

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5695906号
(P5695906)

(45) 発行日 平成27年4月8日(2015.4.8)

(24) 登録日 平成27年2月13日 (2015.2.13)

(51) Int.Cl.

F 1

<i>CO 7D</i>	<i>239/10</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A6 1 K</i>	<i>31/505</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>CO 7D</i>	<i>401/10</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A6 1 K</i>	<i>31/506</i>	<i>(2006.01)</i>
<i>A6 1 P</i>	<i>43/00</i>	<i>(2006.01)</i>

C O 7 D	239/10	C S P
A 6 1 K	31/505	
C O 7 D	401/10	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

請求項の数 12 (全 118 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-533113 (P2010-533113)
(86) (22) 出願日	平成20年11月7日 (2008. 11. 7)
(65) 公表番号	特表2011-503068 (P2011-503068A)
(43) 公表日	平成23年1月27日 (2011. 1. 27)
(86) 國際出願番号	PCT/US2008/012618
(87) 國際公開番号	W02009/061498
(87) 國際公開日	平成21年5月14日 (2009. 5. 14)
審査請求日	平成23年11月2日 (2011. 11. 2)
(31) 優先権主張番号	61/002, 157
(32) 優先日	平成19年11月7日 (2007. 11. 7)
(33) 優先権主張國	米国 (US)

前置審查

(73) 特許権者 509235556
ヴァイティー ファーマシューティカルズ
, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ペンシルベニア 190
34 フォート ワシントン, ウエスト
オフィス センター ドライブ 502
(74) 代理人 110001508
特許業務法人 津国
(74) 代理人 100078662
弁理士 津国 肇
(74) 代理人 100119079
弁理士 伊藤 佐保子
(74) 代理人 100116528
弁理士 三宅 俊男

最終頁に続く

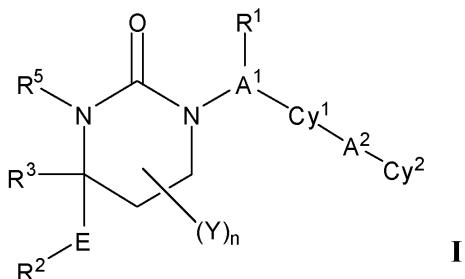
(54) [発明の名称] 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1の環状尿素阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化 8 2】



10

(式中、R¹は、(a)存在しないかまたは(b)(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₃)アルコキシ、および(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₃)アルキルから選択され、そしてフッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)-)。

= O) N R ⁴ - 、 (R ⁴) ₂ N C (= N C N) N R ⁴ - 、 (R ⁴ O) ₂ P (= O) O - 、 (R ⁴ O) ₂ P (= O) N R ⁴ - 、 R ⁴ O S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 (R ⁴) ₂ N S (= O) ₂ O - 、 (R ⁴) ₂ N S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 R ⁴ S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 R ⁴ S (= O) ₂ N H C (= O) - 、 R ⁴ S (= O) ₂ N H C (= O) O - 、 R ⁴ S (= O) ₂ N H C (= O) N R ⁴ - 、 R ⁴ O S (= O) ₂ N H C (= O) - 、 R ⁴ O S (= O) ₂ N H C (= O) O - 、 R ⁴ O S (= O) ₂ N H C (= O) N R ⁴ - 、 (R ⁴) ₂ N S (= O) ₂ N H C (= O) - 、 (R ⁴) ₂ N S (= O) ₂ N H C (= O) O - 、 (R ⁴) ₂ N S (= O) ₂ N H C (= O) N R ⁴ - 、 R ⁴ C (= O) N H S (= O) ₂ - 、 R ⁴ C (= O) N H S (= O) ₂ O - 、 R ⁴ C (= O) N H S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 R ⁴ O C (= O) N H S (= O) ₂ - 、 R ⁴ O C (= O) N H S (= O) ₂ O - 、 R ⁴ O C (= O) N H S (= O) ₂ O - 、 R ⁴ O C (= O) N H S (= O) ₂ - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) N H S (= O) ₂ - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) N H S (= O) ₂ O - 、 (R ⁴) ₂ N C (= O) N H S (= O) ₂ N R ⁴ - 、 アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

A^1 は、(a) 結合または (b) ($C_1 \sim C_3$) アルキレン、 CH_2CH_2O (式中、酸素は Cy^1 に結合している) または $CH_2C(=O)$ (式中、カルボニルの炭素は Cy^1 に結合している) であり；

$C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_2 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルカルボニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル、{($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル} {($C_1 \sim C_6$) アルキル} アミノカルボニル、ジ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアミノスルホニル、{($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル} {($C_1 \sim C_6$) アルキル} アミノスルホニル、ジ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アミノカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、{($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル} {($C_1 \sim C_6$) アルキル} アミノカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルおよびジ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルキルから独立に選択される1~4個の基で場合により置換されており；

A^2 は、(a) 結合であり；

C_y^2 は、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リルであり、そしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、ハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、ヒドロキシ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル ($C_2 \sim C_4$) アルキニル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、ハロ ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルコキシ、ハロ ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルチオ、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、ハロ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 \sim C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルカンスルホニル、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ ($C_3 \sim C_6$) シクロアルカンスルホニル、ハロ ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 \sim C_3$) アルコキシ ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_2 \sim C_6$) アルコキシ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_2 \sim C_6$) アルコキシ、アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルカルボニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル、{($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル} {($C_1 \sim C_6$) アルキル} アミノカルボニル、ジ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルアミノスルホニル 10 20 30 40 50

ホニル、{ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル } { (C₁ ~ C₆) アルキル } アミノスルホニル、ジ (C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C₁ ~ C₆) アルキル、アミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル、{ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル } { (C₁ ~ C₆) アルキル } アミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキルおよびジ (C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

Y は、ハロ (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

n は 0、1 または 2 であり；

E は、(a) 結合または (b) (C₁ ~ C₃) アルキレンまたは (C₁ ~ C₂) アルキレンオキシ (式中、O は R² に結合している) であり、それらの各々はメチル、エチル、トリフルオロメチルおよびオキソから独立に選択的される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

R² は、(C₁ ~ C₆) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、そしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、ハロ (C₂ ~ C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₃ ~ C₆) シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルチオ、ハロ (C₁ ~ C₆) アルキルチオ、ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルチオ、(C₁ ~ C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ (C₁ ~ C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル (C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₂ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルカルボニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、{ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル } { (C₁ ~ C₆) アルキル } ア

10

20

30

40

50

ミノカルボニル、ジ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルアミノカルボニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルアミノスルホニル、{ ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル } { ($C_1 \sim C_6$)アルキル } アミノスルホニル、ジ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アミノカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルアミノカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、{ ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル } { ($C_1 \sim C_6$)アルキル } アミノカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキルおよびジ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルアミノカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルキル、から独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

R^3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_5$)シクロアルキル($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルコキシまたは($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、そしてフッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NH$ 10

$C(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル(アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、ヘテロアリール(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミド、N,N-ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、アリールアミノ(アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミドおよびN,N-ジアルキル置換されたアミドで次々に場合により置換されていてもよい)およびヘテロアリールアミノ(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)から独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

R^4 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、および($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルから独立に選択され；そして

R^5 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、またはヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルである)、

の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項 2】

R¹は、(a) 存在しないかまたは(b) (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、または(C₁ ~ C₃) アルコキシ(C₁ ~ C₃) アルキルであり、これらの各々は、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OCC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

A¹は、(a) 結合または(b) (C₁ ~ C₃) アルキレン、CH₂CH₂O(式中、酸素はC_y¹に結合している)またはCH₂C(=O)(式中、カルボニルの炭素はC_y¹に結合している)であり；

C_y¹は、アリール、ヘテロアリール、一環式シクロアルキルまたは一環式ヘテロシクリルであり、これらの各々はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、ハロ(C₂ ~ C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル(C₂ ~ C₄) アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₃ ~ C₆) シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ(C₁ ~ C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル

ニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシルおよび(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルから独立に選択される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；

Cy²は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたは一環式ヘテロシクリルであり、それらの各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、ハロ(C₂ ~ C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル(C₂ ~ C₄)アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)アルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシルおよび(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニル、から独立に選択される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；

Yは、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルであり；

nは0、1または2であり；

Eは、(a)結合または(b)(C₁ ~ C₃)アルキレンもしくは(C₁ ~ C₂)アルキレンオキシ(式中、OはR²に結合している)であり、それらの各々はメチル、エチル、トリフルオロメチルおよびオキソから独立に選択される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；

10

20

30

40

50

R²は、(C₁～C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、それらの各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂～C₆)アルケニル、ハロ(C₂～C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₂～C₄)アルキニル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₆)シクロアルコキシ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁～C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルチオ、(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁～C₆)アルカンスルホニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁～C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシおよび(C₁～C₆)アルキルカルボニルから独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

R³は、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニルおよび(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルから選択され、それらの各々は、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴O(=O)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O

-、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、ヘテロシクリル(アルキル、ハロアルキルまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、ヘテロアリール(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミド、N,N-ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、アリールアミノ(アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミドおよびN,N-ジアルキル置換されたアミドで次々に場合により置換されていてもよい)およびヘテロアリールアミノ(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)から独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

R^4 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルから独立に選択され；

R^5 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルまたはヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルである、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマー。

【請求項3】

R^1 が存在しないかまたはメチルもしくはエチルであり；

A^1 が結合または CH_2 であり、あるいは R^1 が存在するならば、 A^1 はCHであり；

Cy^1 が、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシル、ピロリジニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、チアゾリルまたはピリミジニルであり、これらの各々は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、t-ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノから独立に選択される1~4個の基で場合により置換されており；

Cy^2 がフェニル、チエニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、シクロプロピル、ペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、S,S-ジオキソチアジニル、もしくは2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジルであり、これらの各々は、アミノメチル、1-アミノエチル、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、(2-メトキシエチル)アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-アミノエチルから独立に選択される1~4個の基で場合により置換されており；

n は0であり；

Eは結合または CH_2 であり；

R^2 は、シクロヘキシル、イソプロピル、チエニル、フェニルまたはピリジルであり、これらの各々は、ハロ、メチル、メチルチオおよび(4-モルホリノ)メチルから選択さ

れる 1 個の基で場合により置換されており；

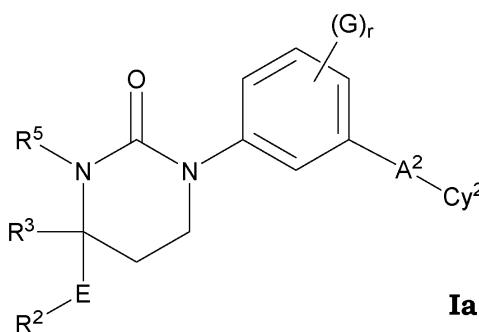
R³ は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリルまたはエトキシエチルであり、これらの各々は、メチル、H₂C=CH、HO-、MeO-、MeC(=O)、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNH₂、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNH₂、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、シアノ、HO₂C-、HO-(CH₂)₂O-、(HO)₂P(=O)O-、H₂OCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNH₂、H₂NHC(=O)NH-、H₂NHC(=O)O-、CH₃C(=O)-、MeOC(=O)NH-、MeNH₂、MeNHC(=NC)NH-、Me-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、MeSO₂NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、モルホリノ、テトラゾリル、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-およびMeCONMe から独立に選択される 2 個までの基で場合により置換されており；

R⁵ は水素またはメチルである、
請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (Ia)

【化 8 3】



30

(式中、G は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル(C₂ ~ C₄)アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、H₂N" style="margin-left: 20px; margin-right: 20px;"/>

40

50

C O、H₂NSO₂、(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシおよび(C₁～C₆)アルキルカルボニルから独立に選択され；

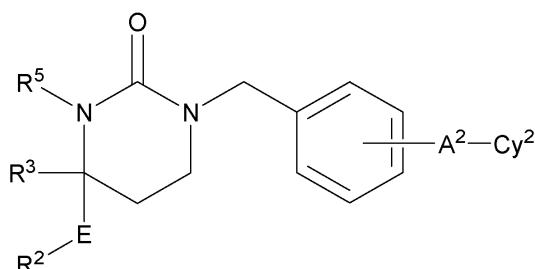
rは0、1、2、3または4である)

の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

式(Ib)

【化84】



10

20

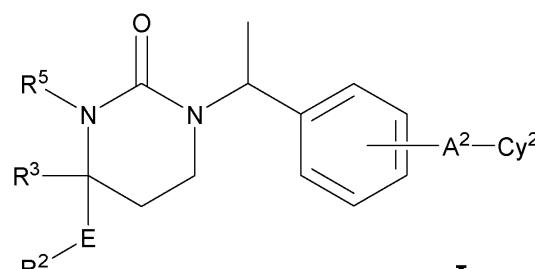
Ib

の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

式(Ic)

【化85】



40

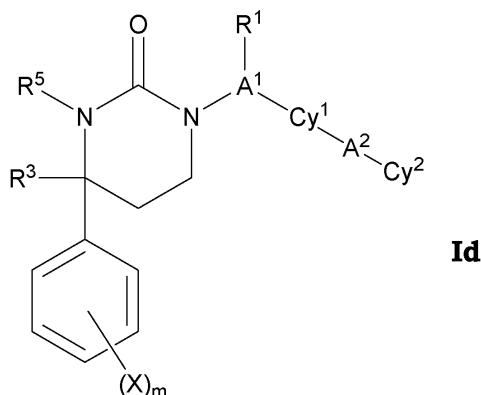
30

の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項7】

式(Id)

【化 8 6】



10

(式中、Xは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₂～C₄)アルキニル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₆)シクロアルコキシ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁～C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁～C₆)アルカンスルホニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、アルキルアミノ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシまたは(C₁～C₆)アルキルカルボニルであり；

mは0、1、2、3または4である)

の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである、請求項1または2に記載の化合物。

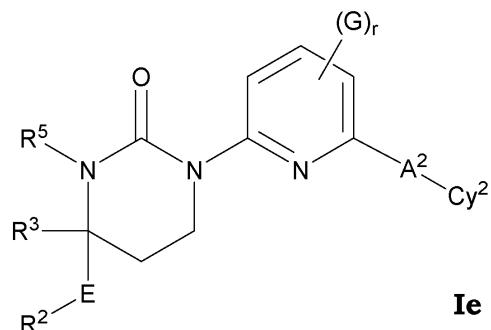
【請求項8】

式(Ie)

