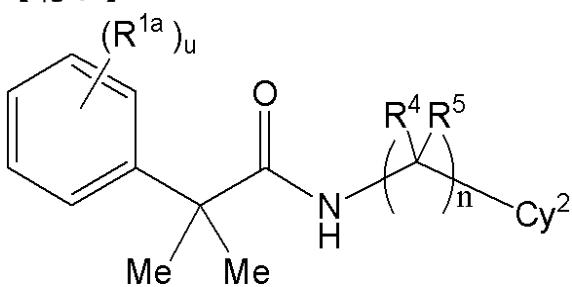
40

【化4】



IIIaa

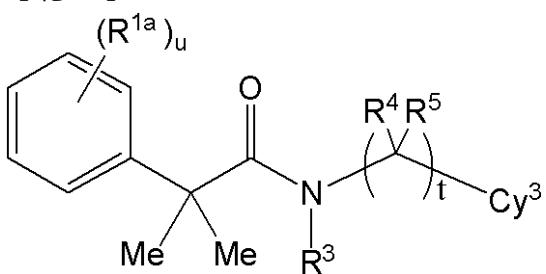
【化5】



I Ib

10

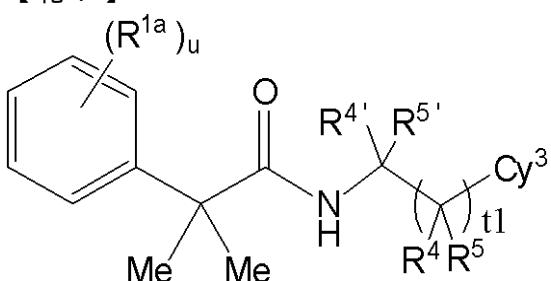
【化6】



I I

20

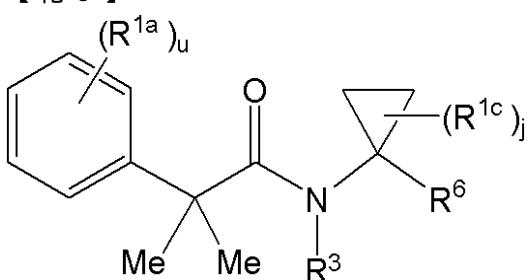
【化7】



I I I a

30

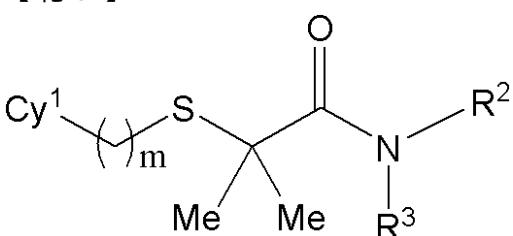
【化8】



I V

40

【化9】



V

[式中、構成メンバーは以下に定義するとおりである]。

【0027】

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

50

。

【0028】

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

【0029】

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

【0030】

本発明はさらに、細胞と本発明の化合物とを接触させることによる、該細胞におけるコルチゾンからコルチゾールへの変換の阻害方法を提供する。

10

【0031】

本発明はさらに、細胞と本発明の化合物とを接触させることによる、該細胞におけるコルチゾールの産生の阻害方法を提供する。

【0032】

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

【0033】

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

。

【0034】

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

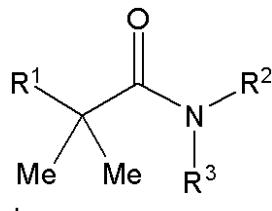
20

【0035】

詳細な説明

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

【化10】



30

[式中：

R¹は、フェニル、Cy¹-(CH₂)_m-O-またはCy¹-(CH₂)_m-S-、ここで該 フェニルは1、2、3、4または5のR^{1a}により置換されていてもよい；

R²は、-(CR⁴R⁵)_nCy²、-(CR⁴R⁵)_tCy³、またはCy⁴；

R³は、H、C₁₋₆ アルキルまたはC₃₋₆ シクロアルキル；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ここで該 C₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルコキシは1以上のR^{4a}により置換されていてもよい；

40

R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル；

R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)N

50

$R^c R^d$ 、 $NR^c R^d$ 、 $NR^c C(O)R^d$ 、 $NR^c C(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^c R^d$ 、 $S(O)_2 R^b$ 、または $S(O)_2 NR^c R^d$ により置換されていてもよい;

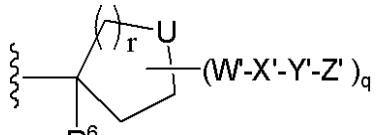
R^{1c} は、ハロ、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、フェニル、ベンジル、 $C(O)OR^g$ または OR^g ;

R^{4a} 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} アルキルアミノまたは C_{2-8} ジアルキルアミノ;

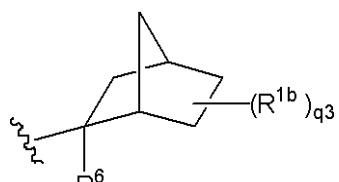
Cy^1 は、それぞれ1、2、3、4または5の-W-X-Y-Zによって置換されていてもよいアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル;

Cy^2 は:

【化11】

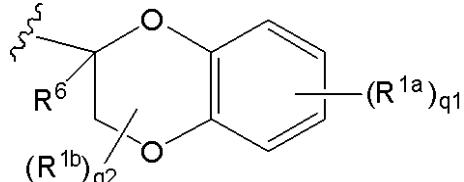


【化12】



または

【化13】

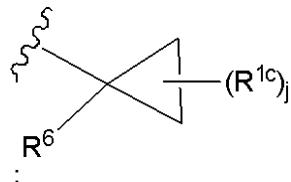


;

Cy^3 は、1以上の R^{1a} によって置換されていてもよいフェニル;

Cy^4 は:

【化14】



;

Uは、 CH_2 、 NH または0;

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

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

Y、Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、 NR^e 、CO、 COO 、 $CONR^e$ 、 SO 、 SO_2 、 $SONR^e$ 、または NR^eCONR^f 、

10

20

30

40

50

^eCONR^f、ここで該 C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニルまたはC₂₋₆ アルキニレニルは1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

Z、Z' およびZ'' は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

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

あるいはここで2つの-W-X-Y-Z は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それ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 アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基を形成していてもよい；

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

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

あるいはここで2つの-W' -X' -Y' -Z' は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それ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 アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基を形成していてもよい；

ここで-W-X-Y-Z はH以外；

ここで-W' -X' -Y' -Z' はH以外；

ここで-W' -X' -Y' -Z' はH以外；

R^aは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^gは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、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、またはシクロアルキルアルキル；

jは、0、1、2、または3；

mは、0、1、または2；

nは、0、1、2、または3；

10

20

30

40

50

q1は、0、1、2、3 または4;
 q2は、0、1、2 または3;
 q3は、1、2、3、4 または5;
 qは、0、1、2、3、4 または5;
 rは、1 または2; そして、
 tは、2 または3]。

【0036】

ある態様において、R¹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り、R²が(CR⁴R⁵)_nCy³である場合、R⁴およびR⁵の少なくとも1つはH以外である。

10

【0037】

ある態様において、R¹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り、R²がCy²である場合、Cy²は、以下ではない：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、1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-イルまたは1つのNR^cR^dによって置換された、シクロヘキシル。

【0038】

ある態様において、R²がシクロヘキシルである場合、R¹は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外である。

【0039】

ある態様において、R¹は、1、2、3、4 または5のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、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によって置換されていてもよいフェニルである。

20

【0040】

ある態様において、R¹は、1、2または3のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、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によって置換されたフェニルである。

30

【0041】

ある態様において、R¹は、1、2または3のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ ハロアルキルによって置換されたフェニルである。

【0042】

ある態様において、R¹は、1 または2のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルまたはC₁₋₆ ハロアルキルによって置換されていてもよい4-クロロフェニルである。

【0043】

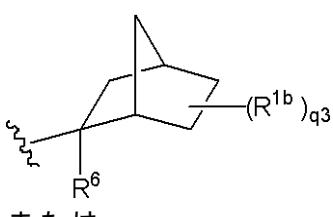
ある態様において：

R² は、-(CR⁴R⁵)_nCy²;

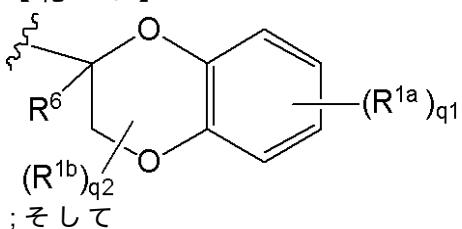
40

Cy²は：

【化15】



【化16】



; そして
R⁶はHである。

【0044】

ある態様において、q1は0または1である。

10

【0045】

ある態様において、q1は0である。

【0046】

ある態様において、q2は0または1である。

【0047】

ある態様において、q2は0である。

【0048】

ある態様において、q3は1、2または3である。

【0049】

ある態様において、q3は1である。

20

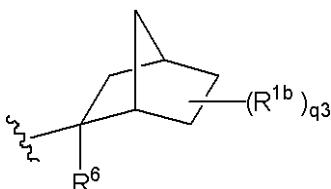
【0050】

ある態様において：

R²は、-(CR⁴R⁵)_nCy²；

Cy²は：

【化17】



;

R^{1b}は、ハロ、CN、NO₂、OH、1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、または1、2、または3のOH、C₁₋₄アルコキシ、ハロ、CNまたはNO₂によって置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；そして、

q3は1、2または3

である。

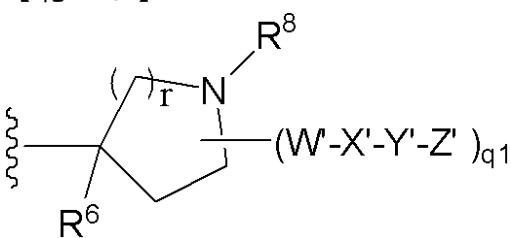
【0051】

ある態様において：

R²は、-(CR⁴R⁵)_nCy²；そして、

Cy²は、

【化18】



;

R⁸は、C₂₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキ

40

50

ル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C_{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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は 1 以上の ハロまたはOHにより置換されていてもよい; そして、

q1は 0、1、2、3 または4、
である。

【0 0 5 2】

ある態様において:

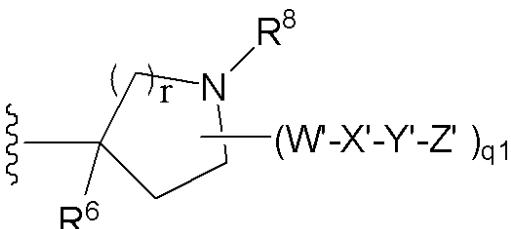
R^2 は、 $-(CR^4R^5)_nCy^2$;

R^6 は、H;

R^8 は、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は 1 以上の ハロまたはOHにより置換されていてもよい;

Cy^2 は、

【化 1 9】



;
 $W'-X'-Y'-Z'$ は独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は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 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい;

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

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

q1は 0、1、2、3 または4、
である。

10

20

30

40

50

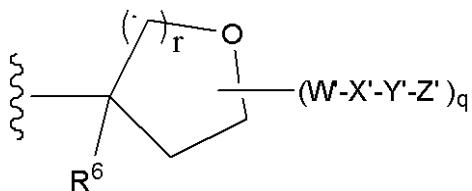
【0053】

ある態様において:

R^2 は、 $-(CR^4R^5)_nCy^2$;

Cy^2 は:

【化20】



10

; そして、

R^6 は、H、

である。

【0054】

ある態様において、 r は1である。

【0055】

ある態様において、 q は0、1または2である。

【0056】

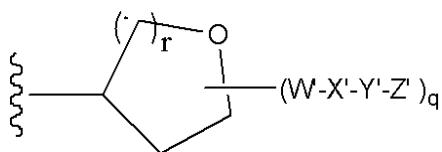
ある態様において:

R^2 は、 $-(CR^4R^5)_nCy^2$;

Cy^2 は:

20

【化21】



;

$W'-X'-Y'-Z'$ は独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは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 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい;

30

R^a 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;

40

R^b 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; そして、

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

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

【0057】

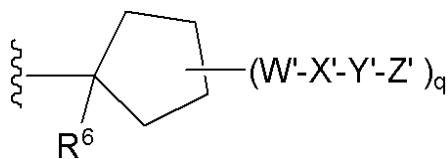
ある態様において:

50

R^2 は、 $-(CR^4R^5)_nCy^2$;

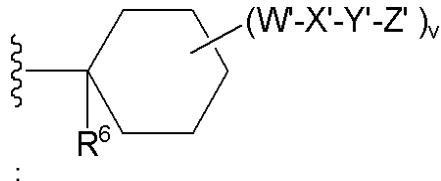
Cy^2 は：

【化 2 2】



または、

【化 2 3】



;

$W' - X' - Y' - Z'$ は独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは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 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、または $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

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

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

v は、2、3、4 または5、

である。

【0 0 5 8】

ある態様において、 v は、2 または3 である。

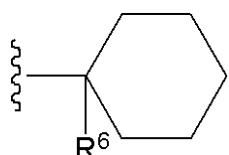
【0 0 5 9】

ある態様において：

R^2 は、 $-(CR^4R^5)_nCy^2$;

Cy^2 は：

【化 2 4】



または、

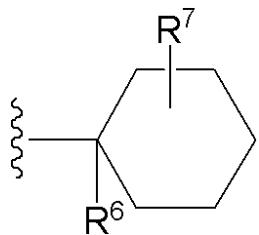
10

20

30

40

【化25】



;

R⁷は、ハロ、CN、NO₂、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、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

10

20

30

40

R^aは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、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；そして、

R^cおよびR^dは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

【0060】

ある態様において、R²が、-(CR⁴R⁵)_nCy²、nが0、そしてCy²がシクロヘキシルである場合、R¹は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外である。

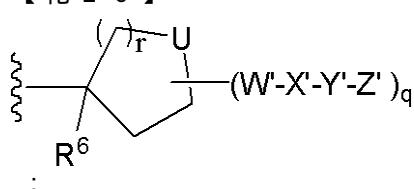
【0061】

ある態様において：

R²は、-(CR⁴R⁵)_nCy²；

Cy²は：

【化26】



qは、2、3、4または5；そして

2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それら両方が結合している原子と共に、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する。

【0062】

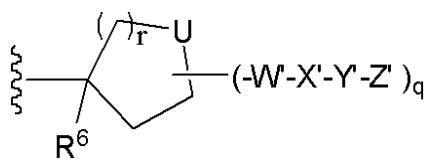
ある態様において：

R²は、-(CR⁴R⁵)_nCy²；

Cy²は：

50

【化27】



； qは、2、3、4 または5; そして、

2つの-W' -X' -Y' -Z' は、それらが結合している2つの隣接原子と共にそれぞれ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 アリールまたは5-または6- 員環ヘテロアリール基を形成していてもよい。

10

【0063】

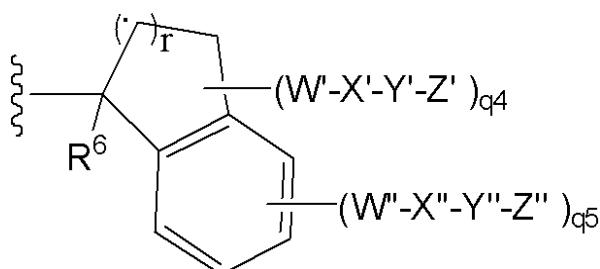
ある態様において：

R²は、-(CR⁴R⁵)_nCy²;

R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル；

Cy²は：

【化28】



20

；

rは1 または2;

-W' -X' -Y' -Z' および-W' ' -X' ' -Y' ' -Z' ' はそれぞれ、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

30

R^a は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

40

R^b は、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^c およびR^d は、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

q4は0、1、2 または3; そして、

q5は0、1、2 または3、

50

である。

【0 0 6 4】

ある態様において、q4は0 または1である。

【0 0 6 5】

ある態様において、q5は0 または1である。

【0 0 6 6】

ある態様において、R²は(CR⁴R⁵)_nCy²であり、nは0である。

【0 0 6 7】

ある態様において、R²は(CR⁴R⁵)_nCy²であり、nは1、2 または3である。

【0 0 6 8】

ある態様において、R²は(CR⁴R⁵)_nCy²であり、nは1である。

【0 0 6 9】

ある態様において、R²は(CR⁴R⁵)_tCy³であり、tは2である。

【0 0 7 0】

ある態様において、R²は(CR⁴R⁵)_tCy³であり、tは3である。

【0 0 7 1】

ある態様において：

R²は、(CR⁴，R⁵，)(CR⁴R⁵)_{t1}Cy³；

R⁴は、ハロ、OH、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ここで該C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシは1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、またはC₁₋₄ハロアルコキシにより置換されていてもよい；