40

50

【化 8 7】



10

(式中、G は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル(C₂ ~ C₄)アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシおよび(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルから独立に選択され；

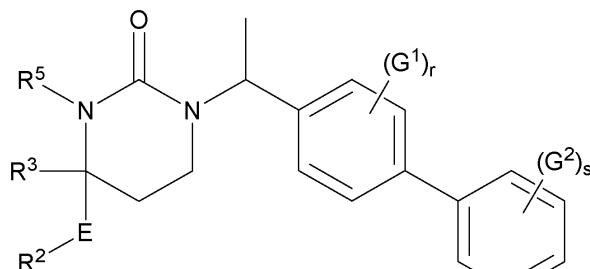
r は 0、1、2、3 または 4 である)

の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I f)

【化 8 8】



If

10

(式中、G¹およびG²は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₂～C₄)アルキニル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₆)シクロアルコキシ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁～C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁～C₆)アルカンスルホニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁～C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシおよび(C₁～C₆)アルキルカルボニルから各々独立に選択され；

R⁵は、H、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、またはヒドロキシ(C₁～C₆)アルキルであり、

rおよびsは独立に0、1、2、3、または4である)

の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーである、請求項1または2に記載の化合物。

30

40

50

【請求項 10】

11 - H S D 1 の活性または発現と関連した疾患を有する被検体を処置するための、有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、医薬組成物。

【請求項 11】

11 - H S D 1 活性を阻害する処置を必要とする哺乳動物における 11 - H S D 1 活性を阻害するための、有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む、医薬組成物。

【請求項 12】

i) 薬学的に許容されうる担体または希釈剤および ii) 請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーを含む薬学的組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連した出願

この出願は、2007年11月7日に出願されたU.S. Provisional Application No.61/002,157の利益を主張し、その全体の教示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

20

発明の背景

グルココルチコイド、例えばコルチゾール（ヒドロコルチゾン）は、脂肪代謝、機能および分布を調節しそして炭水化物、タンパク質および脂肪代謝において役割を果たすステロイドホルモンである。グルココルチコイドは、発生、神経生物学、炎症、血圧、代謝およびプログラムされた細胞死に対する生理学的效果を有することも知られている。コチールチゾールおよび他のコルチコステロイドは、グルココルチコイドレセプター（G R）およびミネラルコルチコイドレセプター（M R）の両方に結合する。これらは核内ホルモンレセプタースーパーファミリーのメンバーでありそして in vivo でコルチゾール機能を媒介することが示された。これらのレセプターは、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転写を直接モデュレーションする。

30

【0003】

最近まで、グルココルチコイド作用の主要な決定因子は、3つの主要な因子に帰された：(1) グルココルチコイドの循環レベル（視床下部 - 下垂体 - 副腎（H P A）軸により主として駆動される）；(2) 循環中のグルココルチコイドのタンパク質結合；および(3) ターゲット組織の内側の細胞内レセプター密度。最近、グルココルチコイド機能の第4の決定因子が同定された：グルココルチコイド活性化酵素およびグルココルチコイド不活性化酵素による組織特異的プレレセプター代謝。これらの 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（11 - H S D ）プレレセプターコントロール酵素は、グルココルチコイドホルモンの調節により G R および M R の活性化をモデュレーションする。今日まで、11 - H S D の2つの異なるアイソザイムがクローニングされそして特徴付けられている：11 - H S D 1 (11 - ベータ - H S D - タイプ 1、11 ベータ H S D 1、H S D 1 1 B 1、H D L および H S D 1 1 L としても知られている) および 11 - H S D 2。11 - H S D 1 は、不活性 11 - ケト形態から活性コルチゾールを再生する両方向性オキシドレダクターゼであるが、これに対して、11 - H S D 2 は生物学的に活性なコルチゾールをコルチゾンに転換することにより生物学的に活性なコルチゾールを不活性化する一方向性デヒドロゲナーゼである。

40

【0004】

2つのアイソフォームは、それらの生物学的役割の差と合致して、異なる組織特異的様式で発現される。11 - H S D 1 はラットおよびヒト組織に広く分布しており；酵素および対応する m R N A の発現は、ヒト肝臓、脂肪組織、肺、精巣、骨および毛様体上皮に

50

おいて検出された。脂肪組織においては、増加したコルチゾール濃度は脂肪細胞分化を刺激し、そして内臓肥満を促進することにおいて役割を演じることができる。眼においては、11-HSD1は、眼圧を調節することができそして眼内障に寄与することができ；いくらかのデータは、11-HSD1の阻害は眼内高血圧(intraocular hypertension)を有する患者において眼内圧の低下を引き起こすことができることを示唆する(Koterevstev et al. (1997), Proc. Natl Acad. Sci. USA 94(26):1492-9)。11-HSD1は、11-脱水素反応および逆の11-オキソレダクション反応の両方を触媒するけれども、11-HSD1は、インタクトな細胞および組織において主にNADPH依存性オキソレダクターゼとして働き、不活性コルチゾンからの活性なコルチゾールの形成を触媒する(Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)。対照的に、11-HSD2 10 発現は、主としてミネラルコルチコイドターゲット組織、例えば腎臓(皮質および髓質)、胎盤、S状結腸および直腸結腸、唾液腺および結腸上皮細胞系において見出され、11-HSD2は、コルチゾールのコルチゾンへの不活性化を触媒するNAD依存性デヒドロゲナーゼとして働き(Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17)、そしてグルココルチコイド過剰(例えば、レセプター活性コルチゾールの高いレベル)からMRを保護することが示された(Blum, et al. (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216)。

【0005】

11-HSD1または11-HSD2遺伝子における突然変異がヒトの病理をもたらす。例えば、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を欠いており、結果として、高血圧、低カリウム血症、およびナトリウム貯留(sodium retention)により特徴付けられる見かけのミネラルコルチコイド過剰症候群(syndrome of apparent mineralocorticoid excess)(「SAME」とも呼ばれる)を呈する(Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989; Wilson et al. (1998) Proc. Natl Acad. Sci. 95:10200-10205)。同様に、11-HSD1における突然変異および共局在化NADPH発生性酵素、ヘキソース6-リン酸デヒドロゲナーゼ(H6PD)をコードする遺伝子における突然変異は、コルチゾンレダクターゼ欠損症(CRD)をもたらすことがあり；これらの個体は、ACTH媒介アンドロゲン過剰(多毛症、月経不順、アンドロジエン過剰症)を呈し、多房性卵巣症候群(PCOS)に類似する表現型を呈する(Draper et al. (2003) Nat. Genet. 347: 434-439) 30

【0006】

注目すべきことに、欠損したまたは過剰の分泌または作用によるHPA軸における恒常性の混乱は、それぞれ、クッシング症候群またはアジソン病をもたらす(Miller and Chrousos(2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman(McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524)。クッシング症候群を有する患者またはグルココルチコイド治療を受けている患者は、可逆性の内臓脂肪肥満を発生する。クッシング症候群患者の表現型は、Reavenのメタボリックシンドローム(症候群Xまたはインスリン抵抗性症候群としても知られている)の表現型に密接に類似しており、その症状は、内臓肥満、グルコース不耐性(glucose intolerance)、インスリン抵抗性、高血圧、二型糖尿病および高脂血症を含む(Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131)。ヒト肥満におけるグルココルチコイドの役割は完全に特徴付けられてはいないけれども、11-HSD1活性が肥満およびメタボリックシンドロームにおける重要な役割を演じるという証拠が増大している(Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213; (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)。 40

【0007】

マウストラנסジェニックモデルにおける研究からのデータは、脂肪細胞11-HSD1活性は、内臓肥満およびメタボリックシンドロームにおいて中心的な役割を演じるという仮説を支持する(Alberts et al. (2002) Diabetologia. 45(11): 1526-32)。トラン 50

スジェニックマウスにおけるaP2プロモーターのコントロール下に11-*HS*D1の脂肪組織における過剰発現は、ヒトメタボリックシンドロームに顕著に似ている表現型を生じた(Masuzaki et al. (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。更に、これらのマウスにおける11-*HS*D1の増加した活性は、ヒト肥満において観察されたそれにきわめて類似している(Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421)。更に、相同組み換えにより產生された11-*HS*D1欠損マウスに関する研究からのデータは、11-*HS*D1の損失が、活性グルココルチコイドレベルにおける組織特異的欠損によるインスリン感受性およびグルコース耐性の増加をもたらすことを証明する(Koterevstev 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)。
10

【0008】

公開されたデータは、11-*HS*D1の増加した発現は、脂肪組織におけるコルチゾンのコルチゾールへの局所的変換を増加させるのに寄与し、したがって、11-*HS*D1は中心性肥満の病因およびヒトにおけるメタボリックシンドロームの出現において役割を演じるという仮説を支持する(Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17)。したがって、11-*HS*D1は、メタボリックシンドロームの処置のための有望な薬学的ターゲットである(Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62)。更に、11-*HS*D1活性の阻害は、多数のグルココルチコイド関連障害を処置するのに有利であることが証明されうる。例えば、11-*HS*D1阻害剤は、肥満および/またはメタボリックシンドローム群の局面（グルコース不耐性、インスリン抵抗性、高血糖症、高血圧および/または高脂質血症を含む）と闘うのに有効でありうる(Koterevstev 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)。更に、11-*HS*D1活性の阻害は、グルコースで刺激されるインスリン放出の増強を含む、臍臓に対する有利な効果を有することができる(Billaudel and Sutter (1979) *Horm. Metab. Res.* 11: 555-560; Ogawa et al. (1992) *J. Clin. Invest.* 90: 497-504; Davani et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 34841-34844)。
20

【0009】

更に、一般的な認知機能の個体間の差は、グルココルチコイドへの長期の暴露の変動性に関連していること(Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73)およびある脳サブ領域においてグルココルチコイド過剰に慢性的にさらすことを生じるHPA軸の調節異常は、認知機能の低下に寄与することが理論付けられていること(McEwen and Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216)を考えると、11-*HS*D1の阻害は脳におけるグルココルチコイドへの暴露を減少させることができ、それにより認知障害、痴呆および/またはうつ病を含む神経細胞機能に対する有害なグルココルチコイド効果に対して保護することができることを予測することができる。注目すべきことに、ストレスおよびグルココルチコイドは認知機能に影響を及ぼすことが知られており(de Quervain et al. (1998) *Nature* 394: 787-790);そして11-*HS*D1は、脳におけるグルココルチコイド作用のそのコントロールにより、神経毒性に対する効果を有しうることが示された(Rajan et al. (1996) *Neuroscience* 169: 65-70; Seckl (2000) *Neuroendocrinol.* 18: 49-99)。
30
40

【0010】

グルココルチコイドおよび11-*HS*D1は、眼内圧(IOP)の調節において役割を演じるという証拠もあり(Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042);高められたIOPは、もし処置されないままであれば、部分的視野損失を生じさせそして最終的には失明せざるが有りうる。したがって、眼における11-*HS*D1の阻害は、局部的グルココルチコイド濃度およびIOPを減少させることができ、したがって11-*HS*D1は緑内障および他の視覚障害を処置するのに使用されうる。
50

【 0 0 1 1 】

トランスジェニック a P 2 - 1 1 - H S D 1 マウスは、高い動脈血圧を示しそして食塩に対する増加した感受性を有する。更に、血漿アンギオテンシンシノーゲンレベルは、アンギオテンシン I I およびアルドステロンと同じく、トランスジェニックマウスにおいて高められ；そしてアンギオテンシン I I アンタゴニストによるマウスの処理は、高血圧を軽減する(Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。これは、高血圧が 1 1 - H S D 1 活性により引き起こされうるかまたは悪化されうることを示唆する。したがって、1 1 - H S D 1 阻害剤は、高血圧および高血圧関連心臓血管障害の処置に有用でありうる。成熟脂肪細胞における 1 1 - H S D 1 の阻害は、独立した心臓血管危険因子であるプラスミノーゲンアクチベーター阻害因子 1 (P A I - 1) の分泌を弱めることも予想される (Halleux et al. (1999) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 4097-4105)。

10

【 0 0 1 2 】

グルココルチコイドは、骨格組織に対して不利な効果を有することがあり；そして中程度のグルココルチコイド用量にすら長期の暴露は、骨粗鬆症をもたらすことがある(Cannalis(1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3441-3447)。更に、1 1 - H S D 1 は、ヒト初代骨芽細胞の培養物および成体の骨からの細胞に存在することが示され(Cooper et al. (2000) *Bone* 27: 35-381)、そして 1 1 - H S D 1 阻害剤カルベノキソロンは、骨結節形成(bone nodule formation)に対するグルココルチコイドの負の効果を弱めることが示された(Bellows et al. (1998) *Bone* 23: 119-125)。したがって、1 1 - H S D 1 の阻害は、骨芽細胞および破骨細胞内の局所的グルココルチコイド濃度を減少させ、それにより骨粗鬆症を含む種々の形態の骨疾患において有利な効果を生じることが予想される。

20

【 0 0 1 3 】

1 1 - H S D 1 阻害剤は、イムノモデュレーションにも有用でありうる。グルココルチコイドは、実際に免疫系を抑制することが認められるけれども、H P A 軸と免疫系との間に複雑で動的な相互作用がある(Rook (1999) *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.* 13: 576-581)。グルココルチコイドは、細胞媒介免疫応答および液性免疫応答間のバランスをモデュレーションすることにおいて役割を演じ、高いグルココルチコイド活性は普通は液性応答と関連している。したがって、1 1 - H S D 1 の阻害は、免疫応答を細胞媒介応答の方にシフトさせる手段として使用されうる。ある疾患状態、例えば結核、ライ病(ハンセン氏病)および乾癬は、液性応答の方にバイアスされる免疫応答をトリガーするが、これに対してより有効な免疫応答は、細胞媒介応答でありうる。したがって、1 1 - H S D 1 阻害剤は、このような疾患を処置するのに有用でありうる。

30

【 0 0 1 4 】

グルココルチコイドは、特に潰瘍を有する糖尿病患者において、傷の治癒を阻害することが報告された(Bitar et al. (1999) *J. Surg. Res.* 82: 234-243; Bitar et al. (1999) *Surgery* 125: 594-601; Bitar (2000) *Surgery* 127: 687-695; Bitar (1998) *Am. J. Pathol.* 152: 547-554)。グルコース耐性障害(impaired glucose tolerance)および二型糖尿病を示す患者は、傷治癒障害(impaired wound healing)も有する。グルココルチコイドは、感染のリスクを増加させそして傷治癒を遅延させることも示された(Anstead (1998) *Adv. Wound Care* 11: 277-285)。更に、傷流体中のコルチゾールの高められたレベルと傷が治癒しないこととの間に相関がある(EP Patent App. No. 0902288)。最近の公表された特許出願は、ある 1 1 - H S D 1 阻害剤は傷治癒を促進するのに有用でありうることを示唆した(PCT/US2006/043,951)。

40

【 0 0 1 5 】

本明細書で証明されたとおり、1 1 - H S D 1 を阻害する新規な且つ改良された薬物に対する連続した要求がある。本発明の新規な化合物は 1 1 - H S D 1 の有効な阻害剤である。

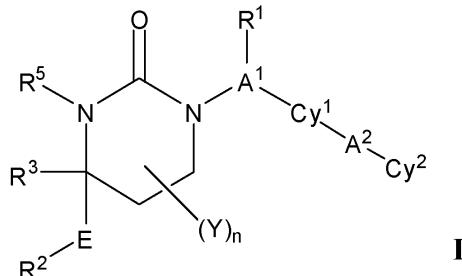
【 0 0 1 6 】

50

発明の要約

式Iの化合物またはその薬学的に許容されうる塩またはそのプロドラッグが11-HSD1の有効な阻害剤であることが今や見出された。本発明の第1の態様においては、式Iおよびその構成メンバーは下記のとおり本明細書で定義される：

【化1】



10

(式中、R¹は、(a)存在しないかまたは(b)(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₃)アルコキシ、または(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₃)アルキルから選択され、そしてフッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S-、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=N)CNNR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

A¹は、(a)結合または(b)(C₁~C₃)アルキレン、CH₂CH₂O(式中、酸素はCy¹に結合している)またはCH₂C(=O)(式中、カルボニルの炭素はCy¹に結合している)であり；

Cy¹は、アリール、ヘテロアリール、一環式シクロアルキルまたは一環式ヘテロシクリルであり、そしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₄~C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂~C₆)アルケニル、ハロ(C₂~C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₂~C₄)アルキニル、ハロ(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₃~C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₃~C₆)シクロアルコキシ、(C₄~C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁~C₆)アルコキシ、ハロ(C₃~C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁~C₆)アルキルチオ、(C₃~C₆)シクロアルキルチオ、(C₄~C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁~C₆)アルキルチオ、

30

40

50

ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルキルチオ、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルカンスルフィニル、ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ (C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ (C₁ ~ C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル (C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルコキシ (C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₂ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₂ ~ C₆) アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₂ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルカルボニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、{(C₃ ~ C₆) シクロアルキル} {(C₁ ~ C₆) アルキル} アミノカルボニル、ジ(C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノカルボニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、{(C₃ ~ C₆) シクロアルキル} {(C₁ ~ C₆) アルキル} アミノスルホニル、ジ(C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ (C₁ ~ C₆) アルキル、アミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル、{(C₃ ~ C₆) シクロアルキル} {(C₁ ~ C₆) アルキル} アミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキルおよびジ(C₃ ~ C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ ~ C₆) アルキル、から独立に選択される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

A² は、(a) 結合、O、S または NR⁴ であり；または (b) (C₁ ~ C₃) アルキレン、もしくは (C₁ ~ C₂) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立に選択的される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

Cy² は、(a) 水素または (b) 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リルであり、そしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ (C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、ハロ (C₂ ~ C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル (C₂ ~ C₄) アルキニル、ハロ (C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₃ ~ C₆) シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ (C₃ ~ C₆) シクロアルコキシ、ハロ (C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₃ ~ C₆) シク

10

20

30

40

50

ロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロ-アルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆) 10 アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、H₂NO、H₂NO₂、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルカルボニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C₃ ~ C₆)シクロアルキル} {(C₁ ~ C₆)アルキル} 20 アミノカルボニル、ジ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルアミノカルボニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルアミノスルホニル、{(C₃ ~ C₆)シクロアルキル} {(C₁ ~ C₆)アルキル} アミノスルホニル、ジ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C₁ ~ C₆)アルキル、アミノカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルアミノカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、{(C₃ ~ C₆)シクロアルキル} {(C₁ ~ C₆)アルキル} 30 アミノカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキルおよびジ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルアミノカルボニル(C₁ ~ C₆)アルキル、から独立に選択される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；

Yは、(C₁ ~ C₆)アルキルまたはハロ(C₁ ~ C₆)アルキルであり；

nは0、1または2であり；

Eは、(a)結合または(b)(C₁ ~ C₃)アルキレンまたは(C₁ ~ C₂)アルキレンオキシ(そのOはR²に結合している)であり、それらの各々はメチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立に選択的される1 ~ 4個の基で場合により置換されており； 40

R²は、(a)(C₁ ~ C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、そしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、ハロ(C₂ ~ C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル(C₂ ~ C₄)アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ 50

C_6) アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルフィニル、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルホニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロ-アルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_3)$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルカルボニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_3 \sim C_6)\}$ シクロアルキル $\{(C_1 \sim C_6)\}$ アルキル $\{(C_3 \sim C_6)\}$ アミノカルボニル、ジ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(C_3 \sim C_6)\}$ シクロアルキル $\{(C_1 \sim C_6)\}$ アルキル $\{(C_3 \sim C_6)\}$ アミノカルボニル、ジ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $\{(C_3 \sim C_6)\}$ シクロアルキル $\{(C_1 \sim C_6)\}$ アルキル $\{(C_3 \sim C_6)\}$ アミノカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよびジ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、から独立に選択される 4 個までの基で場合により置換されており ;

R^3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_5)$ シクロアルキル $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシまたは $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、そしてフッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 $R^4C(=O)O^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2N^-$ 、 R^4^- 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)$

-、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4$
-、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4$ -、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2$ -、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、スピロシクロアルキル；ヘテロシクリル（アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい）、ヘテロアリール（アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミド、N,N-ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい）、アリールアミノ（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミドで次々に場合により置換されていてもよい）およびヘテロアリールアミノ（アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミド、N,N-ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい）から独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

R^4 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、および $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルから独立に選択され；そして

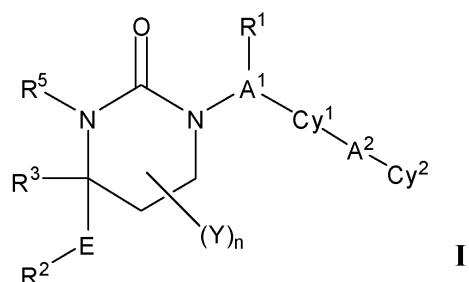
R^5 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである）、

またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー。

【0017】

本発明の第2の態様においては、式Iおよびその構成メンバーは下記のとおり本明細書で定義される：

【化2】



（式中、 R^1 は、（a）存在しないかまたは（b） $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、または $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり、これらの各々は、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O -、 $(R^4)_2N$ -、 R^4O_2C -、 R^4S 、 $R^4S(=O)$ -、 $R^4S(=O)_2$ -、 $R^4C(=O)NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=O)$ -、 $(R^4)_2NC(=O)O$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4$ -、 $R^4OC(=O)NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=N)CN$ NR⁴ -、 $(R^4O)_2P(=O)O$ -、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4$ -、 $R^4OS(=O)_2NR^4$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2O$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4$ -、R⁴⁰

$R^4S(=O)_2NR^4$ -、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)$ -、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4$ -、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4$ -、 $R^4C(=O)NH$ S(=O) -、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

A^1 は、(a)結合または(b)($C_1 \sim C_3$)アルキレン、 CH_2CH_2O (式中、酸素は Cy^1 に結合している)または $CH_2C(=O)$ (式中、カルボニルの炭素は Cy^1 に結合している)であり；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、一環式シクロアルキルまたは一環式ヘテロシクリルであり、これらの各々はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、ヒドロキシ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、ハロ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、ヒドロキシ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_2 \sim C_4$)アルキニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルコキシ、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルコキシ、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルチオ、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルチオ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルチオ、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルチオアルカルスルフィニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルフィニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカルスルフィニル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルフィニル、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルフィニル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルカスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルホニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルカスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルホニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシルおよび($C_1 \sim$ 10

C_6) アルキルカルボニルから独立に選択される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

A^2 は、(a) 結合、O、S または NR^4 であり；または (b) (C_1 ~ C_3) アルキレン、もしくは (C_1 ~ C_2) アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立に選択的される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

Cy^2 は、(a) 水素または (b) 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リルであり、それらの各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C_1 ~ C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1 ~ C_6) アルキル、(C_3 ~ C_6) シクロアルキル、ヒドロキシ (C_3 ~ C_6) シクロアルキル、(C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルキル、(C_2 ~ C_6) アルケニル、ハロ (C_2 ~ C_6) アルケニル、ヒドロキシ (C_2 ~ C_6) アルケニル、(C_2 ~ C_6) アルキニル、(C_3 ~ C_6) シクロアルキル (C_2 ~ C_4) アルキニル、ハロ (C_1 ~ C_6) アルキル、ハロ (C_3 ~ C_6) シクロアルキル、ハロ (C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルキル、(C_1 ~ C_6) アルコキシ、(C_3 ~ C_6) シクロアルコキシ、(C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C_1 ~ C_6) アルコキシ、ハロ (C_3 ~ C_6) シクロアルコキシ、ハロ (C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルコキシ、(C_1 ~ C_6) アルキルチオ、(C_3 ~ C_6) シクロアルキルチオ、(C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ (C_1 ~ C_6) アルキルチオ、ハロ (C_3 ~ C_6) シクロアルキルチオ、ハロ (C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルキルチオ、(C_1 ~ C_6) アルカンスルフィニル、(C_3 ~ C_6) シクロアルカンスルフィニル、(C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ (C_1 ~ C_6) アルカンスルフィニル、ハロ (C_3 ~ C_6) シクロアルカンスルフィニル、ハロ (C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C_1 ~ C_6) アルカンスルホニル、(C_3 ~ C_6) シクロアルカンスルホニル、(C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1 ~ C_6) アルカンスルホニル、ハロ (C_3 ~ C_6) シクロアルカンスルホニル、ハロ (C_4 ~ C_7) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ (C_1 ~ C_6) アルキルアミノ、ジ (C_1 ~ C_6) アルキルアミノ、(C_1 ~ C_6) アルコキシ (C_1 ~ C_6) アルコキシ、ハロ (C_1 ~ C_6) アルコキシ (C_1 ~ C_6) アルコキシ、(C_1 ~ C_6) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、(C_1 ~ C_6) アルキルアミノカルボニル、ジ (C_1 ~ C_6) アルキルアミノカルボニル、(C_1 ~ C_3) アルコキシ (C_1 ~ C_3) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C_1 ~ C_6) アルキルアミノスルホニル、ジ (C_1 ~ C_6) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C_1 ~ C_6) アルキルカルボニルアミノ、(C_1 ~ C_6) アルキルカルボニルアミノ (C_1 ~ C_6) アルキル、(C_1 ~ C_6) アルキルスルホニルアミノ、(C_1 ~ C_6) アルキル、(C_1 ~ C_6) アルコキシカルボニル (C_1 ~ C_6) アルコキシ、(C_1 ~ C_6) アルコキシ (C_1 ~ C_6) アルキル、ハロ (C_1 ~ C_6) アルコキシ (C_1 ~ C_6) アルキル、ヒドロキシ (C_1 ~ C_6) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ (C_1 ~ C_6) アルキル、(C_1 ~ C_6) アルキルアミノ (C_1 ~ C_6) アルキル、ジ (C_1 ~ C_6) アルキルアミノ (C_1 ~ C_6) アルキルアミノ (C_2 ~ C_6) アルコキシ、(C_1 ~ C_6) アルキルアミノ (C_2 ~ C_6) アルコキシル、ジ (C_1 ~ C_6) アルキルアミノ (C_2 ~ C_6) アルコキシ、および (C_1 ~ C_6) アルキルカルボニル、から独立に選択される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

Y は、(C_1 ~ C_6) アルキルまたはハロ (C_1 ~ C_6) アルキルであり；

n は 0、1 または 2 であり；

E は、(a) 結合または (b) (C_1 ~ C_3) アルキレンもしくは (C_1 ~ C_2) アルキレニルオキシ (その O は R^2 に結合している) であり、それらの各々はメチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立に選択的される 1 ~ 4 個の基で場合により置換されており；

R^2 は、(a) (C_1 ~ C_6) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル

10

20

30

40

50

またはヘテロシクリルであり、各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、ハロ(C₂ ~ C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル(C₂ ~ C₄)アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇)シクロアルコキシ、アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカ
ンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルから独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

R³は、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニルおよび(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルから選択され、その各々は、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OCC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=N)CN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂ 40 50

($=O$)₂-、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)$
 $)_2NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2$ -、 $(R^4)_2NC(=O)N$
 $HS(=O)_2O$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、ヘテロシクリ
 ル(アルキル、ハロアルキルまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、
 ヘテロアリール(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホ
 ニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、
 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミド、N,N-ジアルキル置換されたアミド
 またはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、アリールアミノ(アルキル、
 アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアル
 キルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたア
 ミドおよびN,N-ジアルキル置換されたアミドで次々に場合により置換されていてもよい)およびヘテロアリールアミノ(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、
 アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、N-モノアルキル置換されたアミド、N,N-ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)から独立に選
 択される4個までの基で場合により置換されており；

R^4 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、および($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルから独立に選択され；

R^5 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルまたはヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキルである)、

またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー。

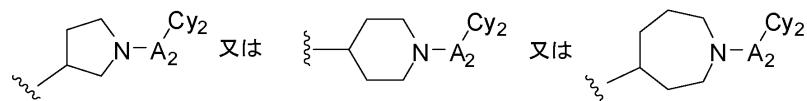
【0018】

本発明の他の態様は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー(上記式において、下記の但し書きの任意の1つまたはその任意の組み合わせが当てはまる)である：