R⁵は、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、ここで該C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシは1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；そして、

t1は1 または2、

である。

【0 0 7 2】

ある態様において、t1は1である。

【0 0 7 3】

ある態様において、t1は2である。

【0 0 7 4】

ある態様において、R⁴は、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはOHまたはC₁₋₄アルコキシによって置換されていてもよいC₁₋₄アルキルである。

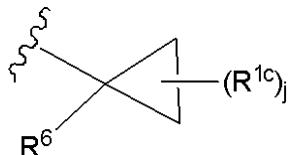
【0 0 7 5】

ある態様において、R⁵は、H、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはOHまたはC₁₋₄アルコキシによって置換されていてもよいC₁₋₄アルキルである。

【0 0 7 6】

ある態様において、R²は、

【化 2 9】



であり、R⁶は、H またはC₁₋₆アルキルである。

【0 0 7 7】

ある態様において、jは0 または1である。

【0 0 7 8】

ある態様において、R³はHまたはC₁₋₆アルキルである。

【0 0 7 9】

10

20

30

40

50

ある態様において、R³はHである。

【0080】

ある態様において、R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、H、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、またはOHまたはC₁₋₄アルコキシによって置換されていてもよいC₁₋₄アルキルである。

【0081】

ある態様において、R⁶はHである。

【0082】

ある態様において、R⁶はOHによって置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである。

【0083】

ある態様において、R⁶はC₁₋₆アルキルである。

【0084】

ある態様において、R⁶はOHにより置換されたC₁₋₆アルキルである。

【0085】

ある態様において、R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立に、ハロ、CN、OH、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシであり、ここで該C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシは1以上のOH、CN、ハロ、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシにより置換されていてもよい。

【0086】

ある態様において、R^{1a}は、ハロ、OH、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシであり、ここで該C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシは1以上のOH、ハロ、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシにより置換されていてもよい。

【0087】

ある態様において、R^{1b}は、ハロ、OH、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシであり、ここで該C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシは1以上のOH、ハロ、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₄アルコキシにより置換されていてもよい。

【0088】

ある態様において、R^{1c}はハロ、OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、フェニルまたはベンジルである。

【0089】

ある態様において、R^{1c}はC₁₋₄アルキル、フェニルまたはベンジルである。

【0090】

ある態様において、-W'-X'-Y'-Z'および-W''-X''-Y''-Z''はそれぞれ、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、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り、ここで該C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい。

【0091】

ある態様において、本発明の化合物またはその医薬用許容される塩あるいはプロドラッグは式IIを有する：

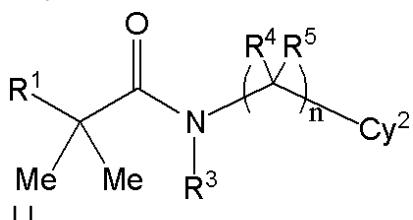
10

20

30

40

【化30】



[式中、構成可変部は上記の定義の通り:]

R¹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;

R³は、H、C₁₋₆ アルキルまたはC₃₋₆ シクロアルキル;

10

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立に、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ここで該 C₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルコキシは1以上のR^{4a}により置換されていてもよい;

R⁶は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル;

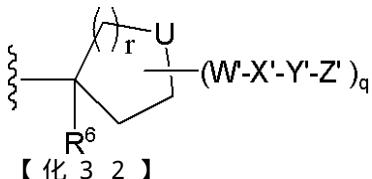
R^{1a}およびR^{1b}は、それぞれ独立に、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

20

R^{4a}は、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノ;

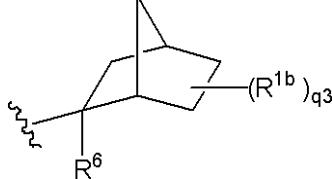
Cy²は:

【化31】



30

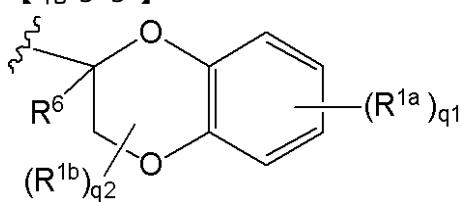
【化32】



40

または、

【化33】



40

;

Uは、CH₂、NHまたはO;

W'およびW''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該 C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニルまたはC₂₋₆ アルキニレニルは1

50

、2または3のハロ、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノにより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、C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C₁₋₆ アルキレニル、C₂₋₆ アルケニレニル、C₂₋₆ アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

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

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

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z' は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z'' によって置換されていてもよい5-または6-員環アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基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^aは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

nは0、1、2、または3；

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

【0092】

ある態様において、nが0である場合、 Cy^2 は、以下以外である：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、1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-イルまたは1つの NR^cR^d で置換されたシクロヘキシリ。

【0093】

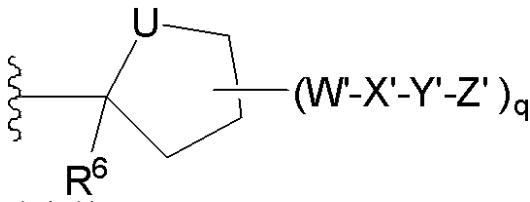
ある態様において、nが0であり、 Cy^2 がシクロヘキシリである場合、 R^1 は、3,5-ジ-te 10
rt-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外である。

【0094】

ある態様において：

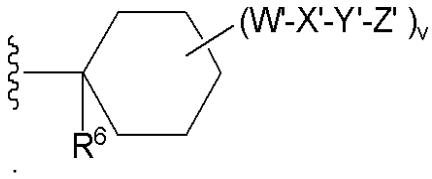
Cy^2 は：

【化34】



または、

【化35】



；
 $-W'-X'-Y'-Z'$ は独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルは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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてよい；

R^a 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^b 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；そして、

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

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

Uは CH_2 またはO；そして、

vは2、3、4または5、

20

30

40

50

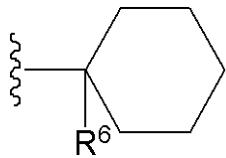
である。

【0095】

ある態様において:

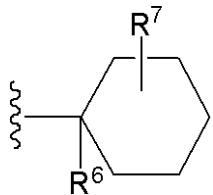
Cy²は:

【化36】



または、

【化37】



;

R⁷は、ハロ、CN、NO₂、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、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

R^aは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^bは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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;そして、

R^cおよびR^dは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル;

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

【0096】

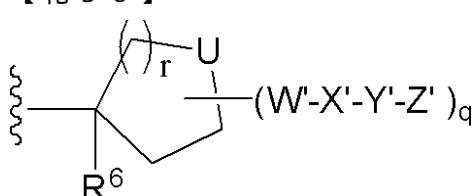
ある態様において、nが0であり、Cy²がシクロヘキシルである場合、R¹は、3,5-ジ-te rt-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外である。

【0097】

ある態様において:

Cy²は:

【化38】



10

20

30

40

50

;

qは2、3、4 または5; そして、

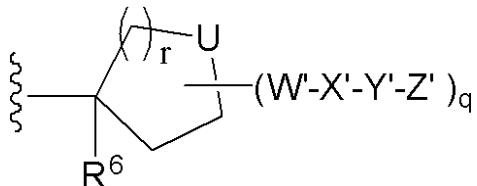
2つの-W'-X'-Y'-Z' は、それら両方が結合している原子と共に、1、2 または3の-W' '-X' '-Y' '-Z' ' によって置換されていてもよい 3-20 員環シクロアルキル基または3-20 員環ヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0098】

ある態様において:

Cy²は:

【化39】



10

;

qは2、3、4 または5; そして、

2つの-W'-X'-Y'-Z' は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、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-員環アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基を形成していてもよい。

【0099】

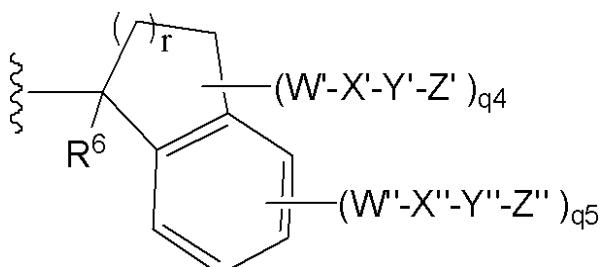
20

ある態様において:

R6はH;

Cy²は:

【化40】



30

;

rは1 または2;

-W'-X'-Y'-Z' および-W' '-X' '-Y' '-Z' ' はそれぞれ、ハロ、CN、NO₂、OR^a、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₂₋₈ ジアルキルアミノ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル、ここで該 C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル は1、2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

40

R^aは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^bは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、

50

アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

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

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

q_4 は0、1、2 または3；そして、

q_5 は0、1、2 または3、

である。

【0100】

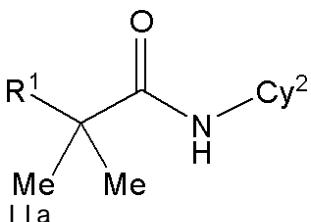
10

ある態様において、 n は0 または1である。

【0101】

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

【化41】



20

[式中、構成可変部は上記に定義した通りである：

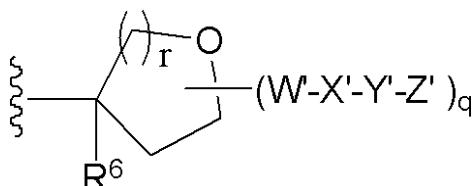
R^1 は、1、2、3、4または5の R^{1a} によって置換されていてもよいフェニル；

R^6 は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよい C_{1-6} アルキル；

R^7 は、ハロ、CN、 NO_2 、OH、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、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、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C_{1-4} アルコキシ、 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、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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

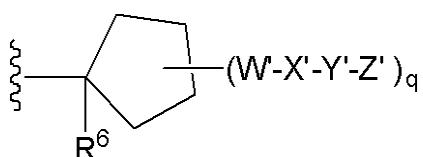
Cy^2 は：

【化42】



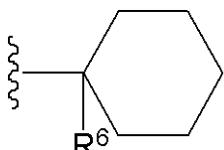
30

【化43】

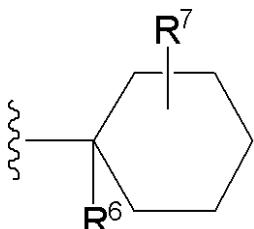


40

【化44】

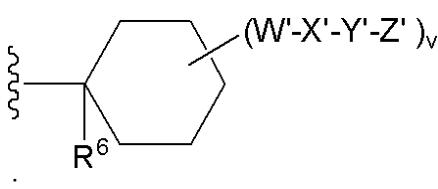


【化45】



または、

【化46】



;

R^1 ^aは、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい；

W' および W'' は、それぞれ独立に、非存在、 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、O、S、 NR^e 、CO、 COO 、 $CONR^e$ 、SO、 SO_2 、 $SONR^e$ 、または NR^eCONR^f 、ここで該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニルまたは C_{2-6} アルキニレニルは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り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_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該 C_{1-6} アルキレニル、 C_{2-6} アルケニレニル、 C_{2-6} アルキニレニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1以上のハロ、CN、 NO_2 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノまたは C_{2-8} ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；

Y' 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} アルケニレニルまたは C_{2-6} アルキニレニルは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り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_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、

10

20

30

40

50

2または3のハロ、C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₄ ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい；

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

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい5-または6-員環アリールまたは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^aは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル；

R^bは、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、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、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

R^eおよびR^fは、それぞれ独立に、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシクロアルキルアルキル；

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

qは0、1、2、3、4または5；

rは1または2；

tは2または3；そして、

vは2、3、4または5]。

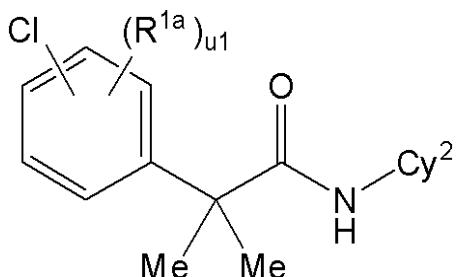
【0102】

ある態様において、Cy²がシクロヘキシルである場合、R¹は、3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル以外である。

【0103】

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

【化47】



IIa

[式中、構成可変部は上記に定義した通りであり、u1は0、1、2、3または4である]。

10

20

30

40

50

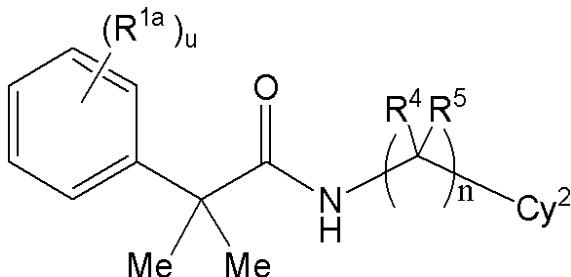
【0104】

ある態様において、u1は0 または1である。

【0105】

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

【化48】



10

20

30

40

IIb

[式中、構成可変部は上記に定義した通りである：

R^4 および R^5 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 R^{4a} により置換されていてよい；

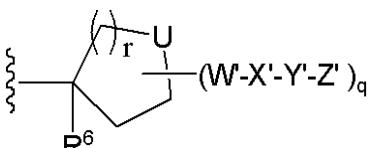
R^6 は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてよい C_{1-6} アルキル；

R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立に、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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 $S(O)_2N R^cR^d$ により置換されていてよい；

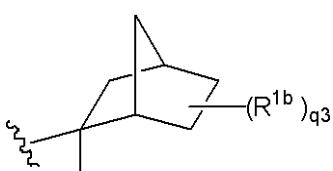
R^{4a} は、ハロ、CN、 NO_2 、OH、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、 C_{1-4} アルキルアミノまたは C_{2-8} ジアルキルアミノ；

Cy^2 は：

【化49】

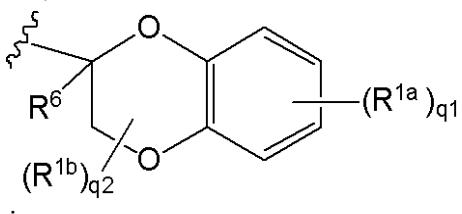


【化50】



または、

【化51】

; Uは、CH₂、NHまたはO;

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

Y'およびY''は、それぞれ独立に、非存在、C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニル、O、S、NR^e、CO、COO、CONR^e、SO、SO₂、SONR^e、またはNR^eCONR^f、ここで該C₁₋₆アルキレニル、C₂₋₆アルケニレニル、C₂₋₆アルキニレニルは、それぞれ1、2または3のハロ、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノによって置換されていてもよい;

Z'およびZ''は、それぞれ独立に、H、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄アルキルアミノまたはC₂₋₈ジアルキルアミノ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、ここで該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルは1、2または3のハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^d、NR^cC(O)OR^a、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、またはS(O)₂NR^cR^dにより置換されていてもよい;

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

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

あるいはここで2つの-W'-X'-Y'-Z'は、それらが結合している2つの隣接原子と共に、それぞれ1、2または3の-W''-X''-Y''-Z''によって置換されていてもよい5-または6-員環アリールまたは5-または6-員環ヘテロアリール基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^aは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル;

R^bは、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、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、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキル、またはシク

10

20

30

40

50

ロアルキルアルキル；

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

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

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

n は1、2または3；

q_1 は0、1、2、3または4；

q_2 は0、1、2または3；

q_3 は1、2または3；

q は0、1、2、3、4または5；

r は1または2；そして、

u は0、1、2、3、4または5]。

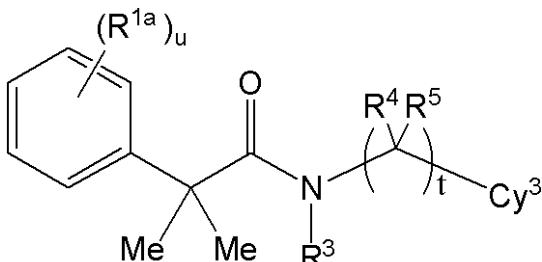
【0106】

ある態様において、 n は1である。

【0107】

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

【化52】



III

[式中、構成可変部は上記に定義した通りである]。

【0108】

ある態様において：

t は2または3；そして、

u は0、1、2、3、4または5、

である。

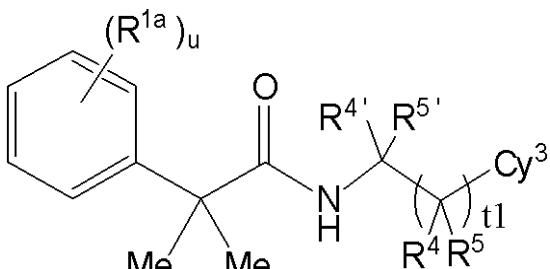
【0109】

ある態様において、 R^4 および R^5 の少なくとも1つはH以外である。

【0110】

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

【化53】



IIIa

10

20

30

40

50

[式中、構成可変部は上記に定義した通りである:]