【0019】

但し書き1：-Cy¹-A₂-Cy₂が、下記の基

【化3】

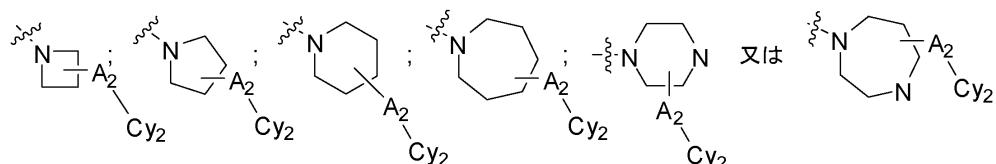


の1つであり、そして-Cy¹により表された窒素含有ヘテロシクリルが置換されていないかまたは1個もしくは2個の($C_1 \sim C_4$)アルキル基で置換されており；そして R^3 が置換されていない($C_1 \sim C_6$)アルキルであるならば、 A^1 は結合であることができないものとする。

【0020】

但し書き2： A_1 が $C_2 \sim C_3$ アルキレンであるならば、-Cy¹-A₂-Cy₂は、

【化4】



10

20

30

40

50

(式中、 C_y^1 により表された窒素含有ヘテロシクリルは場合により置換されている) であることはできないものとする。

【0021】

但し書き3: A^1 が $-CH_2-$ でありそして C_y^1 が場合により置換されているフェニルであり、 A^2 が結合でありそして C_y^2 がHであるときは、 C_y^1 はオルト- $COOH$ 以外の基で置換されるものとする。

【0022】

但し書き4: (i) R^3 または $E - R^2$ が $C_1 \sim C_4$ アルキルであるときは、それは置換されるが、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシまたはハロゲンにより置換されないものとし；または (ii) $E - R^2$ がフェニルメチルであるときは、それは置換されるが、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシまたはハロゲンにより置換されないものとする。

【0023】

但し書き5: $-R^3$ がハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルコキシで置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルであり； $E - R^2$ がハロゲンまたは $C_1 \sim C_2$ アルコキシで置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはベンジルであり、そして n がゼロではなく、そして Y が $-R^3$ に対してアルファであるならば、 Y は ($C_1 \sim C_3$) アルキルであることはできないものとする。

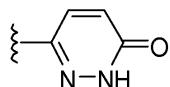
【0024】

但し書き6: R^3 がヘテロアリールで置換されたアルコキシアルキルであるならば、 $E - R^2$ は、場合により置換されたヘテロアリールまたはフェニルであることはできないものとする。

【0025】

但し書き7: A_1 が結合であり； C_y^1 が $C_5 \sim C_7$ アリールであり； A_2 が $-CH_2-$ であり；そして C_y^2 が、場合により置換された芳香族環に融合した場合により置換された

【化5】



であり、そして R^3 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルであるならば、 $E - R^2$ は、場合により置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは $C_5 \sim C_6$ アリールであることはできないものとする。

【0026】

但し書き8: R^5 がHまたは ($C_1 \sim C_5$) アルキルまたはハロ ($C_1 \sim C_5$) アルキルであり； E が結合または C_1 アルキレンであり； R_2 がアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり； A^1 が (C_1) アルキレンであり； R^3 が場合によりフッ素化された ($C_1 \sim C_5$) アルキル、($C_2 \sim C_5$) アルケニルまたは ($C_2 \sim C_6$) アルキニルでありそして C_y^1 が場合により置換されたフェニルであるならば、 C_y^1 は、場合により置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはシクロアルキルによりオルト位置で置換されないものとする。

【0027】

但し書き9: A_1 が結合であり； C_y^1 がアリールであり； $E - R^2$ がアルキルまたはアリールであるならば、 R^3 はアルキルであることができないものとする。

【0028】

但し書き10: (a) A が $C_1 \sim C_5$ アルキルであり、(b) R^3 がメチルまたはビニルであるならば、(c) $E - R^2$ は、メチルまたはフェニルではないものとする。

【0029】

本発明の他の態様は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻² の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチ

10

20

30

40

50

オマーまたはジアステレオマー（上記式において、前記但し書きのすべてが当てはまる）である。本発明の更に他の態様は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー（上記式において、前記但し書き1、2、3、7または10が当てはまる）である。本発明の更に他の態様は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー（上記式において、前記但し書き4、5、6、8および9が当てはまる）である。本発明の更に他の態様は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー（上記式において、前記但し書き6および8が当てはまる）である。
10

【0030】

本発明の他の態様は、i) 薬学的に許容されうる担体または希釈剤およびii) 式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー（上記式において、前記但し書き1、2、4、5、6、7、8および10が当てはまる）を含む薬学的組成物である。
20

【0031】

本発明の他の態様は、薬学的に許容されうる担体もしくは希釈剤およびi) 式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー（上記式において、前記但し書き2、6および8が当てはまる）を含む薬学的組成物である。
。

【0032】

本発明の他の態様は、薬学的に許容されうる担体もしくは希釈剤およびi) 式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマー（上記式において、前記但し書き8が当てはまる）を含む薬学的組成物である。
30

【0033】

本発明の他の態様は、11-HSD1活性を阻害する処置を必要とする哺乳動物に、有効量の式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーを投与する工程を含む、11-HSD1活性を阻害する方法である。
40

【0034】

本発明の他の態様は、11-HSD1の活性または発現と関連した疾患を有する被検体を処置する方法であって、有効量の式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹⁻³、Im¹⁻³、In¹⁻³、Io¹⁻²、Ip¹⁻⁶、Iq¹⁻⁶、Ir¹⁻⁶、およびIs¹⁻²の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーを該被検体に投与する工程を含む、方法である。

【0035】

本発明の他の態様は、11-HSD1活性を阻害する処置を必要とする哺乳動物における11-HSD1活性を阻害するための医薬の製造のための、式I、Ia、Ib、I
50

c、I d、I e、I f、I g、I h、I j、I k、I I ^{1 - 3}、I m ^{1 - 3}、I n ^{1 - 3}、I o ^{1 - 2}、I p ^{1 - 6}、I q ^{1 - 6}、I r ^{1 - 6}、およびI s ^{1 - 2}の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーの使用である。

【0036】

本発明の他の態様は、11-HSD1の活性または発現と関連した疾患を有する被検体を処置するための医薬の製造のための、式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I j、I k、I I ^{1 - 3}、I m ^{1 - 3}、I n ^{1 - 3}、I o ^{1 - 2}、I p ^{1 - 6}、I q ^{1 - 6}、I r ^{1 - 6}、およびI s ^{1 - 2}の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーの使用である。

【0037】

本発明の他の態様は、11-HSD1活性を阻害する処置を必要とする哺乳動物における11-HSD1活性を阻害するのに使用するための、式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I j、I k、I I ^{1 - 3}、I m ^{1 - 3}、I n ^{1 - 3}、I o ^{1 - 2}、I p ^{1 - 6}、I q ^{1 - 6}、I r ^{1 - 6}、およびI s ^{1 - 2}の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

10

【0038】

本発明の他の態様は、11-HSD1の活性または発現と関連した疾患を有する被検体を処置するのに使用するための、式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I j、I k、I I ^{1 - 3}、I m ^{1 - 3}、I n ^{1 - 3}、I o ^{1 - 2}、I p ^{1 - 6}、I q ^{1 - 6}、I r ^{1 - 6}、およびI s ^{1 - 2}の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

20

【0039】

1つの態様においては、被検体が眼内圧を低くするために処置されているとき、但し書き2および/または6が当てはまる。

【0040】

1つの態様においては、被検体が肥満について処置されているとき、但し書き6および/または8が当てはまる。

【0041】

1つの態様においては、被検体がアテローム性動脈硬化症、脂質異常症または心臓血管障害について処置されているとき、但し書き8が当てはまる。

30

【0042】

発明の詳細な説明

本発明の第3の態様は、式Iまたは式I a ~ fのいずれか1つ(これらの式において、意味は第1または第2態様における上記式Iで定義されたとおりであり;そして

Cy¹(式IおよびI a ~ eについて)は、アリール、ヘテロアリール、一環式シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、これはOおよびSから独立に選択される1~2個のヘテロ原子を含有し、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₄~C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂~C₆)アルケニル、ハロ(C₂~C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₂~C₄)アルキニル、ハロ(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₄~C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁~C₆)アルコキシ、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁~C₆)アルキルチオ、(C₃~C₆)シクロアルキルチオ、(C₄~C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁~C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃~C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁~C₆)アルカンスルフィニル、(C₃~C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄~C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁~C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃~C₆)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₄~C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(

40

50

$C_1 \sim C_6$) アルカンスルホニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルホニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルホニル、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルホニル、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル、 $H_2NC(O)$ 、 H_2NSO_2 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_3)$ アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニルアミノ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルスルホニルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシカルボニル $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、オキソ、アミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 \sim C_6)$ アルコキシ、ジ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 \sim C_6)$ アルコキシおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルカルボニルから独立に選択される1～4個の基で場合により置換されており；
 10

A^2 (式IおよびIa～eについて)は、(a)結合、O、SまたはNR⁴であり；または(b)(C₁～C₃)アルキレンもしくは(C₁～C₂)アルキレンオキシであり、それらの各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立に選択的される1～4個の基で場合により置換されており；A₂はA₁から少なくとも2個の環原子離れて結合しており；
 20

Cy^2 (式IおよびIa～eについて)は、(a)水素または(b)アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3フラニル、2-もしくは3-ピロリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-ピラジニル、2-、4-もしくは5-ピリミジニル、3-もしくは4-ピリダジニル、1H-インドール-6-イル、1H-インドール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-6-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2-、4-、5-、6-、7-、もしくは8-キナゾリニル、2-、3-、5-、6-、7-もしくは8-キノキサリニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-イソキノリニル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、2-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、3-、4-もしくは5-イミダゾリルから選択されるヘテロアリールであり、それらの各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、ヒドロキシ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、ハロ $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、ヒドロキシ $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルフィニル、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルカンスルフィニル、
 30

アルカンスルフィニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_4)$ アルキニル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルチオ、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、
 40

アルカンスルフィニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル $(C_2 \sim C_4)$ アルキニル、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロ $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルコキシ、ハロ $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルキルチオ、ハロ $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルチオ、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルチオ、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルカンスルフィニル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルカンスルフィニル、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルアルカンスルフィニル、
 50

C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ(C₁ ~ C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₂ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₂ ~ C₆) アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ(C₂ ~ C₆) アルコキシ、および(C₁ ~ C₆) アルキルカルボニル、から独立に選択される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；

本発明の1つの態様においては、C_y²により表されるヘテロシクリルは、場合により置換されているチアゾリジン-2,4-ジオニル以外である。

【0043】

R²(式I、Ia ~ cおよびIe ~ fについて)は、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リルであり、それらの各々は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆) アルケニル、ハロ(C₂ ~ C₆) アルケニル、ヒドロキシ(C₂ ~ C₆) アルケニル、(C₂ ~ C₆) アルキニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル(C₂ ~ C₄) アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₃ ~ C₆) シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、(C₃ ~ C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆) アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆) アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆) シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇) シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆) アルコキシ(C₁ ~ C₆) アルコキシ、(C₁ ~ C₆) アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ(C₁ ~ C₃) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニルホニル、ジ(C₁ ~ C₆) アルキルアミノスルホニルホニル、

10

20

30

40

50

ニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシおよび(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルから独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；またはオキソ；あるいは(C₁ ~ C₆)アルキルであって、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、ハロ(C₂ ~ C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル(C₂ ~ C₄)アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキルアミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシおよび(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルから独立に選択される4個までの基で置換されている(C₁ ~ C₆)アルキルであり；

但しE - R²がベンジルであるならば、それは置換されていないベンジルまたはあるコキシもしくはハロゲンで置換されたベンジルではないものとし；

R³ (式IおよびIa ~ fについて)は、(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニルおよび(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキルから選択され、それ

10

20

30

40

50

らの各々は、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O^- 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、ヘテロシクリル(アルキル、ハロアルキルまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、アリールアミノ(アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換されたアミドおよび N , N -ジアルキル置換されたアミドで次々に場合により置換されていてもよい)およびヘテロアリールアミノ(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換されたアミド、 N , N -ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)から独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；または($C_1 \sim C_6$)アルキルであって、シアノ、オキソ、 R^4 、 $(R^4)_2N^-$ 、 $R^4O_2C^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=NCN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4^-$ 、ヘテロシクリル(アルキル、ハロアルキルまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、アリールアミノ(アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換されたアミドで次々に場合により置換されていてもよい)およびヘテロアリールアミノ(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 N -モノアルキル置換されたアミド、 N , N -ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)から独立に選択される4個までの基で置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキルである。)。

本発明の第4の態様は、式Iまたは式Ia～fのいずれか1つの化合物（式中、意味は第1、第2または第3の態様において上記式Iで定義されており；そして

R³は、（C₁～C₆）アルキル、（C₂～C₆）アルケニル、（C₂～C₆）アルキニルまたは（C₁～C₃）アルコキシ（C₁～C₃）アルキルから選択され、各々は、シアノ、オキソ、R⁴O-、（R⁴）₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S（=O）-、R⁴S（=O）₂-、R⁴C（=O）NR⁴-、（R⁴）₂NC（=O）-、（R⁴）₂NC（=O）O-、（R⁴）₂NC（=O）NR⁴-、R⁴OC（=O）NR⁴-、（R⁴）₂NC（=NCN）NR⁴-、（R⁴O）₂P（=O）O-、（R⁴O）₂P（=O）NR⁴-、R⁴OS（=O）₂NR⁴-、（R⁴）₂NS（=O）₂O-、（R⁴）₂NS（=O）₂NR⁴-、R⁴S（=O）₂NR⁴-、R⁴SO₂NR⁴、R⁴S（=O）₂NHC（=O）-、R⁴S（=O）₂NHC（=O）O-、R⁴S（=O）₂NHC（=O）NR⁴-、R⁴OS（=O）₂NHC（=O）-、R⁴OS（=O）₂NHC（=O）O-、R⁴OS（=O）₂NHC（=O）NR⁴-、（R⁴）₂NS（=O）₂NHC（=O）-、（R⁴）₂NS（=O）₂NHC（=O）NR⁴-、R⁴C（=O）NHS（=O）₂-、R⁴C（=O）NHS（=O）₂O-、R⁴C（=O）NHS（=O）₂NR⁴-、（R⁴）₂NC（=O）NHS（=O）₂-、（R⁴）₂NC（=O）NHS（=O）₂O-および（R⁴）₂NC（=O）NHS（=O）₂NR⁴-から独立に選択される1～4個の基で置換されている）である。 20

【0045】

本発明の第5の態様は、式Iまたは式Ia～fのいずれか1つの化合物（上記式において、意味は第1、第2、第3または第4の態様において上記式Iで定義されており、そして、