R^4' は、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、または C_{1-4} ハロアルコキシにより置換されていてもよい; そして、

R^5' は、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 R^{4a} により置換されていてもよい; そして、

t_1 は1 または2]。

【0 1 1 1】

ある態様において、 t_1 は1である。

【0 1 1 2】

ある態様において、 t_1 は2である。

【0 1 1 3】

ある態様において、 t_1 は2である。

【0 1 1 4】

ある態様において、 R^4' は、OH、 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OH、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{1-4} ハロアルコキシにより置換されていてもよい。

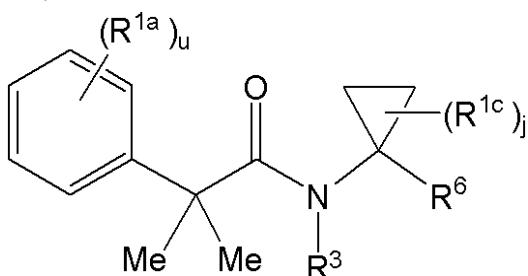
【0 1 1 5】

ある態様において、 R^4' は、1以上のOHまたは C_{1-4} アルコキシにより置換されていてもよい C_{1-4} アルキルである。

【0 1 1 6】

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

【化 5 4】



IV

[式中、構成可変部は上記に定義した通りである]。

【0 1 1 7】

ある態様において:

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキル;

R^6 は、Hまたは1以上のOHにより置換されていてもよい C_{1-6} アルキル;

R^{1a} は、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 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_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 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 $S(O)_2NR^cR^d$ により置換されていてもよい;

R^{1c} は、ハロ、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、フェニル、ベンジル、 $C(O)OR^g$ または OR^g ;

10

20

30

40

50

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

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

R^e 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、ヘテロアリール、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、またはシクロアルキルアルキル；

u は0、1、2、3、4または5；そして

j は0、1、2または3、

である。

【0 1 1 8】

ある態様において、 R^3 はHである。

【0 1 1 9】

ある態様において、 R^6 はHである。

【0 1 2 0】

ある態様において、 w は0または1である。

【0 1 2 1】

ある態様において、 R^{1c} は、OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、フェニルまたはベンジルである。

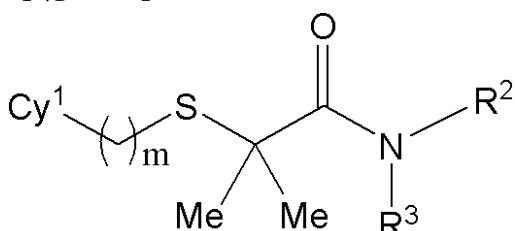
【0 1 2 2】

ある態様において、 R^{1c} はフェニルまたはベンジルである。

【0 1 2 3】

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

【化55】



V

[式中、構成可変部は上記に定義した通りである]。

【0 1 2 4】

ある態様において：

Cy^1 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；そして、

m は0、1、または2、

である。

【0 1 2 5】

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

【0 1 2 6】

ある態様において、 Cy^1 は1、2または3の-W-X-Y-Zによって置換されたアリールである。

10

20

30

40

50

【0127】

ある態様において、 Cy^1 は、非置換アリールである。

【0128】

ある態様において、 Cy^1 は、1、2 または3の-W-X-Y-Zによって置換されたフェニルである。

【0129】

ある態様において、 Cy^1 はフェニルである。

【0130】

ある態様において、 m は0 または1である。

【0131】

10

ある態様において、 m は0 または1である。

【0132】

ある態様において、 m は1であり、 Cy^1 は1つのハロによって置換されたフェニルである。

【0133】

ある態様において、 R^2 は $(CR^4R^5)_nCy^2$ である。

【0134】

20

ある態様において、 R^2 は $(CR^4R^5)_nCy^2$ であり、 n は0 または1である。

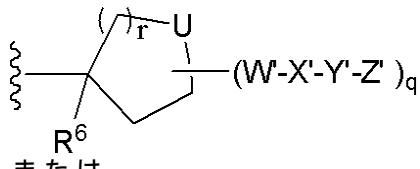
【0135】

ある態様において：

R^2 は $-(CR^4R^5)_nCy^2$ ；

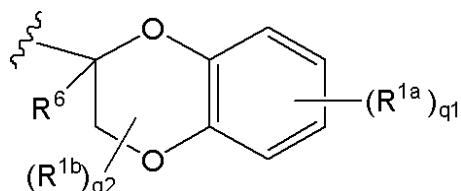
Cy^2 は：

【化56】



または、

【化57】



； そして、

n は1、

である。

【0136】

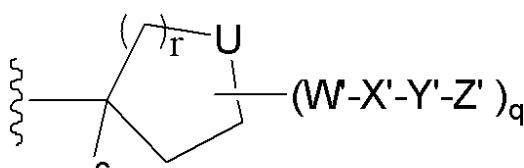
30

ある態様において：

R^2 は $-(CR^4R^5)_nCy^2$ ；

Cy^2 は：

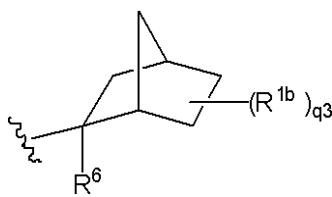
【化58】



または、

40

【化59】



; そして、
nは0、
である。

【0137】

ある態様において、R² は $(CR^4R^5)_t Cy^3$ である。 10

【0138】

ある態様において：

R² は $(CR^4' R^5') (CR^4R^5)_{t1} Cy^3$;

R⁴' は、ハロ、OH、CN、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ここで該 C₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルコキシ は1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、またはC₁₋₄ ハロアルコキシにより置換されていてもよい；

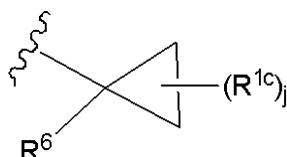
R⁵' は、H、ハロ、OH、CN、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、ここで該 C₁₋₄ アルキルまたはC₁₋₄ アルコキシ は1以上のハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノまたはC₂₋₈ ジアルキルアミノにより置換されていてもよい；そして、 20

t1は1 または2、
である。

【0139】

ある態様において、R² は

【化60】



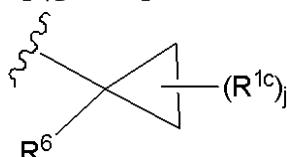
である。

【0140】

ある態様において、：

R² は：

【化61】



；
R^{1c} は、ハロ、OH、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ ハロアルキル、C₁₋₄ ヒドロキシアルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ ハロアルコキシ、フェニル、またはベンジル；そして、
jは0、1 または2、
である。

【0141】

ある態様において、R³ はHである。

【0142】

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

10

20

30

40

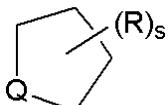
50

アルキル、C₅ アルキル、および C₆ アルキルを具体的に開示する意図である。

【0143】

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62】



10

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

【0144】

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。

【0145】

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

20

【0146】

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。

30

【0147】

本明細書において用いる、「アルケニル」の語は、1以上の二重炭素-炭素結合を有するアルキル基をいう。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニルなどが挙げられる。「アルケニレニル」の語は、二価の結合アルケニル基をいう。C₁ アルケニレニルの例は-CH=である。

40

【0148】

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。

40

【0149】

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、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅、などが挙げられる。

【0150】

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。

50

【0151】

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、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）でもよい。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、シクロヘキシリ、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、ピリドまたはチエノ誘導体なども含まれる。シクロアルキル基の炭素原子は、酸化されていてもよく、例えばオキソまたはスルフィド基を有してCOまたはCSを形成していてよい。

10

【0152】

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、N-オキソ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、ブリニル、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。

20

【0153】

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の定義には、非芳香族ヘテロ環に縮合（即ち、非芳香族ヘテロ環と結合を共有）した1以上の芳香環を有する部分も含まれ、例えば、ヘテロ環、例えば、インドレンおよびイソインドレン基のフタリミジル、ナフタリミジル、およびベンゾ誘導体が挙げられる。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ヘテロ原子または炭素原子は例えばSO、SO₂、CO、NOなどを形成するよう1または2のオキソまたはスルフィド基を有して、酸化されていてよい。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。「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、イミダゾリジニル、ならびに3H-イソベンゾフラン-1-オン、1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシドのラジカルなどが挙げられる。

30

40

50

【0154】

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

【0155】

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。

【0156】

本明細書において用いる、「ハロアルコキシ」は、-O-ハロアルキル基をいう。ハロアルコキシ基の例はOCF₃である。

10

【0157】

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

【0158】

本明細書において用いる、「アミノ」はNH₂をいう。

【0159】

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。

【0160】

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。

20

【0161】

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。

30

【0162】

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

40

【0163】

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。

【0164】

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。

【0165】

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。

50

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。

【0166】

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。

【0167】

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、あるいはこれらの混合物中の適当な塩基または酸とを反応させることによって調製できる；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。好適な塩の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences、17th ed.、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985、p. 1418およびJournal of Pharmaceutical Sciences、66、2 (1977)に記載されており、そのそれぞれは、その全体を引用により本明細書に含める。

10

20

30

40

50

【0168】

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

【0169】

合成

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

【0170】

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、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。

【0171】

本明細書に記載する方法は当該技術分野において公知のいずれの好適な方法によってモニターしてもよい。例えば、生成物形成は、分光学的手段、例えば、核磁気共鳴分光法(例えば、¹H または¹³C)、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。

【0172】

化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を伴う。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。

10

【0173】

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。

【0174】

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。

20

【0175】

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である。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。

30

【0176】

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。

【0177】

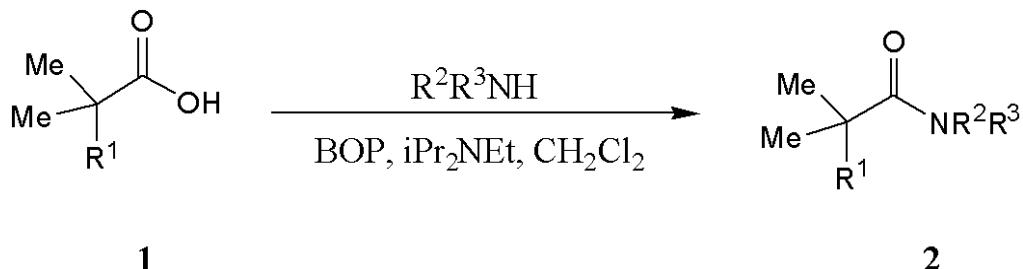
一連の式2のカルボキサミドは、スキーム1に記載の方法によって調製することが出来る。カルボン酸1を適当なアミン(一級または二級)にカップリング試薬、例えば、BOPを用いてカップリングすると、所望の生成物2が得られる。

40

【0178】

スキーム1

【化63】



【0179】

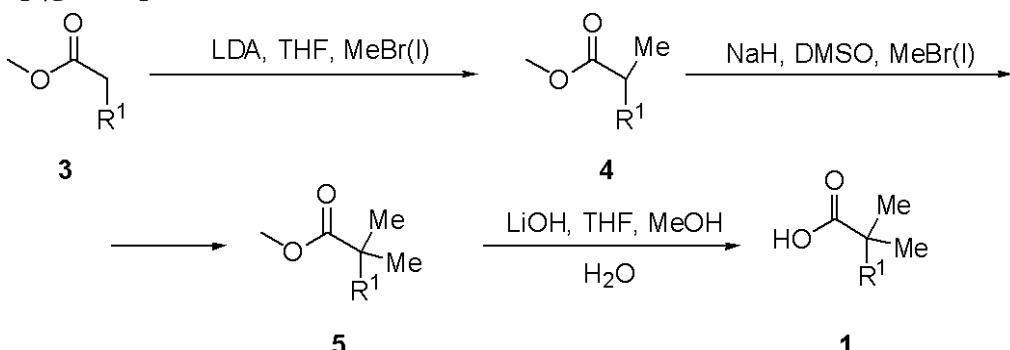
10

一連の式1のカルボン酸は、スキーム2に記載の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3の臭化メチルまたはヨウ化メチルによるモノ-メチル化により、モノ-メチル化カルボキシラート4が得られ、これを好適な塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下、好適な溶媒、例えば、DMSO中での第二の臭化メチルまたはヨウ化メチルにより処理すると、ビス(メチル化)カルボキシラート5が得られる。最後に5の塩基性加水分解により、対応するカルボン酸1が得られる。

【0180】

スキーム2

【化64】



【0181】

30

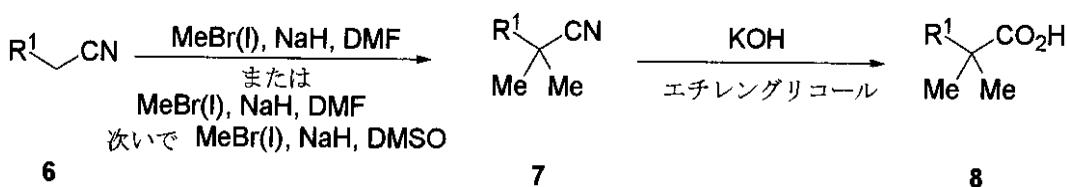
一連の式8のカルボン酸は、スキーム3に記載の方法によって調製することが出来る。アルファ-置換アセトニトリル6を、好適な溶媒、例えば、DMF中、好適な塩基、例えば、水素化ナトリウムおよび過剰の臭化メチルまたはヨウ化メチルにより処理するか、あるいは、順に、以下に記載のように、好適な条件にて臭化メチルまたはヨウ化メチルでの2段階メチル化に供することにより、置換(ビス)メチル化カルボニトリル7が得られる。塩基性加水分解により所望のカルボン酸8が得られる。

【0182】

30

スキーム3

【化65】



【0183】

40

式10の一級アミン(ここでR^xは、好適な置換基、例えば、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはアリールであつてよい; Uは例えば、CH₂、O、NMe、NBocなど、nは例えば、1または2、mは例えば、1または2)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つ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

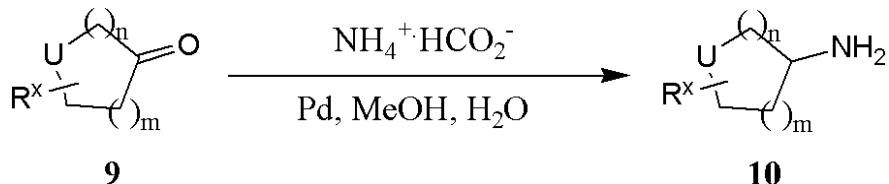
50

ン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。

【0184】

スキーム4

【化66】



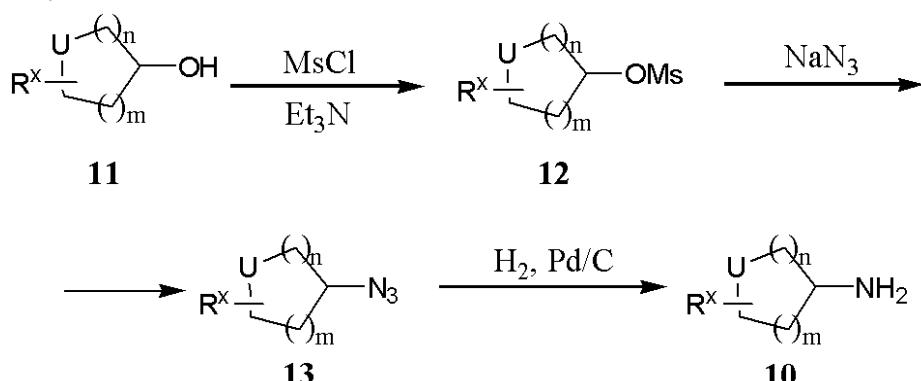
【0185】

あるいは、一級アミン10は適当なアルコール11からメシリ化、次いでメシラート12の対応するアジド13への変換を介して調製することが出来、スキーム5に示すように13を還元すると所望の一級アミン10が得られる。

【0186】

スキーム5

【化67】



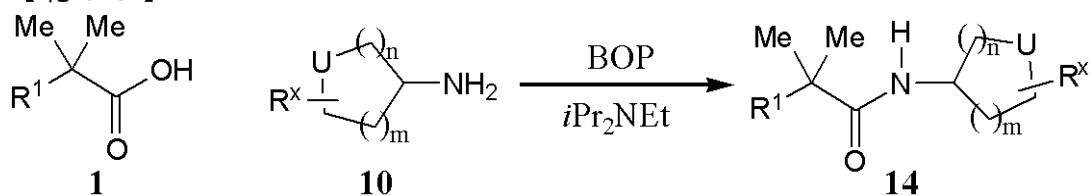
【0187】

式14のカルボキサミドはスキーム6(ここでU、 R^x 、nおよびmはスキーム4に定義したとおり)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。

【0188】

スキーム6

【化68】



【0189】

式18のカルボキサミドはスキーム7(ここで R^x 、nおよびmはスキーム4および5において定義したとおり; R^i は例えれば、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、アルコキカルボニル、カルボサイクル、ヘテロサイクルなど)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、17が得られ、これを常套方法によりカルボキサミド18に変換することが出来る。

【0190】

スキーム7

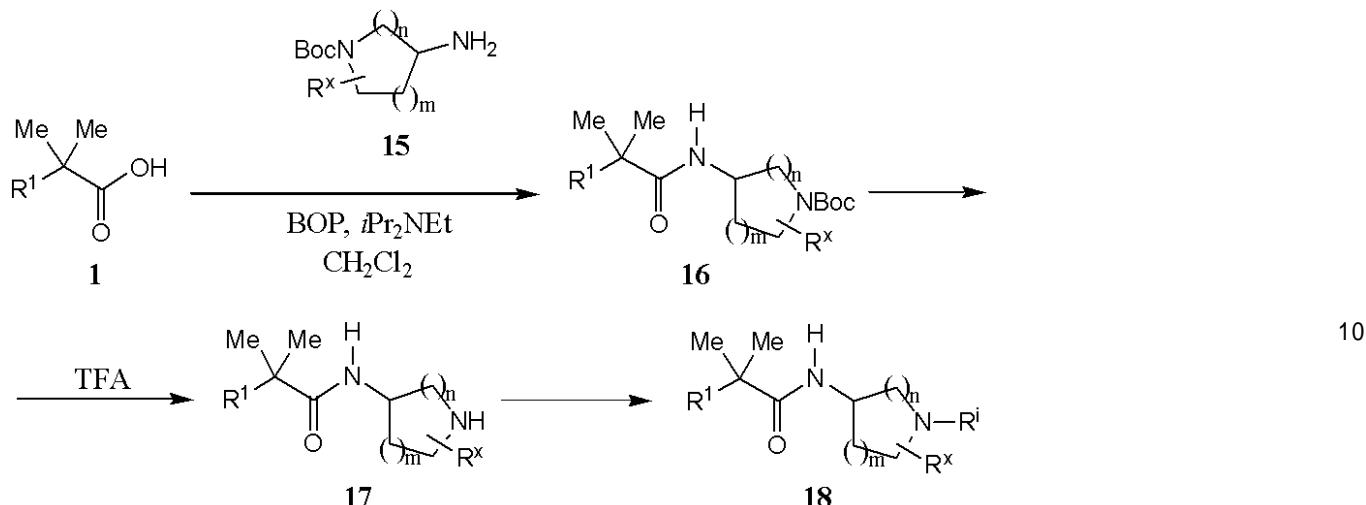
10

20

30

40

【化69】



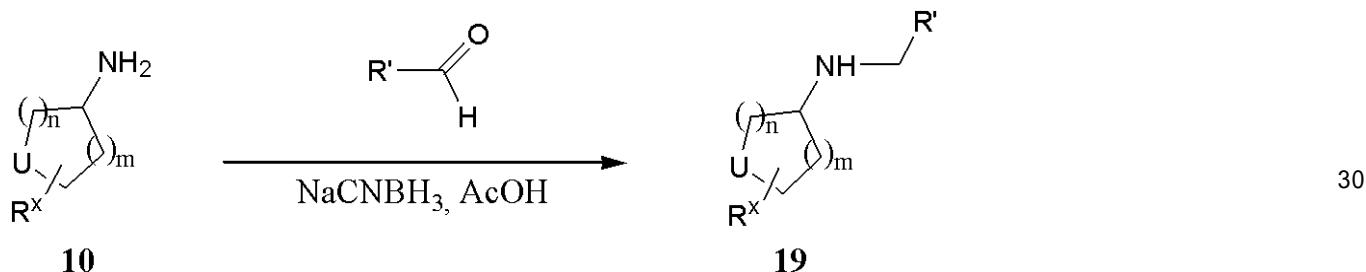
【0191】

スキーム 8 (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、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、ヘテロシクロアルキルアルキルなど; m は例えば、1 または 2; n は例えば、1 または 2) によると、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 R' C HO (ここで 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、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキルなど)との反応から調製することができる。

【0192】

スキーム 8

【化70】



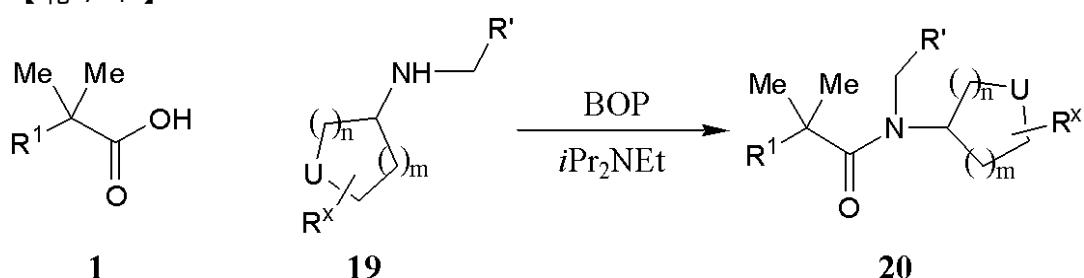
【0193】

式 20 のカルボキサミドは標準的方法にて好適なカップリング試薬および好適な塩基を用いることにより、スキーム 9 (R' はスキーム 8において定義したとおり、U、R^x、n および m 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できる。

【0194】

スキーム 9

【化71】



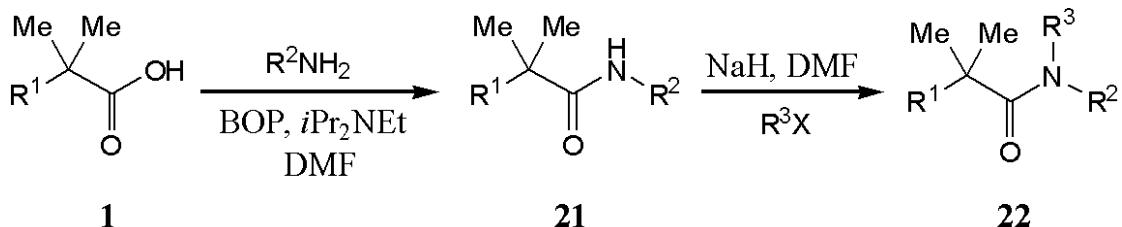
【0195】

あるいは、式 22 のカルボキサミドはスキーム 10 (Xはハロ) 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 R^2NH_2 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 R^3X (ここで R^3 はアルキル、またはシクロアルキルであり得る) によりアルキル化すると所望の化合物22に変換できる。

【0196】

スキーム 10

【化72】



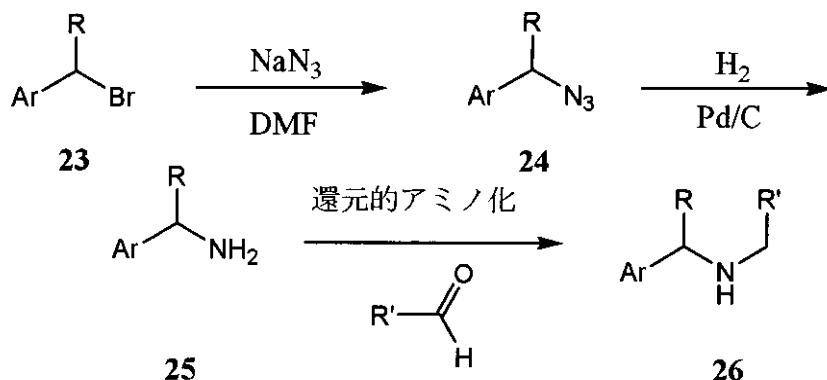
【0197】

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 (Arは芳香族部分、例えば、フェニルまたはピリジル; R' はスキーム 8において定義したとおり; そして R は例えば、アルキル、シクロアルキル、アリールアルキルなど) に示す方法にしたがって調製することが出来る。好適なプロミド、例えば、23はまず対応するアジド 24に変換することが出来、次いで所望の一級アミン 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 $R'CHO$ の一級アミン 25による還元的アミノ化により式 26 の二級アミンが得られる。

【0198】

スキーム 11

【化73】



【0199】

式 32 のアミンはスキーム 12 (ここで R^{111} および R^{111} はそれぞれ例え、H、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはその他の好適な置換基) 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o-ヒドロキシアセトフェノン27は、エピクロロヒドリンおよび好適な塩基と反応して対応するエーテル28を与えることが出来る。28をバイヤービリガー酸化に供することにより、アセトキシ中間体29が得られ、これを1工程で鹼化および閉環させるとアルコール30が得られる。アルコール 30の対応するアルデヒド 31へのTPAP およびNMOによる酸化、次いで、所望のアミン R^3NH_2 による還元的アミノ化により、化合物32 (ここで R^3 はH、アルキル、シクロアルキルでありうる) が形成される。

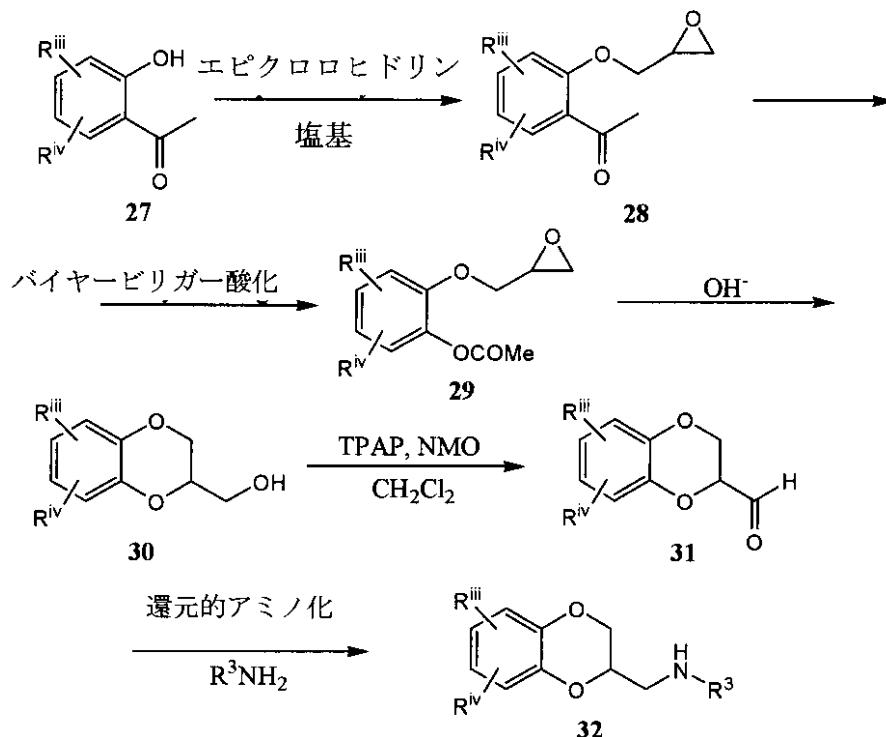
【0200】

スキーム 12

40

50

【化74】



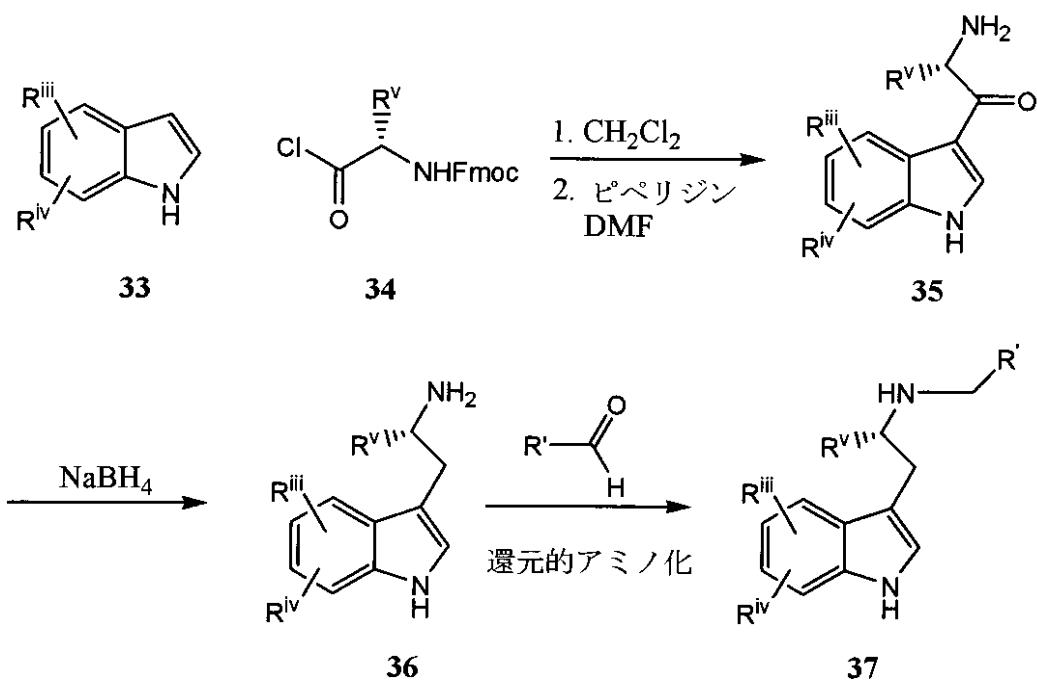
【0201】

一級アミン36および二級アミン37はスキーム13 (R^{III}およびR^{IV}はスキーム12において定義したとおり; R'はスキーム8において定義したとおり; R^VはH、アルキル、ハロアルキル、アリール、ヘテロアリールなど)に示す方法にしたがって調製することができる。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Fmoc基のDMSO中のピペリジンによる切断によりケトン化合物35が得られる。35のカルボニル基のNaBH₄による還元により一級アミン36が得られ、これを適当なアルデヒドR'CHOで還元的アミノ化条件下で処理すると二級アミン37が得られる。

【0202】

スキーム13

【化75】



【0203】

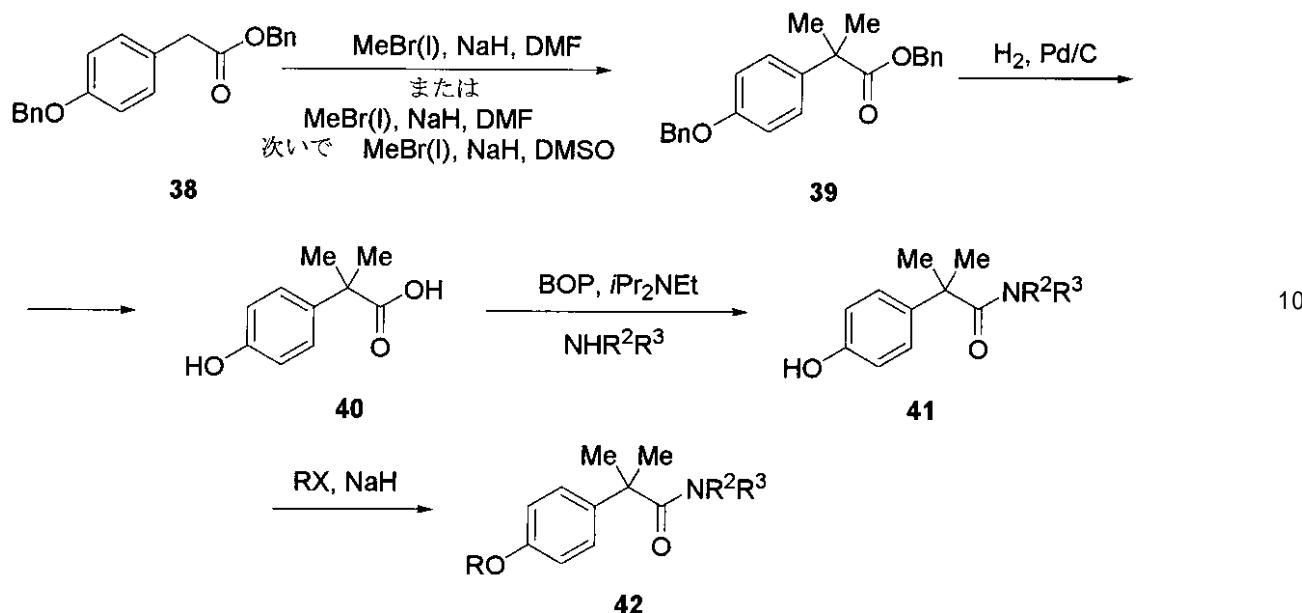
一連の化合物42は、スキーム14に記載の方法によって調製することが出来る。化合物38を以前に記載された標準的方法によってメチル化することにより所望のビス(メチル化)生成物39が得られる。39の両方のベンジル(Bn)基を水素化により除去すると脱保護化合物40が得られる。一級または二級アミンNHR²R³(R²はアルキル、シクロアルキルなどでありうる; R³はH、アルキル、シクロアルキル等であり得る)により処理すると式41のアミドが得られる。41の遊離ヒドロキシル基は様々なエーテルアナログ42に常套方法によって変換でき、ここでRはアルキル、アリール、シクロアルキル、アリールアルキルまたはその他の好適な基でありうる。