R¹（式IおよびIdについて）は、存在しないか、またはメチルもしくはエチルであり；

A¹（式IおよびIdについて）は、結合であるかまたはCH₂であり、あるいはR¹が存在するならば、A¹はCHであり；

Cy¹（式IおよびIeについて）は、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、トリアゾリルまたはピリミジニル（これらはハロ、メチル、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、エトキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、シアノ、ジフルオロメトキシ、t-ブトキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、メトキシメチル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノから独立に選択される1～4個の基で場合により置換されている）であり；

A²（式IおよびIeについて）は、結合、O、OCH₂COまたはC=Oであり；

Cy²（式IおよびIeについて）は、（a）水素であるかまたは（b）フェニル、チエニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、シクロプロピル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、S，S-ジオキソチアジニル、2-オキソ-1，2-ジヒドロピリジル（これらは、ハロ、ヒドロキシ、メトキシ、ヒドロキシメチル、メトキシカルボニル、アミノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、（2-メトキシエチル）アミノカルボニル、アセチルアミノメチル、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、メチルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ピロリジン-1-スルホニル、メチルスルホニルアミノメチル、テトラゾリル、メチル、トリフルオロメチル、アセチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-アミノエチルから独立に選択される1～4個の基で場合により置換されている）であり；

n（式Iについて）は0であり；

E（I、Ia～cおよびIe～gについて）は、結合またはCH₂であり； 50

R² (I、Ia～cおよびIe～gについて)は、イソプロピル、チエニル、フェニルまたはピリジルであり、各々はハロ、メチル、メチルチオまたは(4-モルホリノ)メチルで場合により置換されており；

R³ (式IおよびIa～g)は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリルまたはエトキシエチルであり、各々はHO-、MeO-、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNHC(=O)-、HO₂C-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、オキソ、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NCN)NH-、Me-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ、イミダゾリル、テトラゾリル、H₂NC(=O)NH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-およびMeCONMeから独立に選択される2個までの基で場合により置換されており；

R⁵ (式)IおよびIa～gについて)は、水素またはメチルである)である。

【0046】

本発明の第6の態様は、式Iまたは式Ia～fのいずれか1つの化合物(上記式において、意味は第1、第2、第3、第4または第5の態様において上記式Iで定義されており、そして、R¹は(a)存在しないか、または(b)(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルコキシまたは(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルから選択され、そしてフッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NH(C=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-および(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で、場合により置換されており；

A¹は、(a)結合であるか、または(b)(C₁)アルキレン、CH₂CH₂O(式中の酸素はC^y¹に結合している)またはCH₂C(=O)(式中、カルボニル炭素はC^y¹に結合している)であり；

C^y¹は、アリール、ヘテロアリール、一環式シクロアルキルまたは一環式ヘテロシクリルであり、各々は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂～C₆)アルケニル、ハロ(C₂～C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₆)シクロアルコキシ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、

キシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、H₂NC₁₀、H₂NSO₂、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシおよび(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルから独立に選択される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；あるいは、置換がA¹に対してメタもしくはパラであるならば、置換基は、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているハロシクロアルキルまたは場合により置換されているヘテロアリールを含むこともでき、

A²は、(a)結合、O、SまたはNR⁴であるか、または(b)(C₁ ~ C₃)アルキレンもしくは(C₁ ~ C₂)アルキレンオキシであり、その各々は、メチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立に選択される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；

Cy²は、A₁に対してメタもしくはパラであり、そして(a)水素または(b)アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、1-(2,2,2,-トリフルオロエチル)ピペラジン、1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジン、1,4-ジヒドロ-4-オキソピリジン、ピペラジン-2-オン、3,4,5,6-テトラヒドロ-4-オキソピリミジン、3,4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1,3-ジオキソラン、1,3-ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2,4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1,3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-1,2,5-チアオキサール1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-2H-1,2-チアジン1,1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1,2,6-チアジアジン1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-1,2,5-チアジアゾール1,1-ジオキシド、イソチアゾリジン1,1-ジオキシド、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジ

ン - 4 - イル、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルおよび5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イルであり、これらは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、ハロ(C₂ ~ C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル(C₂ ~ C₄)アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルチオ、(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁ ~ C₃)アルコキシ(C₁ ~ C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁ ~ C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシカルボニル(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルコキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキル、ジ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₂ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルアミノ(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₁ ~ C₆)アルキルカルボニルから独立に選択される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；

Eは、(a)結合または(b)(C₁ ~ C₃)アルキレンもしくは(C₁ ~ C₂)アルキレニルオキシ(式中、OはR²に結合している)であり、それらの各々はメチル、エチル、トリフルオロメチルまたはオキソから独立に選択的される1 ~ 4個の基で場合により置換されており；

R²は、(C₁ ~ C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、そしてフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁ ~ C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₆)アルキル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂ ~ C₆)アルケニル、ハロ(C₂ ~ C₆)アルケニル、(C₂ ~ C₆)アルキニル、(C₃ ~ C₆)シクロアルキル(C₂ ~ C₄)アルキニル、ハロ(C₁ ~ C₆)アルキル、ハロ(C₃ ~ C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁ ~ C₆)アルコキシ、(C₃ ~ C₆)シクロアルコキシ、(C₄ ~ C₇)シクロアルキルアルコキシ

シ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルコキシ、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルチオ、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルチオ、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルフィニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルフィニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルカンスルフィニル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルフィニル、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルホニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルホニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルカансルホニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルカンスルホニル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルホニル、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシおよび($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルから独立に選択される4個までの基で場合により置換されており；

R^3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_5$)シクロアルキル($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルコキシまたは($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルキルから選択され、そして、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O^- 、(R^4)₂ N^- 、 $R^4O_2C^-$ 、 $R^4C(=O)O^-$ 、 R^4S 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、(R^4)₂ $NC(=O)^-$ 、(R^4)₂ $NC(=O)O^-$ 、(R^4)₂ $NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OCC(=O)NR^4^-$ 、(R^4)₂ $NC(=N)CN^-$ 、 R^4^- 、(R^4O)₂ $P(=O)O^-$ 、(R^4O)₂ $P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2^-$ 、 $R^4NR^4^-$ 、(R^4)₂ $NS(=O)_2^-$ 、 R^4O^- 、(R^4)₂ $NS(=O)_2^-$ 、 $R^4NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 R^4NH^- 、 $C(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2^-$ 、 $NHC(=O)O^-$ 、 $R^4OS(=O)_2^-$ 、 $NHC(=O)NR^4^-$ 、(R^4)₂ $NS(=O)_2^-$ 、 $NHC(=O)O^-$ 、(R^4)₂ $NS(=O)_2^-$ 、 $NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4NR^4^-$ 、 $R^4OCC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $R^4OCC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 R^4O^- 、(R^4)₂ $NC(=O)NHS(=O)_2^-$ 、 $NHS(=O)_2^-$ 、 NR^4^- 、スピロシクロアルキル、ヘテロシクリル(アルキル、ハロアルキル、ハロゲンまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、ヘテロアリール(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 50

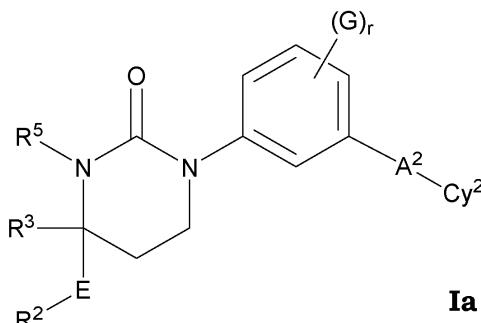
、N-モノアルキル置換されたアミド、N,N-ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)、アリールアミノ(アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換されたアミドおよびN,N-ジアルキル置換されたアミドで次々に場合により置換されていてもよい)およびヘテロアリールアミノ(アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換されたアミド、N,N-ジアルキル置換されたアミドまたはオキソで次々に場合により置換されていてもよい)から独立に選択される4個までの基で場合により置換されており;そして

R⁴は、H、(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₁~C₆)アルキル、アミノ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキル、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、および(C₁~C₆)アルコキシ(C₁~C₆)アルキルから独立に選択される)、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

【0047】

他の態様は、式Ia

【化6】



(式中、A²、Cy²、E、R²、R³およびR⁵は、上記式Iで定義されたとおりであり;rは0、1、2、3または4であり;そして置換基Gは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁~C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₄~C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂~C₆)アルケニル、ハロ(C₂~C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₃~C₆)シクロアルキル(C₂~C₄)アルキニル、ハロ(C₁~C₆)アルキル、ハロ(C₃~C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₃~C₆)シクロアルコキシ、(C₄~C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁~C₆)アルコキシ、ハロ(C₃~C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁~C₆)アルキルチオ、(C₃~C₆)シクロアルキルチオ、(C₄~C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁~C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃~C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁~C₆)アルカンスルフィニル、(C₃~C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄~C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁~C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃~C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁~C₆)アルカンスルホニル、(C₃~C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄~C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁~C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃~C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄~C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁~C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₆)アルキルアミノ、(C₁~C₆)

10

20

40

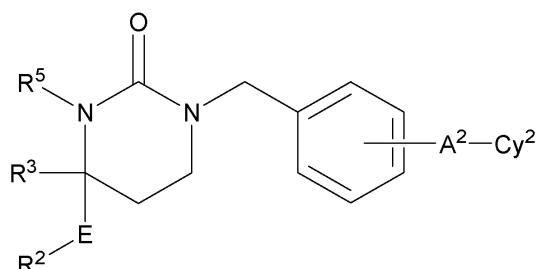
50

）アルコキシ（C₁～C₆）アルコキシ、ハロ（C₁～C₆）アルコキシ（C₁～C₆）アルコキシ、（C₁～C₆）アルコキシカルボニル、H₂NC(=O)、H₂NSO₂、（C₁～C₆）アルキルアミノカルボニル、ジ（C₁～C₆）アルキルアミノカルボニル、（C₁～C₃）アルコキシ（C₁～C₃）アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、（C₁～C₆）アルキルアミノスルホニル、ジ（C₁～C₆）アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、（C₁～C₆）アルキルカルボニルアミノ（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）アルキルスルホニルアミノ、（C₁～C₆）アルキルスルホニルアミノ（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）アルコキシカルボニル（C₁～C₆）アルコキシ、（C₁～C₆）アルコキシ（C₁～C₆）アルキル、ハロ（C₁～C₆）アルコキシ（C₁～C₆）アルキル、ヒドロキシ（C₁～C₆）アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）アルキルアミノ（C₁～C₆）アルキル、ジ（C₁～C₆）アルキルアミノ（C₁～C₆）アルキルアミノ（C₂～C₆）アルコキシ、（C₁～C₆）アルキルアミノ（C₂～C₆）アルコキシ、ジ（C₁～C₆）アルキルアミノ（C₂～C₆）アルコキシおよび（C₁～C₆）アルキルカルボニルから独立に選択される）の化合物、その薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。
10

【0048】

他の態様は、式Ib

【化7】



Ib

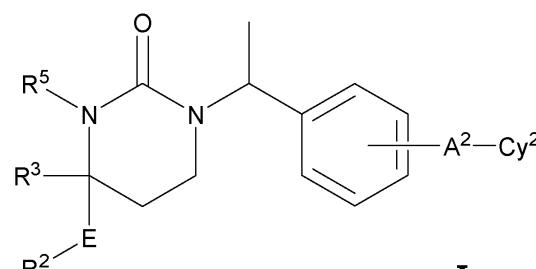
20

（式中、A²、Cy²、E、R²、R³およびR⁵は、上記式Iで定義されたとおりである）の化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。特定の態様においては、A²-Cy²は-C₆H₄-UR（式中、「UR」は尿素環である）に結合された炭素原子に対してメタまたはパラである。
30

【0049】

他の態様は、式Ic

【化8】



Ic

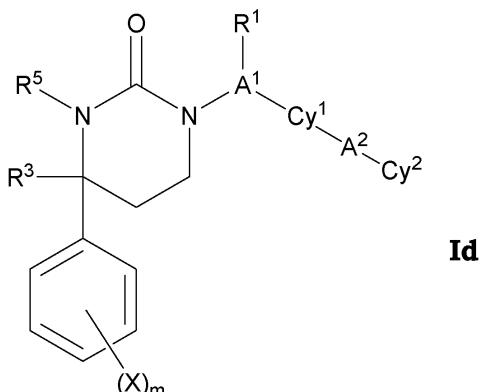
40

（式中、A²、Cy²、E、R²、R³およびR⁵は、上記式Iで定義されたとおりである）の化合物またはそのエナンチオマーまたはジアステレオマーである。特定の態様においては、A²-Cy²は-C₆H(C₆H₃)-UR（式中、「UR」は尿素環である）に結合された炭素原子に対してメタまたはパラである。
50

〔 0 0 5 0 〕

他の態様は、式 I d

【化 9】



10

20

30

40

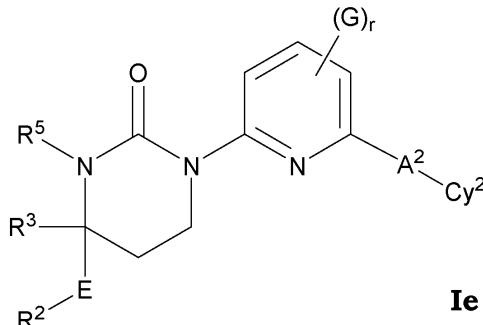
50

$C_2 \sim C_6$) アルコキシおよび($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルから独立に選択される)の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。特定の態様においては、 $A^2 - Cy^2$ は $-A_1$ に結合された炭素原子に対してメタまたはパラである。

【0051】

他の態様は、式 I e

【化10】



(式中、 A^2 、 Cy^2 、 E 、 R^2 、 R^3 および R^5 は、上記式 I で定義されたとおりであり； r は 0、1、2、3、または 4 であり；そして置換基 G は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、ヒドロキシ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_2 \sim C_6$) アルケニル、ハロ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、ヒドロキシ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、($C_2 \sim C_6$) アルキニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル($C_2 \sim C_4$) アルキニル、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル、ハロ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_3 \sim C_6$) シクロアルコキシ、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ($C_3 \sim C_6$) シクロアルコキシ、ハロ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルチオ、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルキルチオ、ハロ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルチオ、ハロ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 \sim C_6$) アルカンスルフィニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルカンスルフィニル、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルカンスルフィニル、ハロ($C_3 \sim C_6$) シクロアルカンスルフィニル、ハロ($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 \sim C_6$) アルカンスルホニル、($C_3 \sim C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルカンスルホニル、ハロ($C_3 \sim C_6$) シクロアルカンスルホニル、($C_4 \sim C_7$) シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニル、($C_1 \sim C_3$) アルコキシ($C_1 \sim C_3$) アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_6$) アルキルスルホニルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ヘテロアリール、オキソ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$) ア