30

【0204】

スキーム14

【化76】



【0205】

20

一連の化合物44は、スキーム15 (Arはアリール、ヘテロアリールまたはその誘導体)に記載の方法によって調製することができる。フェノール41は対応するトリフラーート43に変換することが出来、これをPd触媒Suzukiカップリングに供すると化合物44(ここでR²はアルキル、シクロアルキルなどであり得、R³はH、アルキル、シクロアルキルであり得る)が得られる。

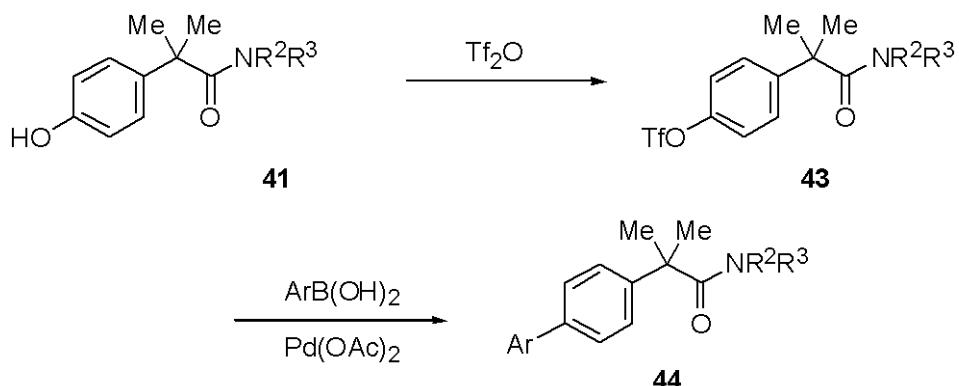
【0206】

20

スキーム15

【化77】

30



【0207】

40

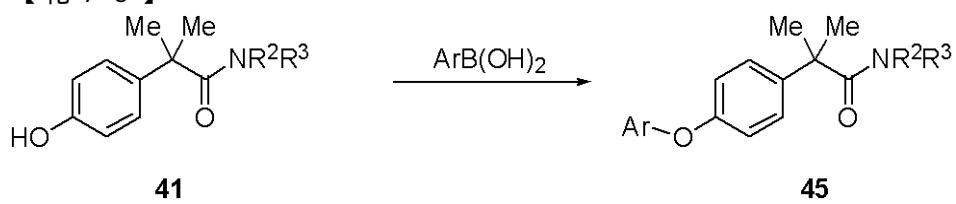
一連の化合物45は、スキーム16 (Arは、例えば、アリールまたはヘテロアリールまたはその誘導体であり得る)に記載の方法によって調製することができる。41の遊離フェノール基を直接ArB(OH)₂とカップリングさせるとアリールまたはヘテロアリールエーテルカップリング生成物45(ここでR²はアルキル、シクロアルキル等であり得、R³はH、アルキル、シクロアルキルでありうる)が得られる。

【0208】

40

スキーム16

【化78】



【0209】

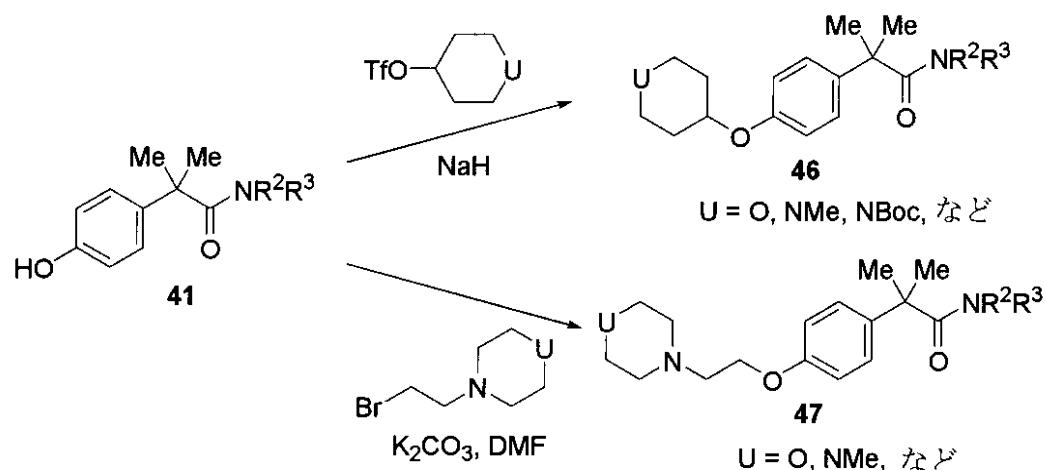
一連の4-ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル-エーテル化合物46および47は、スキーム17に記載の方法によって調製することが出来る。41の遊離フェノールを様々なヘテロシクロアルキルトリフラートまたはヘテロシクロアルキルアルキルハライドで処理するとヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル-エーテル化合物46および47が得られる。

10

【0210】

スキーム17

【化79】



20

【0211】

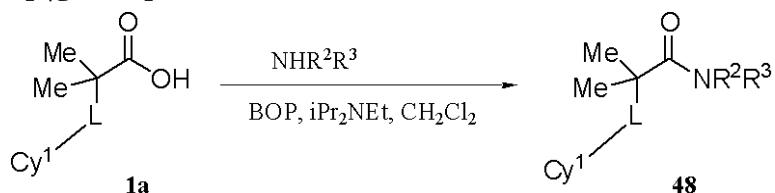
一連の式48のカルボキサミドはスキーム18(Lは例えば、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ または $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-}$; mは例えば、0、1、または2; Cy¹は例えば、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはその誘導体)に示す方法によって調製される。式1aのカルボン酸を、好適なカップリング試薬、例えば、BOPを用いてアミン NHR²R³とカップリングさせると所望の化合物48(ここでR²は、アルキル、シクロアルキルなどであり得R³はH、アルキル、シクロアルキルであり得る)が得られる。

30

【0212】

スキーム18

【化80】



40

【0213】

スキーム19に示すように、一連の式52のカルボン酸は示す方法にしたがって調製することが出来、ここでL¹はSまたはOであり、Rは、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアリル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはその誘導体であり得る。適当なチオールまたはアルコール49とプロモ酢酸メチルとの溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ア

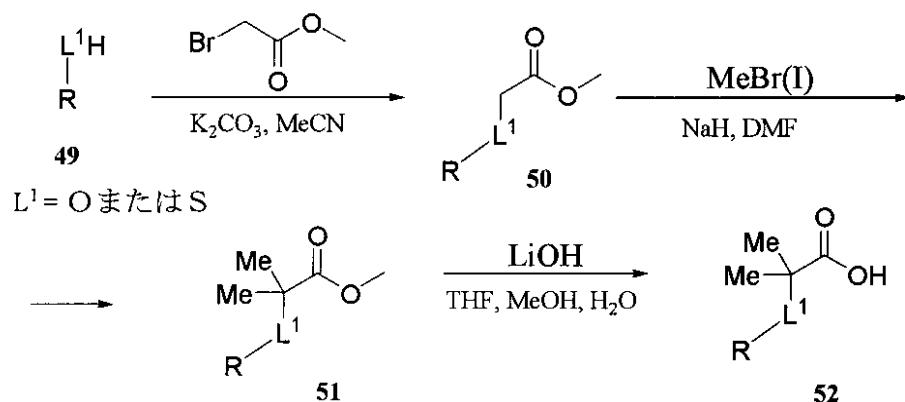
50

セトニトリルまたはジクロロメタン中の好適な塩基、例えば、炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウム、トリエチルアミンまたは水素化ナトリウムの存在下での反応により、チオエーテルまたはエーテル 50 が得られる。50 の、好適な溶媒、例えば、DMF または THF 中、好適な塩基、例えば、水素化ナトリウムまたは LDA の存在下での過剰の臭化メチルまたはヨウ化メチルでの処理により、メチルエステル 51 が得られ、これを塩基性加水分解に供すると所望のカルボン酸 52 が得られる。

【0214】

スキーム 19

【化81】



10

20

30

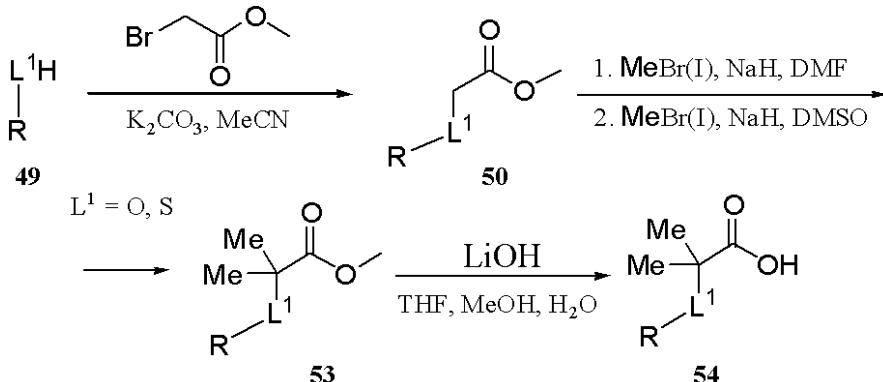
【0215】

ジ-メチル化工程はスキーム 20 (R は例え、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアリル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキルまたはその誘導体であり得る) に示すように順次行えよ。エーテルまたはチオエーテル 50 の好適な溶媒、例えば、DMF または THF 中、好適な塩基、例えば、NaH、LDA または LiHMDS の存在下での 1 当量の臭化メチルまたはヨウ化メチルでのメチル化、次いで塩基、例えば、NaH の存在下、溶媒、例えば、DMSO 中での MeBr(I) による第二のアルキル化によりジ-メチル化エステル 53 が得られ、これを塩基性加水分解に供すると所望のカルボン酸 54 が得られる。

【0216】

スキーム 20

【化82】



40

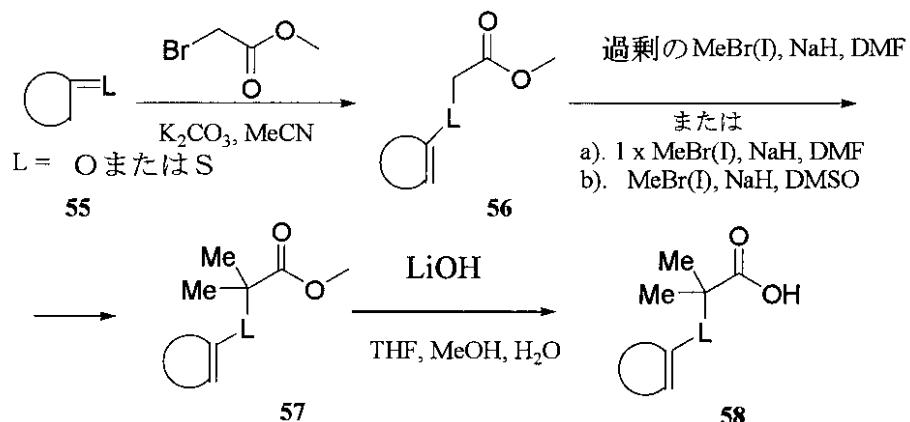
【0217】

あるいは、適当なシクロ-ケトンまたはシクロ-チオケトン 55 (ここで環は炭素環またはヘテロ環であり得る) から出発してスキーム 21 にしたがって、一連の式 58 のカルボン酸 (ここで環は芳香族または非-芳香族) が調製できる。

【0218】

スキーム 21

【化83】



【0219】

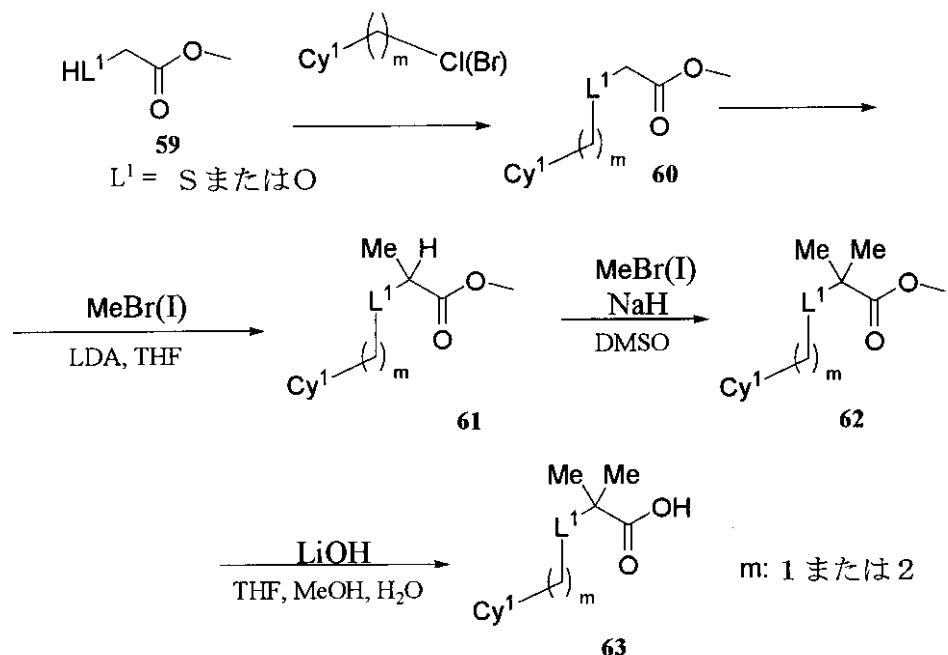
一連の式 63カルボン酸(ここで、 L^1 はOまたはS)は、スキーム 22に記載の方法によって調製することが出来る。化合物59の好適なクロリドまたはプロミドによるO-またはS-アルキル化により、メチルエステル60が得られる。エステル 60のLDAの存在下での臭化メチルまたはヨウ化メチルによるメチル化により、モノ-メチル化 エステル61が得られ、これをNaHの存在下、DMSO中でのさらなる臭化メチルまたはヨウ化メチルによる第二のメチル化に供すると対応するジ-メチル化 エステル62が得られる。最後に、塩基性加水分解により所望の カルボン酸 63(ここで Cy^1 は環状部分、例えば、アリールまたはヘテロアリール)が得られる。

20

【0220】

スキーム 22

【化84】



30

40

【0221】

あるいは、一連の式 67のカルボン酸(ここで L^1 はOまたはSであり m は1 または2)は、スキーム 23にしたがって調製することが出来る。適当なアルコールまたはチオール 64(ここで Cy^1 は環状部分、例えば、アリールまたはヘテロアリール)とクロロアセトニトリルとの、ナトリウムエトキシドの存在下、還流条件下での反応によりニトリル65が得られ

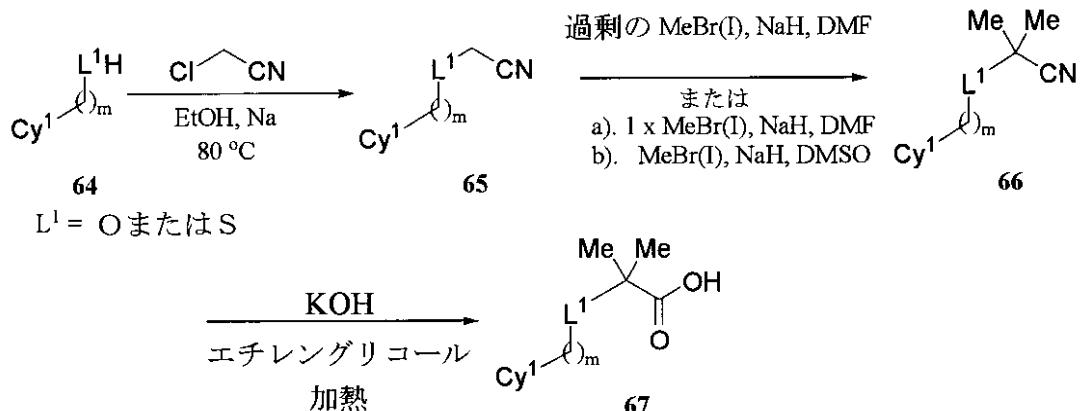
50

る。スキーム 23 に示すような標準的方法での 65 の 1 回以上のメチル化によりニトリル 66 が得られ、これを塩基性加水分解に供すると所望のカルボン酸 67 が得られる。

【0222】

スキーム 23

【化 85】



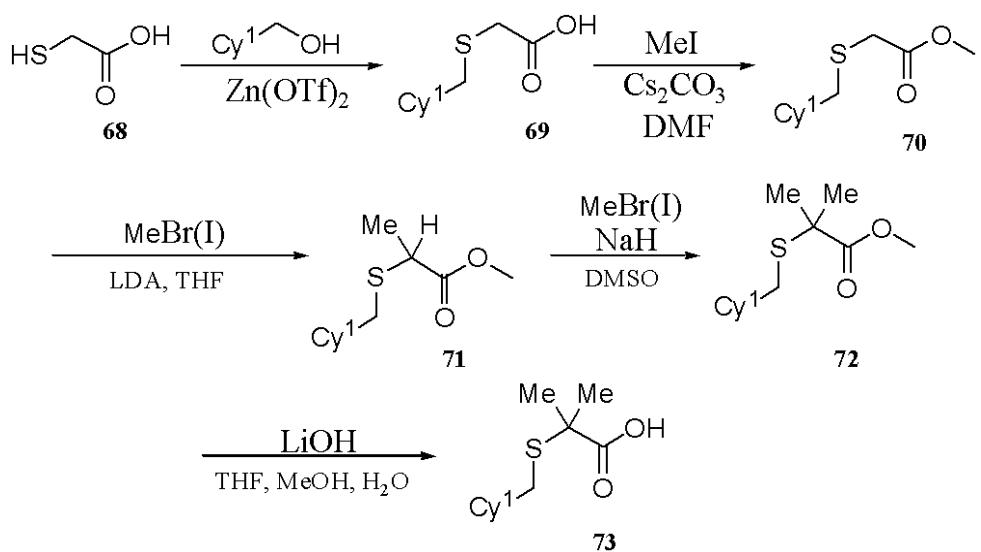
【0223】

あるいは、特に Cy^1 がヘテロアリールの場合、スキーム 24 にしたがって、カルボン酸 73 は、適当なアルコール Cy^1CH_2OH とチオグリコール酸 68 との、ルイス酸、例えば、亜鉛トリフルオロメタンスルホナートの存在下、還流条件下での反応によって調製することができる。次いで 69 をスキーム 24 に示すような標準的方法で処理することにより所望のカルボン酸 73 が得られる。カルボニルの - 位のジ - メチル化は、スキーム 24 に示すように 2 工程で、またはスキーム 21 に示すように 1 工程で達成することができる。

【0224】

スキーム 24

【化 86】



【0225】

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。

【0226】

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

10

【0227】

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

【0228】

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

20

【0229】

11 HSD1-関連疾患の例としては、肥満、糖尿病、グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血糖、高血圧、高脂血症、認知障害、痴呆症、線内障、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。

【0230】

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

30

【0231】

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

40

【0232】

本明細書において用いる場合、「細胞」という用語は、インビトロ、エキソビオまたはインビオの細胞を意味する。ある態様において、エキソビオの細胞は、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、インビオの細胞は、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、臍臍細胞、肝細胞、神経細胞、または眼を構成する細胞である。

50

【0233】

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

【0234】

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

10

【0235】

本明細書において用いる場合、「治療上有効量」という用語は、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて研究者、獣医、医者またはその他の臨床家によって調べられる生物学的または医学的応答を誘発する活性化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)；

20

(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。

30

【0236】

医薬製剤および剤形

医薬として用いる場合、本発明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囊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。

40

【0237】

本発明は、1以上の医薬上許容される担体と組み合わせて1以上の上記の本発明の化

50

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つてよい。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。

【0238】

10

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

【0239】

20

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

【0240】

30

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

【0241】

40

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

【0242】

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

【0243】

50

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

【0244】

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

【0245】

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

【0246】

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

20

【0247】

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

30

【0248】

本発明の化合物の治療用量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与方法、患者の健康状況および症状、および処方する医師の判断にしたがって変動しうる。医薬組成物における本発明の化合物の割合または濃度は、用量、化学的性質(例えば、疎水性)、および投与経路のような多数の因子によって変動しうる。例えば、本発明の化合物は非経口投与のための化合物を約0.1~約10%w/v含む生理的緩衝水溶液において提供される。典型的な用量範囲は約1μg/kg~約1g/kg体重/日である。ある態様において、用量範囲は約0.01mg/kg体重/日~約100mg/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。有効用量はインピ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。

40

【0249】

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

【0250】

標識化合物およびアッセイ方法

本発明の別の側面は放射標識された本発明の化合物に関し、それは放射性イメージングのみならず、インピトロおよびインピ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

50

は、かかる放射標識化合物を含む酵素アッセイも包含する。

【0251】

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

10

【0252】

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

20

【0253】

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

20

【0254】

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

30

【0255】

キット

本発明はまた、例えば、11-HSD1-関連疾患または障害、肥満、糖尿病およびその他の本明細書にて言及する疾患の治療または予防に有用な医薬キットも包含し、かかるキットは、治療上有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を含んでいる1以上の容器を含む。かかるキットはさらに、所望により、1以上の様々な常套の医薬キット成分、例えば、1以上の医薬上許容される担体を含む容器、追加的な容器等を含んでいてもよく、これは当業者に明らかである。挿入されて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

【0256】

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

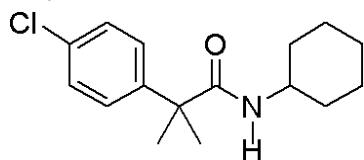
40

【実施例】

【0257】

実施例 1

【化87】



【0258】

2-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド

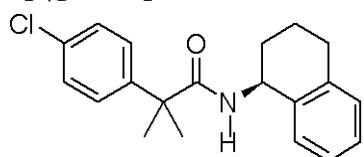
BOP (200 μ L, DMF中0.25 M, 50 μ mol) を2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパン酸 (200 μ L, DMF中0.25 M, 50 μ mol) の溶液に室温で添加し、次いで N-メチルモルホリン (40 μ L) を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、DMF 中のシクロヘキシルアミンの溶液 (200 μ L, DMF中0.25 M, 50 μ mol) を添加した。その結果得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次いでTFAによりPH = 2.0に調整し、DMSO (1100 μ L) で希釈した。その結果得られた溶液を分取HPLCで精製し、所望の生成物 2-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミドを得た。

LCMS: ($M+H$)⁺ = 280.0/282.0

【0259】

実施例 2

【化88】



【0260】

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロパンアミド

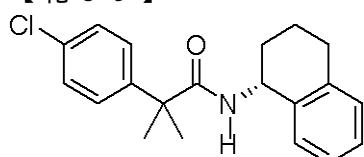
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: ($M+H$)⁺ = 328.0/330.0

【0261】

実施例 3

【化89】



【0262】

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロパンアミド

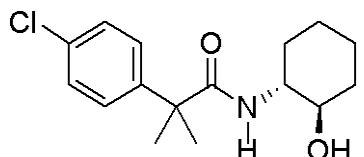
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: ($M+H$)⁺ = 328.0/330.0

【0263】

実施例 4

【化90】



【0264】

2-(4-クロロフェニル)-N-[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

10

20

30

40

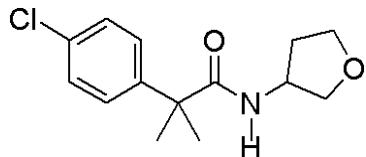
50

LCMS: $(M+H)^+ = 296.0/298.0$

【0265】

実施例 5

【化91】



【0266】

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド

10

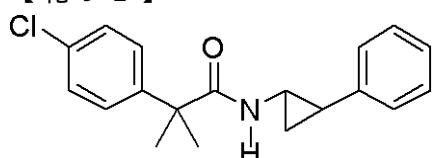
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 268.0/270.0$

【0267】

実施例 6

【化92】



【0268】

2-(4-クロロフェニル)-2-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)プロパンアミド

20

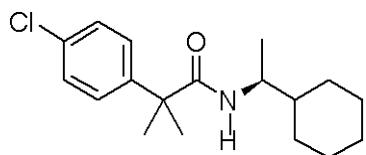
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 314.0/316.0$

【0269】

実施例 7

【化93】



【0270】

2-(4-クロロフェニル)-N-[(1S)-1-シクロヘキシリルエチル]-2-メチルプロパンアミド

30

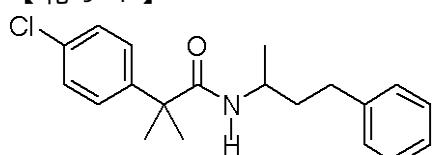
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 308.1/310.1$

【0271】

実施例 8

【化94】



【0272】

2-(4-クロロフェニル)-N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-2-メチルプロパンアミド

40

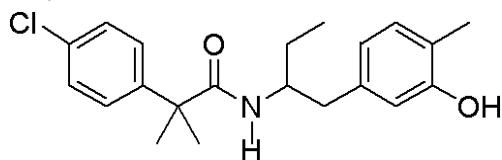
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

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

【0273】

実施例 9

【化95】



【0274】

2-(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]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

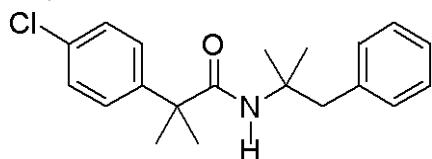
LCMS: $(M+H)^+ = 360.1/362.1$

10

【0275】

実施例 10

【化96】



【0276】

2-(4-クロロフェニル)-N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-2-メチルプロパンアミド

20

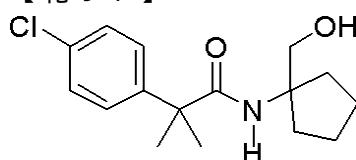
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

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

【0277】

実施例 11

【化97】



【0278】

2-(4-クロロフェニル)-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロ pentyl]-2-メチルプロパンアミド

30

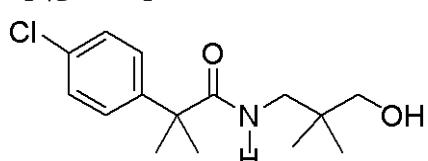
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 296.0/298.0$

【0279】

実施例 12

【化98】



【0280】

2-(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)-2-メチルプロパンアミド

40

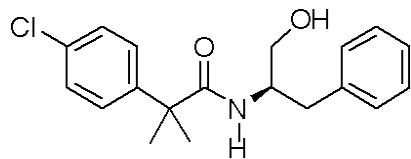
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 284.0/286.0$

【0281】

実施例 13

【化99】



【0282】

N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

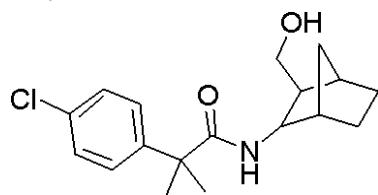
LCMS: $(M+H)^+ = 332.0/334.0$

10

【0283】

実施例 14

【化100】



【0284】

2-(4-クロロフェニル)-N-[3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-2-メチルプロパンアミド

20

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

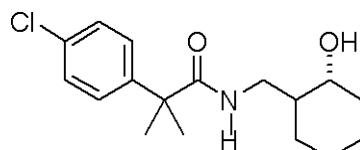
LCMS: $(M+H)^+ = 322.0/324.0$

10

【0285】

実施例 15

【化101】



30

【0286】

2-(4-クロロフェニル)-N-{{[(トランス)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

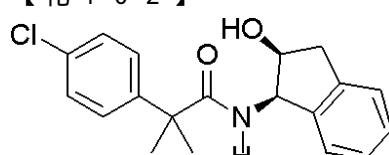
LCMS: $(M+H)^+ = 310.1/312.0$

40

【0287】

実施例 16

【化102】



【0288】

2-(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]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

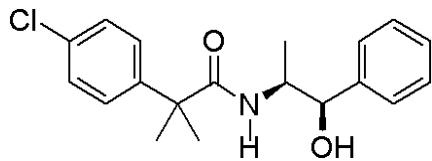
LCMS: $(M+H)^+ = 330.0/332.0$

40

【0289】

実施例 17

【化103】



【0290】

2-(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]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

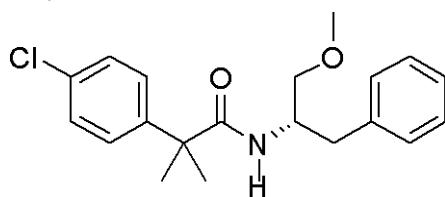
LCMS: $(M+H)^+ = 332.0/334.0$; $(M - H_2O + H)^+ = 314.0/316.0$

10

【0291】

実施例 18

【化104】



【0291】

N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-2-(4-クロロフェニル)-2-メチルプロパンアミド

20

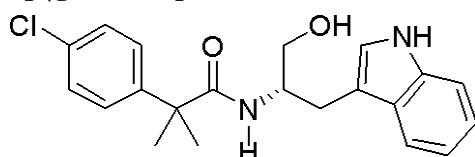
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

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

【0293】

実施例 19

【化105】



30

【0293】

2-(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]-2-メチルプロパンアミド

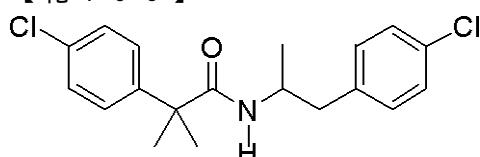
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 371.1/373.1$

【0295】

実施例 20

【化106】



40

【0295】

2-(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]-2-メチル-2-プロパンアミド

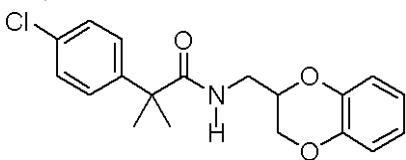
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

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

【0297】

実施例 21

【化107】



【0298】

2-(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)-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

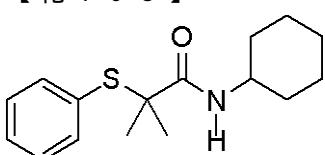
LCMS: $(M+H)^+ = 346.0/348.0$

10

【0299】

実施例 22

【化108】



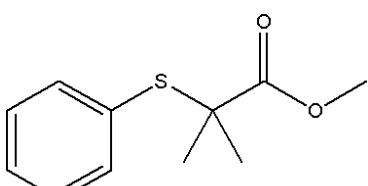
【0300】

N-シクロヘキシリ-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

20

工程 1. メチル 2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノエート

【化109】



【0301】

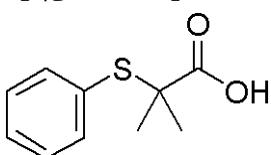
水素化ナトリウム (鉱油中60%、1.08 g、27.1 mmol) をDMF (20 mL) に懸濁し、0 に冷却した。THF (40 mL) 中のメチル(フェニルチオ)アセテート (2.15 g、11.8 mmol) の溶液をカニューレを介して0 で添加した。10分間0 で攪拌した後、ヨウ化メチル (3.67 mL、59.0 mmol) を0 で滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを水およびEtOAc の添加によりクエンチした。すべての固体が溶解するまで数分間攪拌した後、層を分離した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:エーテル、2:1)にかけると所望の生成物 (2.25 g、90.7% 収率) が得られた。

30

【0302】

工程 2. 2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパン酸

【化110】



40

【0303】

メチル 2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパノエート (1.126 g、5.35 mmol) をTHF (15 mL) およびメタノール (5 mL) に溶解した。その溶液を水酸化リチウム-水和物水溶液 (1.12 g、5 mL の水中 26.8 mmol) で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を除き、残りの水溶液を1 N HCl 溶液でpH 2まで酸性にした。酢酸エチルを添加し、層を分離した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過して濃縮し、所望のカルボン酸を白色固体として得た (1.020 g、97.1% 収率)。

【0304】

50

工程 3.