10

20

30

40

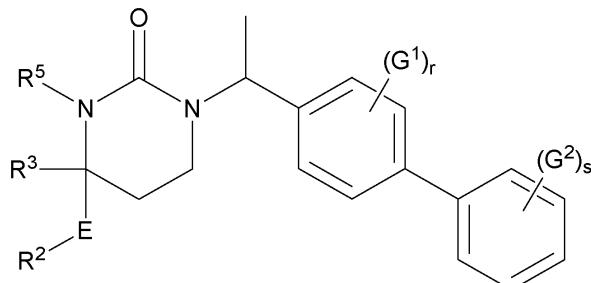
50

ルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシおよび($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルから独立に選択される)の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

【0052】

他の態様は、式 I f

【化11】



If

(式中、E、R²、R³およびR⁵は、上記式Iで定義されたとおりであり；rおよびsは0、1、2、3、または4であり；そして置換基G¹およびG²は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、ヒドロキシ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、ハロ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、ヒドロキシ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_2 \sim C_4$)アルキニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルコキシ、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルコキシ、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルチオ、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルチオ、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルフィニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルフィニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルカンスルフィニル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルフィニル、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルホニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルホニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルカンスルホニル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルホニル、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリカルボニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アル

10

20

30

40

50

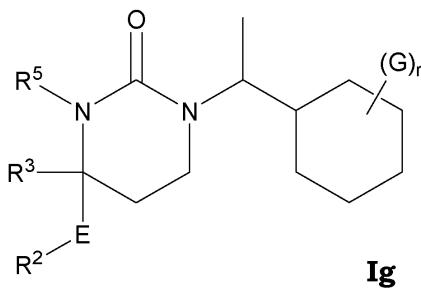
キル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ($C_2 \sim C_6$)アルコキシおよび($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルから独立に選択される)の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

【0053】

他の態様は、式 I g

【化12】

10



(式中、E、R²、R³およびR⁵は、上記式Iで定義されたとおりであり；rは0、1、2、3、または4であり；そして置換基Gは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、ヒドロキシ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、ハロ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、ヒドロキシ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル($C_2 \sim C_4$)アルキニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルコキシ、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルコキシ、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルチオ、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルチオ、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルキルチオ、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルキルチオ、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルフィニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルフィニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルカンスルフィニル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルフィニル、ハロ($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルフィニル、($C_1 \sim C_6$)アルカンスルホニル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルホニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルカンスルホニル、ハロ($C_3 \sim C_6$)シクロアルカンスルホニル、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル、H₂NCO、H₂NSO₂、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノカルボニル、($C_1 \sim C_3$)アルコキシ($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim C_6$)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルカルボニルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ、($C_1 \sim C_6$)アルキルスルホニルアミノ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシカルボニル($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルコキシ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ヒドロキシ($C_1 \sim C_6$)

20

30

40

50

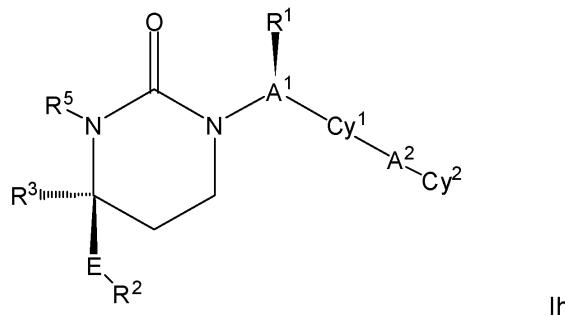
$C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_2 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ ($C_2 \sim C_6$) アルコキシおよび ($C_1 \sim C_6$) アルキルカルボニルから独立に選択される) の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

【0054】

他の態様は、式 I h

【化13】

10



(式中、 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 、 R^2 、 E 、 R^3 および R^5 は、上記式 I について記載された第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様で定義されたとおりであり、そして少なくとも 1 つの立体中心、好ましくは両立体中心が示された配置にある) の化合物である。その薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーも含まれる。

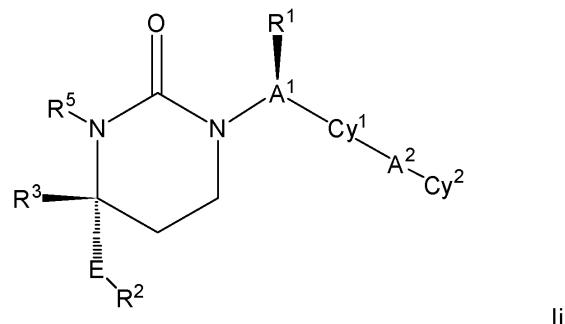
20

【0055】

他の態様は、式 I i

【化14】

30



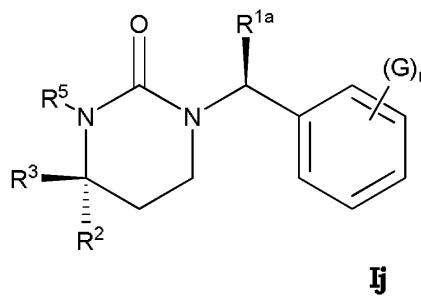
(式中、 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 、 R^2 、 E 、 R^3 および R^5 は、上記式 I について記載された第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様で定義されたとおりであり、そして少なくとも 1 つの立体中心、好ましくは両立体中心が示された配置にある) の化合物である。その薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーも含まれる。

40

【0056】

他の態様は、式 I j

【化15】



10

(式中、R²、R³およびR⁵は、上記式Iについて記載された第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様で定義されたとおりであり、R^{1a}は、メチルまたはエチルであり、rは0、1、2、3、または4であり；そして置換基Gは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂～C₆)アルケニル、ハロ(C₂～C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₂～C₄)アルキニル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₆)シクロアルコキシ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁～C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₁～C₆)アルカンスルホニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルホニル、(C₁～C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、H₂NC(=O)、H₂NSO₂、(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリカルボニル、(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシおよび(C₁～C₆)アルキルカルボニルから独立に選択される)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

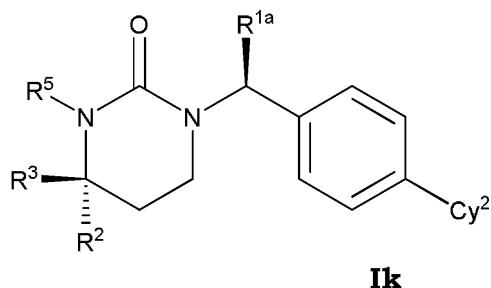
【0057】

50

あるいは、式 I j について、

R²、R³およびR⁵は、上記式 I について記載された第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様で定義されたとおりであり、R^{1a}は、メチルまたはエチルであり、rは0、1、2、3、または4であり；そして置換基Gは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₂～C₆)アルケニル、ハロ(C₂～C₆)アルケニル、ヒドロキシ(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₃～C₆)シクロアルキル(C₂～C₄)アルキニル、ハロ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₃～C₆)シクロアルコキシ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルコキシ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルコキシ、(C₁～C₆)アルキルチオ、(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁～C₆)アルキルチオ、ハロ(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルキルチオ、(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルフィニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルフィニル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルフィニル、(C₁～C₆)アルカンスルホニル、(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、ハロ(C₁～C₆)アルカンスルホニル、ハロ(C₃～C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄～C₇)シクロアルキルアルカンスルホニル、(C₁～C₆)アルキルアミノ、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル、H₂NO、H₂NSO₂、(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル、(C₁～C₃)アルコキシ(C₁～C₃)アルキルアミノカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロスルホニル、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ、(C₁～C₆)アルキルカルボニルアミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルスルホニルアミノ、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシカルボニル(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、ハロ(C₁～C₆)アルコキシ(C₁～C₆)アルキル、ヒドロキシ(C₁～C₆)アルコキシ、ヘテロアリール、アミノ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキルアミノ(C₂～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)アルキルカルボニル、(C₃～C₆)シクロアルキルカルボニル、(C₃～C₆)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C₃～C₆)シクロアルキル} {(C₁～C₆)アルキル} アミノカルボニル、ジ(C₃～C₆)シクロアルキルアミノカルボニル、(C₃～C₆)シクロアルキルアミノスルホニル、{(C₃～C₆)シクロアルキル} アミノスルホニル、ジ(C₃～C₆)シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ(C₁～C₆)アルキル、アミノカルボニル(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル(C₁～C₆)アルキル、ジ(C₁～C₆)アルキルアミノカルボニル(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₆)シクロアルキルアミノカルボニル(C₁～C₆)アルキル、{(C₃～C₆)シクロアルキル} {(C₁～C₆)アルキル} アミノカルボニル(C₁～C₆)アルキルおよびジ(C₃～C₆)シクロアルキルアミノカルボニル(C₁～C₆)アルキルまたはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーから独立に選択される。

他の態様は、式 I k
【化 16】



10

(式中、 Cy^2 、 R^2 、 R^3 および R^5 は、上記式 I について記載された第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様で定義されたとおりであり、 R^{1a} は、メチルまたはエチルである)の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチエマーまたはジアステレオマーである。

【0059】

他の態様は、式 I k (式中、 R^{1a} は、メチルまたはエチルであり、 R^2 はハロゲン、メチル、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される 2 個までの基で場合により置換されているフェニルであり、 R^3 は $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、 Cy^2 が、式 I f において G^2 について記載された基およびオキソから独立に選択される 3 個までの基で場合により置換されているヘテロシクリルである)の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

20

【0060】

他の態様は、式 I k (式中、 R^{1a} は、メチルまたはエチルであり、 R^2 はハロゲン、メチル、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される 2 個までの基で場合により置換されているフェニルであり、 R^3 は $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、 Cy^2 が、1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - ピリジル、1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 5 - ピリジル、5 - チアゾリル、2 - チアゾリル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、シクロプロピルまたは 2 - チエニルであり、各々は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_3 \sim C_4$) シクロアルキル、($C_3 \sim C_4$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_2$) アルキル、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルコキシ、 $CONH_2$ 、($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノカルボニル、ジ ($C_1 \sim C_4$) アルキルアミノカルボニルおよび ($C_1 \sim C_4$) アルキルカルボニルアミノから独立に選択される 3 個までの基で場合により置換されている)の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

30

【0061】

他の態様は、式 I k (式中、 R^{1a} は、メチルまたはエチルであり、 R^2 はハロゲン、メチル、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される 2 個までの基で場合により置換されているフェニルであり、 R^3 は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、 Cy^2 が、1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 5 - ピリジル、1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 4 - ピリジル、5 - チアゾリル、2 - チアゾリル、3 - ピリジル、4 - ピリジルまたは 2 - チエニルであり、これらは、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_3 \sim C_4$) シクロアルキル、ハロ ($C_1 \sim C_4$) アルキルおよびハロゲンから独立に選択される 2 個までの基で場合により置換されている)

40

50

の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

【0062】

他の態様は、式 I k (式中、 R^1 ^a は、メチルまたはエチルであり、 R^2 はハロゲン、メチル、トリフルオロメチルおよびシアノから選択される 2 個までの基で場合により置換されているフェニルであり、 R^3 は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、 Cy^2 は、(C₁ ~ C₄) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄) アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₄) アルキルアミノカルボニルおよび(C₃ ~ C₅) シクロアルキルアミノカルボニルから選択される 2 個までの基で場合により置換されているヘテロアリールである)の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。他の態様においては、 Cy^2 は、(C₁ ~ C₄) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₄) アルキル、ハロゲン、シアノ、CONHMe およびCONMe₂ から選択される 1 個の基で場合により置換されているヘテロアリールである；またはその薬学的に許容されうる塩、またはエナンチオマーまたはジアステレオマー。別の態様においては、 Cy^2 がピリジンまたはチアゾールであるとき、許容されうる置換基としてはCONH₂ は排除される。更に他の態様においては、 Cy^2 は、C₁ ~ C₄) アルキル、ハロ(C₁ ~ C₄) アルキル、ハロゲン、シアノから選択される 1 個の基で場合により置換されているヘテロアリールである；またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。

10

【0063】

他の態様は、式 I k (式中、 R^1 ^a は、メチルまたはエチルであり、 R^2 はフェニルまたはフルオロフェニルであり、 R^3 は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、 Cy^2 は、ピリジン、チアゾールまたはチエニルであり、これらの各々はメチル、フッ素、塩素、シアノ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHt-BU または CONHc-Pr で場合により置換されている)の化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーである。別の態様においては、 Cy^2 がピリジンまたはチアゾールであるとき、許容されうる置換基としてはCONH₂ は排除される。