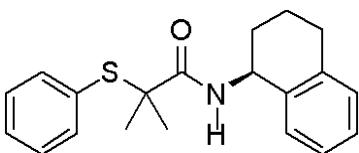
2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパン酸を実施例1と同様の手順を用いて最終化合物に変換した。

LCMS: $(M+H)^+ = 278.0$

【0 3 0 5】

実施例 23

【化 1 1 1】



【0 3 0 6】

2-メチル-2-(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]プロパンアミド

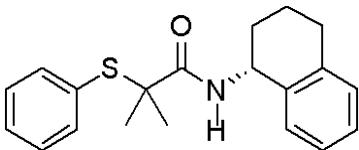
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0 3 0 7】

実施例 24

【化 1 1 2】



【0 3 0 8】

2-メチル-2-(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]プロパンアミド

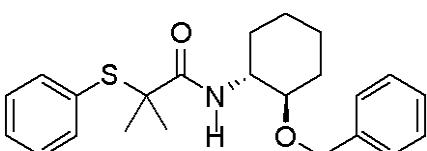
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0 3 0 9】

実施例 25

【化 1 1 3】



【0 3 1 0】

N-[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

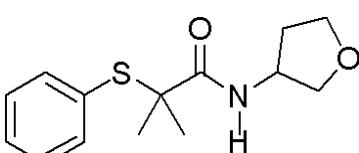
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 384.1.0$

【0 3 1 1】

実施例 26

【化 1 1 4】



【0 3 1 2】

2-メチル-2-(フェニルチオ)-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド

この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

10

20

30

40

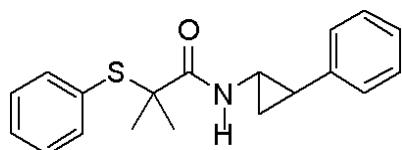
50

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

【0313】

実施例 27

【化115】



【0314】

2-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

10

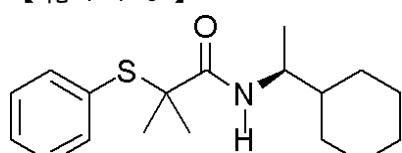
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0315】

実施例 28

【化116】



【0316】

N-[(1S)-1-シクロヘキシリルエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

20

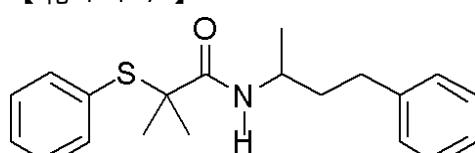
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0317】

実施例 29

【化117】



【0318】

N-(1-メチル-3-フェニルプロピル)-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

30

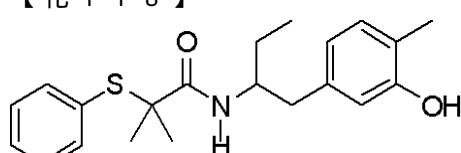
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0319】

実施例 30

【化118】



【0320】

N-[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル)プロピル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

40

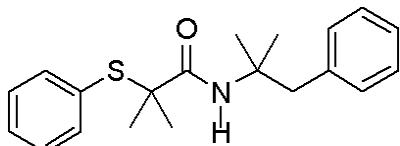
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0321】

実施例 31

【化119】



【0322】

N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

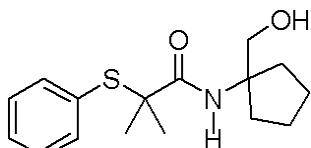
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0323】

実施例 32

【化120】



【0324】

N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロ pentyl]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

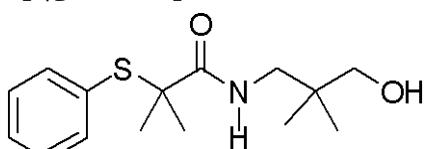
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 294.0$

【0325】

実施例 33

【化121】



【0326】

N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

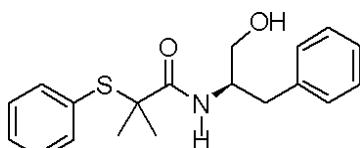
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0327】

実施例 34

【化122】



【0328】

N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0329】

実施例 35

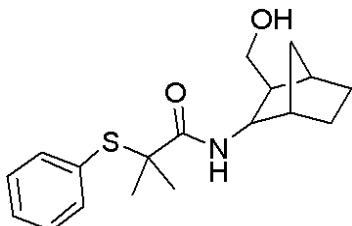
10

20

30

40

【化123】



【0330】

N-[3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

10

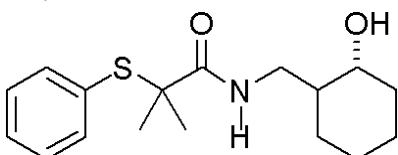
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 320.1$

【0331】

実施例 36

【化124】



【0332】

N-{[(トランス)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

20

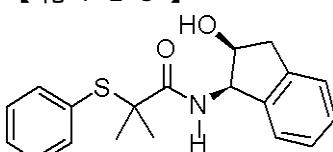
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0333】

実施例 37

【化125】



30

【0334】

N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

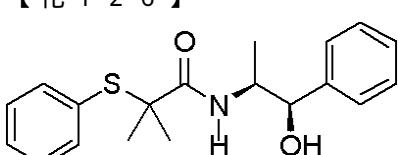
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0335】

実施例 38

【化126】



40

【0336】

N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-(フェニルエチル)]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

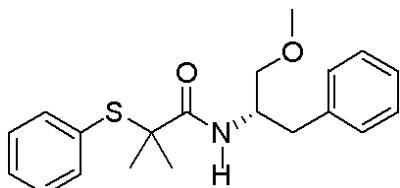
LCMS: $(M+H)^+ = 330.0$; $(M - H_2O + H)^+ = 312.0$

【0337】

実施例 39

50

【化127】



【0338】

N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

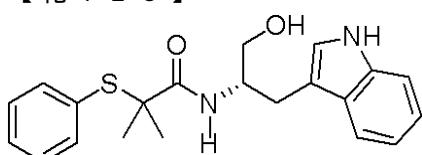
LCMS: $(M+H)^+ = 344.1$

10

【0339】

実施例 40

【化128】



【0340】

N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

20

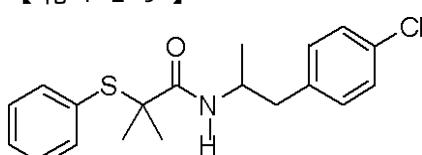
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 369.1$

【0341】

実施例 41

【化129】



【0342】

N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

30

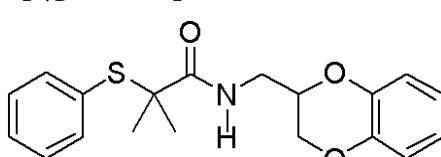
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 348.0/350.0$

【0343】

実施例 42

【化130】



【0344】

N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)-2-メチル-2-(フェニルチオ)プロパンアミド

40

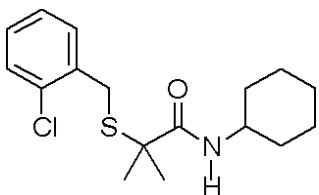
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 344.0$.

【0345】

実施例 43

【化131】



【0346】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-シクロヘキシリ-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

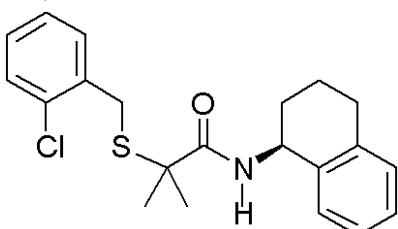
LCMS: $(M+H)^+ = 326.0/328.0$

10

【0347】

実施例 44

【化132】



【0348】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチル-N-[(1S)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロパンアミド

この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

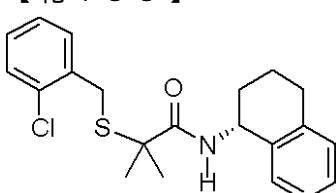
LCMS: $(M+H)^+ = 374.0/376.0$

20

【0349】

実施例 45

【化133】



30

【0350】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチル-N-[(1R)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]プロパンアミド

この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

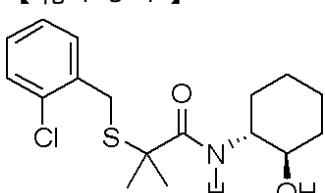
LCMS: $(M+H)^+ = 374.0/376.0$

40

【0351】

実施例 46

【化134】



【0352】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロヘキシリ]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

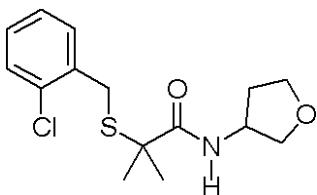
LCMS: $(M+H)^+ = 342.0/344.1$

50

【0353】

実施例 47

【化135】



【0354】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド

10

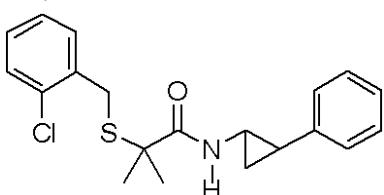
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 314.0/316.0$

【0355】

実施例 48

【化136】



【0356】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチル-N-(2-フェニルシクロプロピル)プロパンアミド

20

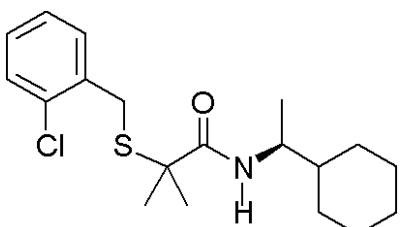
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0357】

実施例 49

【化137】



【0358】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1S)-1-シクロヘキシルエチル]-2-メチルプロパンアミド

30

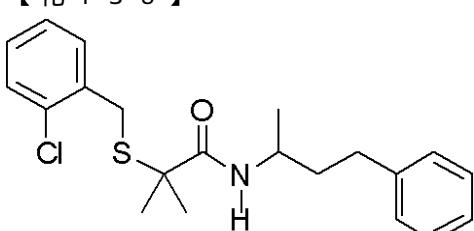
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 354.1/356.1$

【0359】

実施例 50

【化138】



【0360】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1-メチル-3-フェニルプロピル)-2-メチルプロパンアミド

40

50

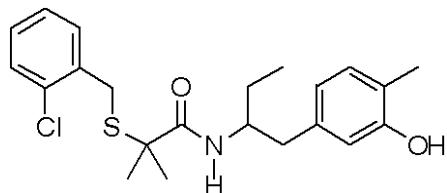
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 376.0/378.0$

【0361】

実施例 51

【化139】



10

【0362】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[1-(3-ヒドロキシ-4-メチルベンジル)プロピル]-2-メチルプロパンアミド

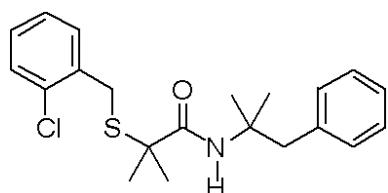
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 406.1/408.0$

【0363】

実施例 52

【化140】



20

【0364】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-(1,1-ジメチル-2-フェニルエチル)-2-メチルプロパンアミド

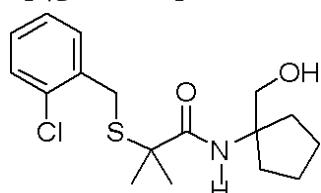
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 376.0/378.0$

【0365】

実施例 53

【化141】



30

【0366】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル]-2-メチルプロパンアミド

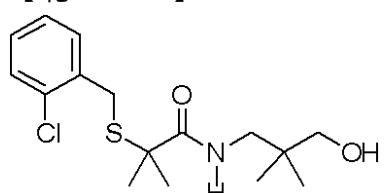
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 342.0/344.0$

【0367】

実施例 54

【化142】



40

【0368】

50

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-2-メチルプロパンアミド

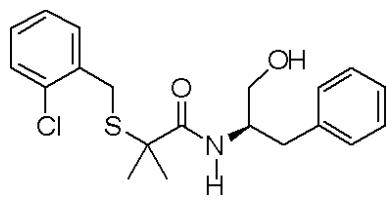
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

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

【0 3 6 9】

実施例 55

【化 1 4 3】



【0 3 7 0】

N-[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]-2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパンアミド

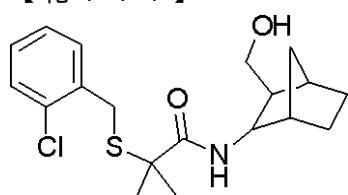
この化合物は実施例22と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 378.0/380.0$

【0 3 7 1】

実施例 56

【化 1 4 4】



【0 3 7 2】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[3-(ヒドロキシメチル)ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-2-メチルプロパンアミド

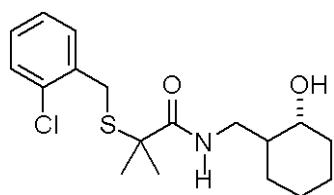
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 368.1/370.1$

【0 3 7 3】

実施例 57

【化 1 4 5】



【0 3 7 4】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-{{[(トランス)-2-ヒドロキシシクロヘキシル]メチル}-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 356.0/358.0$

【0 3 7 5】

実施例 58

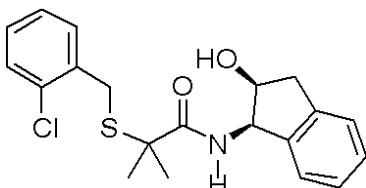
10

20

30

40

【化146】



【0376】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1R,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

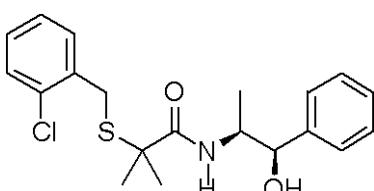
LCMS: $(M+H)^+ = 376.0/378.0$

10

【0377】

実施例 59

【化147】



【0378】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

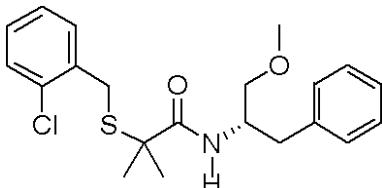
LCMS: $(M+H)^+ = 378.1/380.0$; $(M - H_2O + H)^+ = 360.0/362.0$

20

【0379】

実施例 60

【化148】



【0380】

N-[(1S)-1-ベンジル-2-メトキシエチル]-2-[(2-クロロベンジル)チオ]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

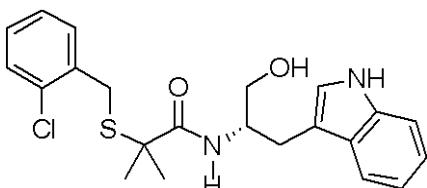
LCMS: $(M+H)^+ = 392.0/394.0$

30

【0381】

実施例 61

【化149】



【0382】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-3-イルメチル)エチル]-2-メチルプロパンアミド

この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 417.0/419.0$

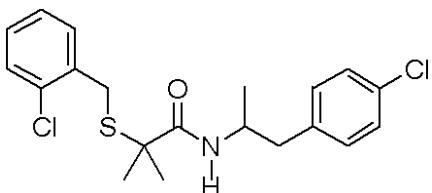
40

50

【0383】

実施例 62

【化150】



【0384】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-[2-(4-クロロフェニル)-1-メチルエチル]-2-メチル-2-プロパンアミド 10

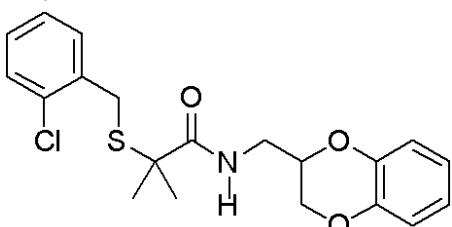
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 396.0/398.0$

【0385】

実施例 63

【化151】



【0386】

2-[(2-クロロベンジル)チオ]-N-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメチル)-2-メチルプロパンアミド 20

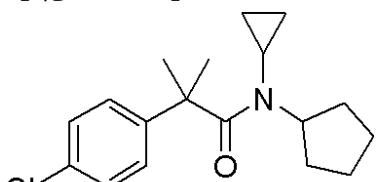
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 392.0/394.0$

【0387】

実施例 65

【化152】 30



【0388】

2-(4-クロロフェニル)-N-シクロペンチル-N-シクロプロピル-2-メチルプロパンアミド

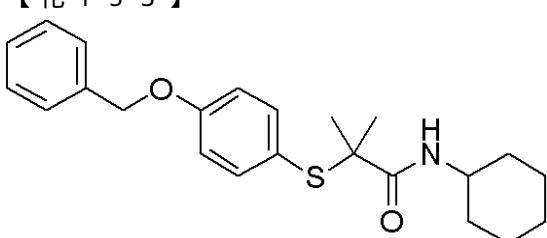
この化合物は実施例1と同様の手順を用いて調製した。

LCMS: $(M+H)^+ = 306.1/308.1$

【0389】

実施例 66

【化153】 40



【0390】

2-{[4-(ベンジルオキシ)フェニル]チオ}-N-シクロヘキシリ-2-メチルプロパンアミド

50

工程 1. エチル [(4-ヒドロキシフェニル)チオ]アセテート

乾燥アセトン中の4-メルカプトフェノールの溶液を過剰の炭酸カリウムおよびプロモ酢酸エチルで連続して処理した。反応混合物を一晩還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、それをセライトでろ過し、アセトンで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣を水とEtOAcとに分配した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で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、3:1~1:1)で精製し所望のチオエーテルを得た。

【0391】

工程 2. エチル {[4-(ベンジルオキシ)フェニル]チオ}アセテート

エチル [(4-ヒドロキシフェニル)チオ]アセテートの溶液を乾燥アセトンに溶解し、炭酸カリウムおよびベンジルプロミドで連続して処理した。反応混合物を一晩還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、それをセライトでろ過し、アセトンで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣を水とEtOAcとに分配した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で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、3:1~1:1)で精製し、所望のベンジルエーテルを得た。

【0392】

工程 3. エチル 2- {[4-(ベンジルオキシ)フェニル]チオ}-2-メチルプロパンオート

N₂でフラッシュした乾燥フラスコに、NaH (60% 鉛油中)を添加し、乾燥DMF (15 mL)に懸濁した。氷水浴中で冷却した後、DMF (20 mL)中のアセテートの溶液を添加し、混合物を室温で0.5時間攪拌した。MeI (過剰)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で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、8:1)で精製し、0.821 g の所望のジメチル化生成物を得た。生成物を¹H NMRにより確認した。

【0393】

工程 4. 2- {[4-(ベンジルオキシ)フェニル]チオ}-N-シクロヘキシリル-2-メチルプロパンアミド

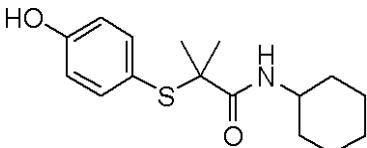
標題化合物を実施例22、工程2および3の合成について記載したものと同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 384.2

【0394】

実施例 67

【化154】



【0395】

N-シクロヘキシリル-2-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-2-メチルプロパンアミド

2- {[4-(ベンジルオキシ)フェニル]チオ}-N-シクロヘキシリル-2-メチルプロパンアミド(実施例66のように調製)を窒素雰囲気下でクロロホルムに溶解した。溶液に乾燥シリジンを介して過剰のTMSIを添加した。溶液を室温で16時間攪拌した。残りのTMSIを数滴の水の添加により崩壊させ、形成した中間体トリメチルシリルエーテルをMeOH (4当量)で加水分解した。数分間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で除き、その結果得られた残渣をEtOAcに溶解した。溶液を、亜硫酸水素ナトリウム水溶液、および飽和NaHCO₃水溶液、塩水で連続して洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:EtOAc、4:1~2:1~無水EtOAc)で精製し、所望の生成物を白色固体として得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 294.2

【0396】

10

20

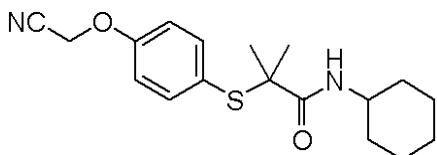
30

40

50

実施例 68

【化155】



【0397】

2-{{[4-(シアノメトキシ)フェニル]チオ}-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド

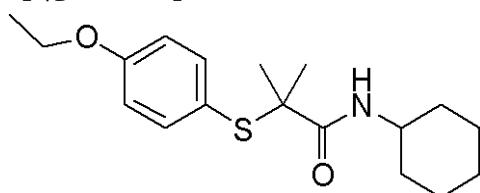
N-シクロヘキシル-2-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-2-メチルプロパンアミド（実施例67のように調製）をDMFに溶解し、これに炭酸カリウムおよびプロモアセトニトリルを添加し、その結果得られた溶液を80℃に2時間加熱した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。生成物をヘキサン/EtOAcで溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製し、19.4 mgの所望の生成物を得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 333.2

【0398】

実施例 69

【化156】



【0399】

N-シクロヘキシル-2-[(4-エトキシフェニル)チオ]-2-メチルプロパンアミド

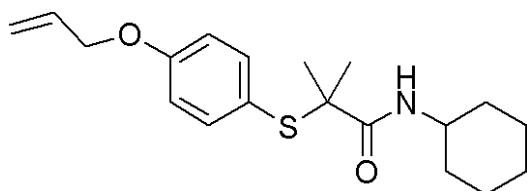
N-シクロヘキシル-2-[(4-ヒドロキシフェニル)チオ]-2-メチルプロパンアミド（実施例67のように調製）をDMFに溶解し、溶液にヨードエタンを添加した。溶液を氷水浴で冷却し、NaH (60% 鉛油中)で処理した。氷水浴中で30分間、室温で2時間、攪拌した後、水を添加し次いでEtOAcを添加した。10分間攪拌した後、層を分離し、有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン:EtOAc、6:1）で精製し、所望の生成物を白色固体として得た。

LCMS: (M+H)⁺ = 322.2

【0400】

実施例 70

【化157】



【0401】

2-{{[4-(アリルオキシ)フェニル]チオ}-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド

標題化合物を実施例 69の合成について記載したものと同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 334.2

【0402】

実施例 71

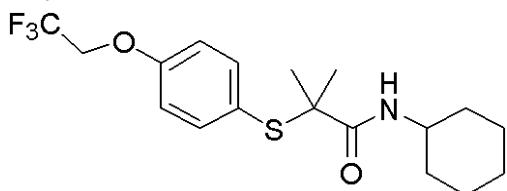
10

20

30

40

【化158】



【0403】

N-シクロヘキシル-2-メチル-2-{[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]チオ}プロパンアミド

標題化合物を実施例 69の合成について記載したものと同様の手順を用いて調製した。

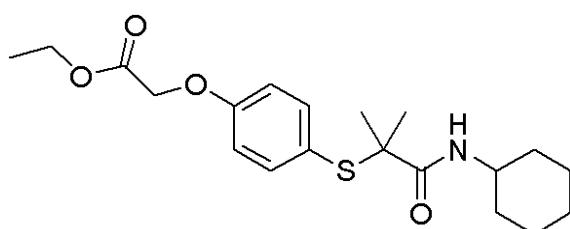
10

LCMS: (M+H)⁺ = 376.2

【0404】

実施例 72

【化159】



20

【0405】

エチル (4-{[2-(シクロヘキシルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]チオ}フェノキシ)アセテート

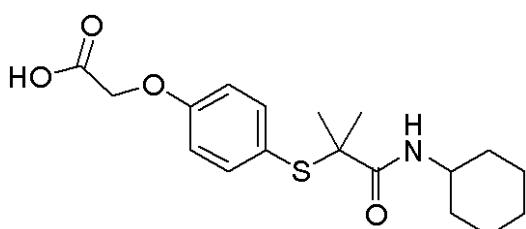
標題化合物を実施例 68の合成について記載したものと同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 380.2

【0406】

実施例 73

【化160】



30

【0407】

(4-{[2-(シクロヘキシルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]チオ}フェノキシ)酢酸

エチル (4-{[2-(シクロヘキシルアミノ)-1,1-ジメチル-2-オキソエチル]チオ}フェノキシ)アセテート (実施例 72のように調製) をTHF/MeOHに溶解し、LiOH/H₂O 水溶液で処理した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除き、残りの水溶液を1 N HCl溶液でpH = 2まで酸性にした。EtOAcを添加し、層を分離した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過して濃縮し、所望のカルボン酸を白色固体として得た。

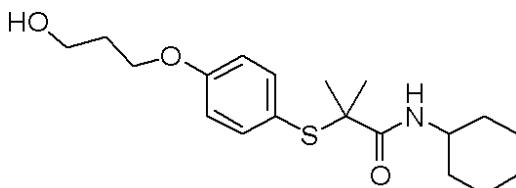
40

LCMS: (M+H)⁺ = 352.2

【0408】

実施例 74

【化161】



50

【0409】

N-シクロヘキシル-2-{{4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル}チオ}-2-メチルプロパンアミド

2-{{4-(アリルオキシ)フェニル}チオ}-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミドをTHFに溶解し、N₂下で9-BBNで室温で処理した。室温で18時間攪拌した後、エタノール、1N NaOHおよび30% H₂O₂溶液を反応混合物に連続して添加した。数時間攪拌した後、反応混合物を1N HClでpH 2まで酸性にした。水およびCH₂Cl₂を添加し、層を分離した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残渣をフラッショクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:EtOAc、2:1～1:1)で精製し、所望のアルコールを白色固体として得た。

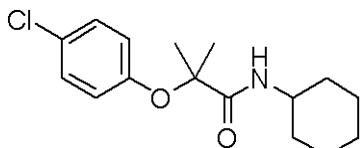
LCMS: (M+H)⁺ = 352.2

10

【0410】

実施例 75

【化162】



【0411】

2-(4-クロロフェノキシ)-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド

工程 1. クロフィブラーート

20

エチル 2-ブロモ-2-メチル-ブロパノエートおよびp-クロロフェノールを乾燥アセトンに溶解し、炭酸カリウムで処理した。室温で30分間攪拌した後、混合物を16時間還流した。反応混合物を水に注ぎ、DCMで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残渣をフラッショクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:EtOAc、9:1、6:1～3:1)で精製し、所望の生成物を得、これをさらに精製せずに次の工程に用いた。

【0412】

工程 2. 2-(4-クロロフェノキシ)-N-シクロヘキシル-2-メチルプロパンアミド

標題化合物を実施例 22、工程2 および3の合成について記載したものと同様の手順を用いて調製した。

LCMS: (M+H)⁺ = 296.1/298.1

30

【0413】

実施例 A

11 HSD1の酵素アッセイ

すべてのインビトロアッセイは11 HSD1活性のソースとして清澄化した可溶化液を用いて行った。エピトープタグ付加した形態の全長ヒト 11 HSD1を発現するHEK-293一過性トランスクレクタントを遠心分離により収集した。およそ 2 × 10⁷ 細胞を40 mLの溶解バッファー(25 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.1 M NaCl、1 mM MgCl₂ および250 mM スクロース)に再懸濁し、微少流動化剤(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。

【0414】

被験化合物による11 HSD1の阻害をインビトロでシンチレーション近接アッセイ(SPA)により評価した。乾燥被験化合物をDMSO中に5 mMとなるように溶解した。これらをDMSOに希釈し、SPAアッセイに好適な濃度とした。0.8 μLの化合物の2-倍段階希釈をDMSO中に384ウェルプレート上にドットとし、3 logの化合物濃度が含まれるようにした。20 μLの清澄化した可溶化液を各ウェルに添加した。反応をアッセイバッファー(25 mM トリス-HCl、pH 7.5、0.1 M NaCl、1 mM MgCl₂)中に終濃度400 μM NADPH、25 nM ³H-コルチゾンおよび0.007% Triton X-100となるように20 μLの基質-補因子混合物を添加することにより開始した。プレートを37℃で1時間インキュベートした。反応を10 μM カルベノキソンおよびコルチゾール-特異的モノクローナル抗体とともにプレインキュベートした40 μLの抗-マウス被覆SPAビーズの添加によりクエンチした。クエンチしたプレートをTopc

40

50

ount シンチレーションカウンターでの読みの前に最小30 分間室温でインキュベートした。可溶化液を含まない対照、阻害された可溶化液を含む対照、およびmAbを含まない対照もルーチン的に行った。かかる条件下で非阻害反応において11 HSD1によりおよそ 30% の入力コルチゾンが減少した。

【0415】

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

【0416】

実施例 B

HSD 活性についての細胞に基づくアッセイ

10

末梢血単核細胞(PBMC)を正常ヒトボランティアからFicoll 密度遠心分離により単離した。細胞を96 ウェルプレート中の200 μL のAIM V (Gibco-BRL) 培地に 4×10^5 細胞/ウェルにて播種した。細胞を50 ng/ml 組換えヒト IL-4 (R&D Systems)により一晩刺激した。翌朝、200 nM コルチゾン(Sigma) を様々な濃度の化合物の存在下または非存在下で添加した。細胞を48 時間インキュベートし、次いで上清を回収した。コルチゾンからコルチゾールへの変換は市販の ELISA (Assay Design)により測定した。

【0417】

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

20

【0418】

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設計されたプラスミド、2) ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子の上流に位置するGAL4 上流活性化配列を含むプラスミド(pFR-LUC, Stratagene, Inc.)および 3) チミジンキナーゼプロモーター (Promega)の下流にクローニングされた ウミシイタケ ルシフェラーゼ レポーター遺伝子を含むプラスミド。トランスフェクションは FuGENE6 試薬 (Roche)を用いて行った。トランスフェクションされた細胞はトランスフェクションの24時間後には、次のアッセイに用いる準備ができていた。

30

【0419】

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。

40

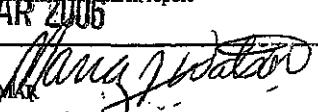
【0420】

IC_{50} が100 μM 以下の化合物を活性であるとみなした。

【0421】

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

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application no. PCT/US05/22434												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : C07C 233/05; A61K 31/165 US CL : 564/182; 514/617 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 564/182; 514/617														
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) CASONLINE SEARCH														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 03/037847 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 08 May 2003 (08.05.2003), page 6, compound (II), page 1.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-37(in part)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">—</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 03/037847 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 08 May 2003 (08.05.2003), page 6, compound (II), page 1.	1-37(in part)	—			Y		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 03/037847 A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 08 May 2003 (08.05.2003), page 6, compound (II), page 1.	1-37(in part)												
—														
Y														
<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														
Date of the actual completion of the international search 16 December 2005 (16.12.2005)		Date of mailing of the international search report 31 MAR 2006												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer  SHAILENDRA - KUMAR Telephone No. (571)272-1600												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.:

PCT/US05/22434

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.: 1-37(in part), when non heterocyclic compounds, composition and method of use.

- 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 amount of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/224341

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) 1-37(in part), drawn to compounds, composition and method of use, when compounds are non heterocyclic.

Group II, claim(s) 1-37(in part), 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: Inventions of Group I are non heterocyclic compounds as against heterocyclic compounds of Group 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)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	4 H 0 0 6
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 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
C 0 7 D 209/14 (2006.01)	C 0 7 D 209/14	
A 6 1 K 31/4045 (2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
C 0 7 D 319/20 (2006.01)	C 0 7 D 319/20	
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/275 (2006.01)	A 6 1 K 31/275	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
C 0 7 C 233/23 (2006.01)	C 0 7 C 233/23	
C 0 7 C 233/22 (2006.01)	C 0 7 C 233/22	
C 0 7 C 233/13 (2006.01)	C 0 7 C 233/13	
C 0 7 C 323/52 (2006.01)	C 0 7 C 323/52	

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

(74) 代理人 100127638

弁理士 志賀 美苗

(74) 代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(72) 発明者 ウェンキン・ヤオ

アメリカ合衆国 1 9 3 4 8 ペンシルベニア州ケネット・スクエア、メドーバンク・ロード 7 4 8 番

(72) 発明者 チャン・コリン

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

(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ワイン、オーバーリック・サークル 3 4 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ワイン、フォーウッド・ドライブ 1 7 番

F ターム(参考) 4C022 LA01

4C037 DA08

4C086	AA01	AA02	AA03	BA03	BA15	BC13	MA01	MA04	NA14	ZA02
	ZA15	ZA33	ZA36	ZA39	ZA40	ZA42	ZA45	ZA54	ZA70	ZA81
	ZA97	ZB11	ZC33	ZC35	ZC41					
4C204	BB01	BB09	CB03	DB15	EB02	FB01	GB01			
4C206	AA01	AA02	AA03	GA09	GA23	GA25	GA28	GA30	GA31	JA24
	JA35	MA01	MA04	NA14	ZA02	ZA15	ZA33	ZA36	ZA39	ZA40
	ZA45	ZA54	ZA70	ZA81	ZA97	ZB11	ZC33	ZC35	ZC41	
4H006	AA01	AA03	AB20	AB22	AB23	AB27	BJ20	BJ30	BJ50	BM30
	BM72	BN10	BN20	BN30	BP10	BV53	BV54	TA04	TB53	TC02
	TC09	TC11	TC32							