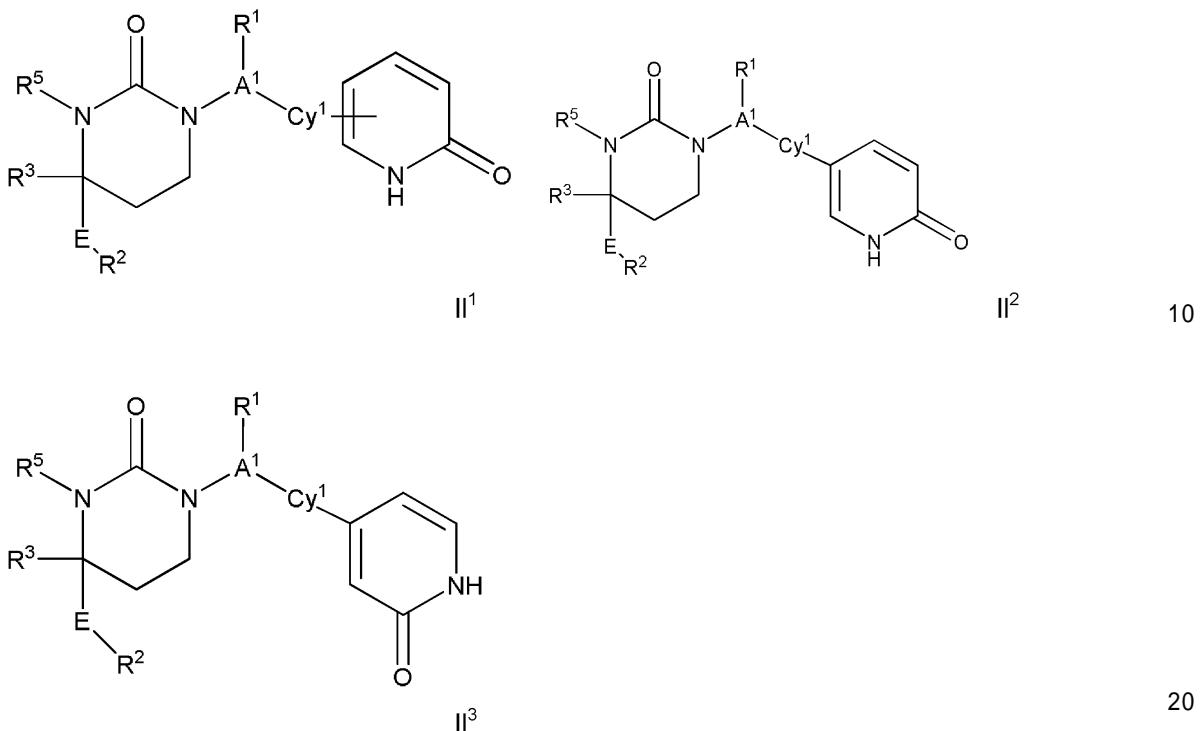
20

【0064】

30

本発明の他の態様は、式 I 1¹ ~ 3

【化 1 7 】



のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーであり：

式 I I ^{1 ~ 3}において、式 I I ^{1 ~ 3}におけるオキソジヒドロピリジル環は、C y ²について前記した4個までの置換基で場合により置換されている（水素に結合した環炭素および水素原子に結合した環窒素原子、即ち、置換可能な環窒素原子における置換が含まれる）。C y ²の適当な置換基およびR ¹、R ²、R ³、R ⁵、A ¹、C y ¹およびEの意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、式 I I ^{1 ~ 3}におけるC y ¹の適当な置換基およびオキソジヒドロピリジル環の適当な置換基は、式 I fにおいてそれぞれG ¹およびG ²で述べたとおりであり、そしてR ¹、R ²、R ³、R ⁵、A ¹、C y ¹およびEの意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、C y ¹の適当な置換基は、(C ₁ ~ C ₄)アルキル、(C ₁ ~ C ₄)アルコキシ、(C ₁ ~ C ₄)ハロアルキル、(C ₁ ~ C ₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロを含み；式 I I ^{1 ~ 3}におけるオキソジヒドロピリジル環における置換可能な環窒素原子の適当な置換基は、(C ₁ ~ C ₄)アルキル、(C ₃ ~ C ₄)シクロアルキル、(C ₃ ~ C ₄)シクロアルキル(C ₁ ~ C ₂)アルキル、(C ₁ ~ C ₄)ハロアルキルであり；式 I I ^{1 ~ 3}におけるオキソジヒドロピリジル環における環炭素原子の適当な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C ₁ ~ C ₄)アルキル、(C ₃ ~ C ₄)シクロアルキル、(C ₃ ~ C ₄)シクロアルキル(C ₁ ~ C ₂)アルキル、ハロ(C ₁ ~ C ₄)アルキル、(C ₁ ~ C ₄)アルコキシ、(C ₁ ~ C ₄)ハロアルコキシ、CONH ₂、(C ₁ ~ C ₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C ₁ ~ C ₄)アルキルアミノカルボニルおよび(C ₁ ~ C ₄)アルキルカルボニルアミノを含み；そしてR ¹、R ²、R ³、R ⁵、A ¹、C y ¹およびEの適当な意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

〔 0 0 6 5 〕

前節に記載の態様の各々について、R¹は、好ましくはメチルまたはエチルである。

(0 0 6 6)

式 $I_1^1 - I_3^1$ のすぐ後に続く節に記載の様態の各々について、 R^1 は好ましくはメチル

またはエチルであり；そして R^3 は、 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3 - ヒドロキシプロピル、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、 2 - ヒドロキシエチル、 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0067】

式 II¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R^3 は、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0068】

式 II¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； R^2 は、 ハロ、 シアノ、 CONH_2 、 (C_1 ~ C_4) アルキル、 (C_1 ~ C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される 1、 2 または 3 個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、 そして R^3 は、 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ 、 CH_2 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3 - ヒドロキシプロピル、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、 2 - ヒドロキシエチル、 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0069】

式 II¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； R^2 は、 ハロ、 シアノ、 CONH_2 、 (C_1 ~ C_4) アルキル、 (C_1 ~ C_4) ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される 1、 2 または 3 個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、 そして R^3 は、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0070】

式 II¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； そして R^3 は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0071】

式 II¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； R^2 はフェニルまたはフルオロフェニルであり； そして R^3 は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0072】

式 II¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； R^2 はフェニルまたはフルオロフェニルであり； そして R^3 は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり； 式 II¹ ~ ³ のオキソジヒドロピリジル環における置換可能な環窒素原子上の置換基は、 (C_1 ~ C_4) アルキル、 (C_3 ~ C_4) シクロアルキル、 (C_3 ~ C_4) シクロアルキル (C_1 ~ C_2) アルキルまたは (C_1 ~ C_2) ハロアルキルであり； そして式 II¹ ~ ³ におけるオキソジヒドロピリジル環における 1 個または 2 個の環炭素原子は、 メチルまたはエチルで場合により置換されている。

【0073】

式 II¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^5 は、 好ましくは水素、 メチルまたはエチルである。特に、 R^5 は水素またはメチルである。

【0074】

本発明の他の態様は、 式 I m¹ ~ ³

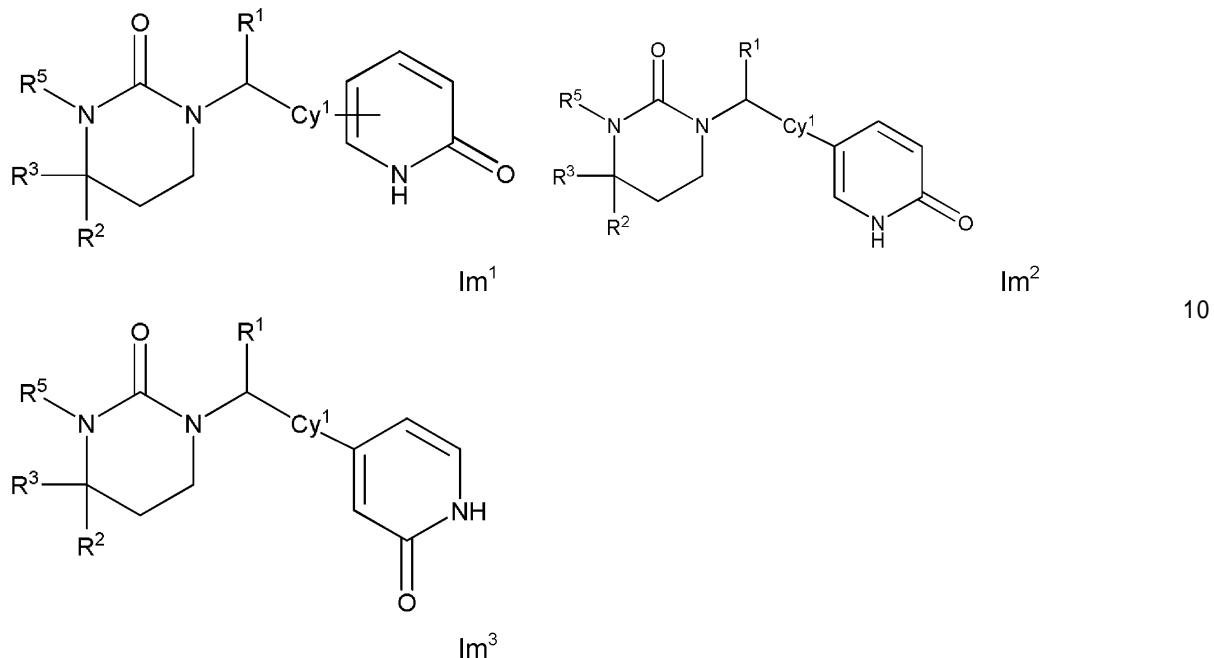
10

20

30

40

【化 1 8】



のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーであり：上記式 I m^{1 ~ 3}において、オキソジヒドロピリジル環は、C y²について前記した 4 個までの置換基で場合により置換されている（水素に結合した環炭素および水素原子に結合した窒素原子、即ち、置換可能な環窒素原子、における置換が含まれる）。C y² の適当な置換基および R¹、R²、R³、R⁵、A¹ および C y¹ の適当な意味は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、式 I m^{1 ~ 3} における C y¹ の適当な置換基およびオキソジヒドロピリジル環の適当な置換基は、式 I f においてそれぞれ G¹ および G² で述べたとおりであり、そして R¹、R²、R³、R⁵ および C y¹ の意味は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、C y¹ の適当な置換基は、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₄) ハロアルキル、(C₁ ~ C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロを含み；式 I m^{1 ~ 3} におけるオキソジヒドロピリジル環における置換可能な環窒素原子の適当な置換基は、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₃ ~ C₄) シクロアルキル、(C₃ ~ C₄) シクロアルキル (C₁ ~ C₂) アルキルおよび (C₁ ~ C₄) ハロアルキルを含み；式 I m^{1 ~ 3} におけるオキソジヒドロピリジル環における環炭素原子の適当な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₃ ~ C₄) シクロアルキル、(C₃ ~ C₄) シクロアルキル (C₁ ~ C₂) アルキル、ハロ (C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₄) ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁ ~ C₄) アルキルアミノカルボニル、ジ (C₁ ~ C₄) アルキルアミノカルボニルおよび (C₁ ~ C₄) アルキルカルボニルアミノを含み；そして R¹、R²、R³、R⁵ および C y¹ の適当な意味は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【 0 0 7 5 】

前節に記載の様態の各々について、R¹ は、好ましくはメチルまたはエチルである。

【 0 0 7 6 】

式 I m¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロ

ピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0077】

式I $m^1 \sim ^3$ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0078】

式I $m^1 \sim ^3$ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、そして R^3 は、 $MeSO_2NHC_2CH_2$ 、 CH_2 、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2$ 、 $H_2NC(=O)CMe_2CH_2$ 、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0079】

式I $m^1 \sim ^3$ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； R^2 は、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキルおよび SO_2Me から選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、そして R^3 は、 $H_2NC(=O)CMe_2C_2H_2$ 、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0080】

式I $m^1 \sim ^3$ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R^3 は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0081】

式I $m^1 \sim ^3$ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； R^2 はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そして R^3 は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0082】

式I $m^1 \sim ^3$ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^1 は好ましくはメチルまたはエチルであり； R^2 はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そして R^3 は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式I $m^1 \sim ^3$ におけるオキソジヒドロピリジル環における置換可能な環素原子上の置換基は、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_3 \sim C_4$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_4$)シクロアルキル($C_1 \sim C_2$)アルキルまたは($C_1 \sim C_2$)ハロアルキルであり；そして式I $m^1 \sim ^3$ におけるオキソジヒドロピリジル環における1個または2個の環炭素原子は、メチルまたはエチルで場合により置換されている。

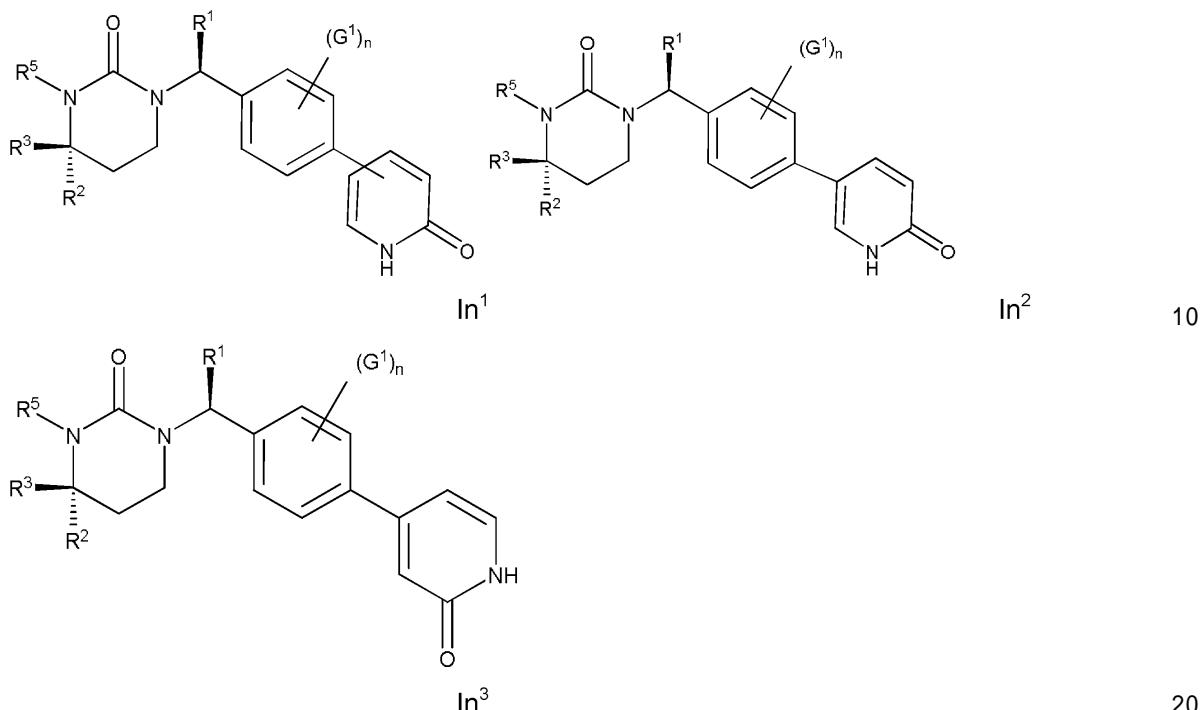
【0083】

式I $n^1 \sim ^3$ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R^5 は、好ましくは水素、メチルまたはエチルである。特に、 R^5 は水素またはメチルである。

【0084】

本発明の他の態様は、式I $n^1 \sim ^3$

【化19】



のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容されうる塩であり：上記式In¹～³において、式In¹～³におけるオキソジヒドロピリジル環は、Cy²について前記した4個までの置換基で場合により置換されている（水素に結合した環炭素および水素原子に結合した窒素原子、即ち、「置換可能な環窒素原子」、における置換が含まれる）。G¹の適当な意味は式IfにおけるG¹について記載されたとおりであり；Cy²の適当な置換基およびR¹、R²、R³およびR⁵の適当な意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、nは0、1、2または3であり；式In¹～³におけるG¹の適当な意味およびオキソジヒドロピリジル環の置換基は、式IfにおいてそれぞれG¹およびG²で述べたとおりであり、そしてR¹、R²、R³およびR⁵の意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、nは0、1、2または3であり；G¹の適当な意味は、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₁～C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロを含み；式In¹～³におけるオキソジヒドロピリジル環における置換可能な環窒素原子の適当な置換基は、(C₁～C₄)アルキル、(C₃～C₄)シクロアルキル、(C₃～C₄)シクロアルキル(C₁～C₂)アルキルおよび(C₁～C₄)ハロアルキルを含み；式In¹～³におけるオキソピリジル、オキソピリダジニル、オキソピリミジニルおよびオキソピラジニル環の環炭素原子の適当な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C₁～C₄)アルキル、(C₃～C₄)シクロアルキル、(C₃～C₄)シクロアルキル(C₁～C₂)アルキル、ハロ(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁～C₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁～C₄)アルキルアミノカルボニルおよび(C₁～C₄)アルキルカルボニルアミノを含み；そしてR¹、R²、R³およびR⁵の適当な意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

【0085】

前節に記載の態様の各々について、R¹は、好ましくはメチルまたはエチルである。

【0086】

30

40

50

式 I n¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0087】

式 I n¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

10

【0088】

式 I n¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Me から選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり；そして R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0089】

式 I n¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Me から選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、そして R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0090】

式 I n¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0091】

30

式 I n¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R² はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そして R³ は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0092】

式 I n¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R² はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そして R³ は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 I n¹ ~ ³ におけるオキソジヒドロピリジル環における置換可能な環素原子上の置換基は、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキル(C₁ ~ C₂)アルキルまたは(C₁ ~ C₂)ハロアルキルであり；そして式 I n¹ ~ ³ におけるオキソジヒドロピリジル環における1個または2個の環炭素原子は、メチルまたはエチルで場合により置換されている。

40

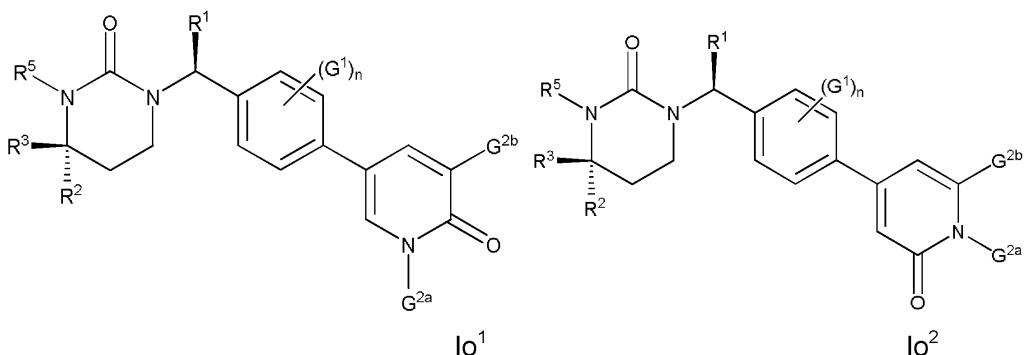
【0093】

式 I n¹ ~ ³ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R⁵ は、好ましくは水素、メチルまたはエチルである。特に、R⁵ は水素またはメチルである。

【0094】

本発明の他の態様は、式 I o¹ ~ ²

【化 2 0】



のいずれか 1 つにより表される化合物またはその薬学的に許容されうる塩であり：上記式 I o¹ ~ ² において、 G^1 は、 (C_1 ~ C_4) アルキル、 (C_1 ~ C_4) アルコキシ、 (C_1 ~ C_4) ハロアルキル、 (C_1 ~ C_4) ハロアルコキシ、 ハロゲン、 シアノおよびニトロであり； G^2 ^a は、 C_1 ~ C_4) アルキル、 (C_3 ~ C_4) シクロアルキルまたは (C_1 ~ C_4) ハロアルキルであり； G^2 ^b は、 水素、 フッ素、 塩素、 シアノ、 ヒドロキシ、 アミノ、 (C_1 ~ C_4) アルキル、 (C_3 ~ C_4) シクロアルキル、 (C_3 ~ C_4) シクロアルキル (C_1 ~ C_2) アルキル、 ハロ (C_1 ~ C_4) アルキル、 (C_1 ~ C_4) アルコキシ、 (C_1 ~ C_4) ハロアルコキシ、 $C\text{ONH}_2$ 、 (C_1 ~ C_4) アルキルアミノカルボニル、 ジ (C_1 ~ C_4) アルキルアミノカルボニルおよび (C_1 ~ C_4) アルキルカルボニルアミノであり；そして R^1 、 R^2 、 R^3 および R^5 の適當な意味は、第 1 、第 2 、第 3 、第 4 、第 5 または第 6 の態様のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【 0 0 9 5 】

前節に記載の様態の各々について、R¹ は、好ましくはメチルまたはエチルである。

〔 0 0 9 6 〕

式 I o¹ ~² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

(0 0 9 7)

式 I o¹ ~² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

(0 0 9 8)

式 I o¹ ~² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Me から選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり；そしてR³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、CH₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

(0 0 9 9)

式 I o ¹ ~ ² のすぐ後の節に記載の態様の各々について、R ¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R ² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Me から選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、そしてR ³ は、H、NC(=O)CMe₂、CH₂

、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0100】

式I o¹ ~²のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0101】

式I o¹ ~²のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。 10

【0102】

式I o¹ ~²のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；置換基G²^aは、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキル(C₁ ~ C₂)アルキルまたは(C₁ ~ C₂)ハロアルキルから選択され；そしてG²^bは、場合により水素、メチルまたはエチルから選択される。

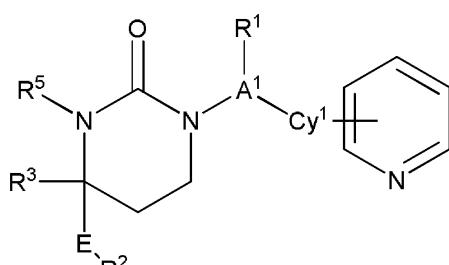
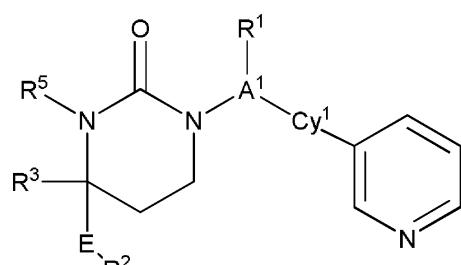
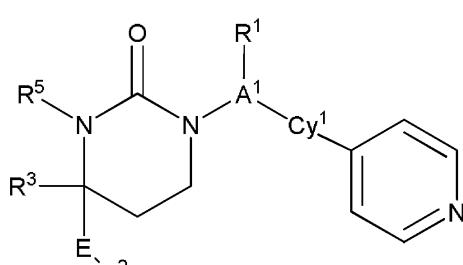
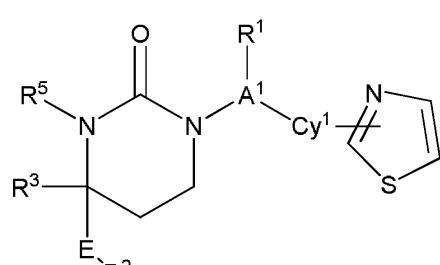
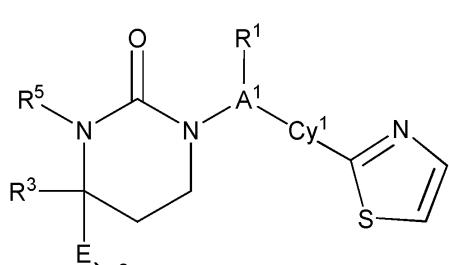
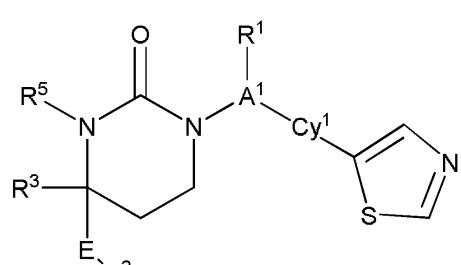
【0103】

式I o¹ ~²のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R⁵は、好ましくは水素、メチルまたはエチルである。特に、R⁵は水素またはメチルである。 20

【0104】

本発明の他の態様は、式I p¹ ~⁶

【化21】

Ip¹Ip²Ip³Ip⁴Ip⁵Ip⁶

30

40

50

のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーであり：式I p¹ ~ ⁶において、式I p¹ ~ ⁶におけるピリジンおよびチアゾール環は、C y²について前記した4個までの置換基で場合により置換されている（水素に結合した環炭素および水素原子に結合した環窒素原子、即ち、「置換可能な環窒素原子」における置換が含まれる）。あるいは、-CHO、NH₂、-SO₂NH₂、-COOHおよび-COONH₂は、式I p¹ ~ ⁶について上記した特定の態様のすべてについて、C y²に相当する位置におけるピリジンおよびチアゾール環の許容されうる置換基としては排除される。C y²の適当な置換基およびR¹、R²、R³、R⁵、A¹、C y¹およびEの適当な意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、式I p¹ ~ ⁶におけるC y¹の適当な置換基およびピリジンおよびチアゾール環の適当な置換基は、式I fにおいてそれぞれG¹およびG²について述べたとおりであり、そしてR¹、R²、R³、R⁵、A¹、C y¹およびEの意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、C y¹の適当な置換基は、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)アルコキシ、(C₁ ~ C₄)ハロアルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロを含み；式I p¹ ~ ⁶におけるピリジンおよびチアゾール環の環炭素原子における適当な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキル(C₁ ~ C₂)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)アルコキシ、(C₁ ~ C₄)ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₄)アルキルアミノカルボニル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C₁ ~ C₄)アルキル} {(C₃ ~ C₄)シクロアルキル} アミノカルボニルおよび(C₁ ~ C₄)アルキルカルボニルアミノを含み；式I p¹ ~ ³におけるピリジン環の環窒素はオキソで場合に寄り置換されており；そしてR¹、R²、R³、R⁵、A¹、C y¹およびEの適当な意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。

【0105】

前節に記載の態様の各々について、R¹は、好ましくはメチルまたはエチルである。

【0106】

式I p¹ ~ ⁶のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0107】

式I p¹ ~ ⁶のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0108】

式I p¹ ~ ⁶のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されたフェニルであり、そしてR³は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0109】

式I p¹ ~ ⁶のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチル

10

20

30

40

50

またはエチルであり；R²は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、そしてR³は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0110】

式I p¹～⁶のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0111】

式I p¹～⁶のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0112】

式I p¹～⁶のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式I p¹～⁶におけるピリジンおよびチアゾール環の1個または2個の環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、メトキシ、エトキシ、メチル、エチルまたはCF³で場合により置換されており；式I p¹～⁶におけるピリジン環の環窒素は、オキソで場合により置換されている。

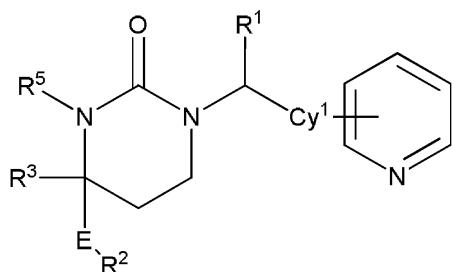
【0113】

式I p¹～⁶のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R⁵は、好ましくは水素、メチルまたはエチルである。特に、R⁵は水素またはメチルである。

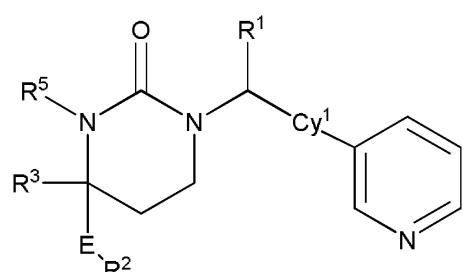
【0114】

本発明の他の態様は、式I q¹～⁶

【化 2 2】

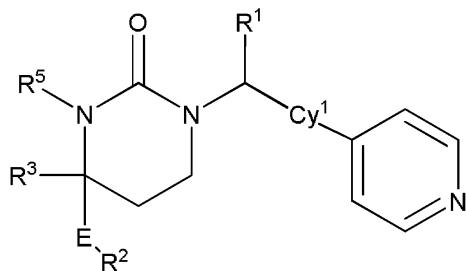


|q¹

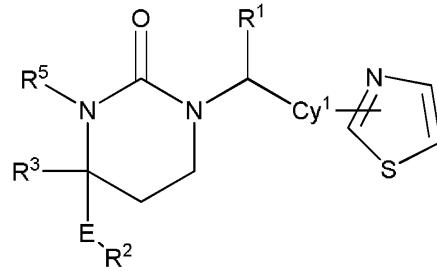


$$1q^2$$

10

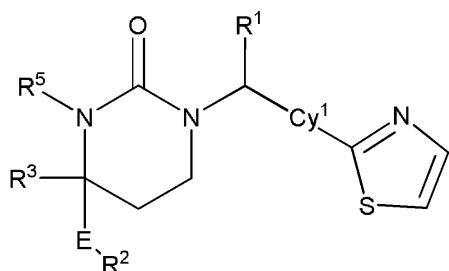


lq³

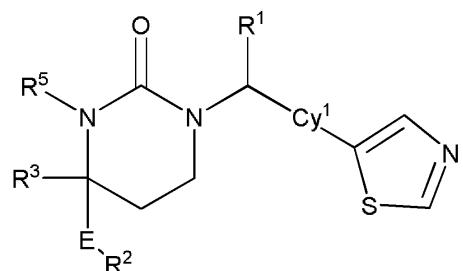


$$lq^4$$

20



lq⁵



Iq⁶

のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーであり：式I q^{1~6}において、式I q^{1~6}におけるピリジンおよびチアゾール環は、Cy²について前記した4個までの置換基で場合により置換されている（水素に結合した環炭素および水素原子に結合した環窒素原子、即ち、「置換可能な環窒素原子」における置換が含まれる）。Cy²の適当な置換基およびR¹、R²、R³、R⁵、Cy¹およびEの適当な意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、-CHO、NH₂、-SO₂NH₂、-COOHおよび-COONH₂は、式I q^{1~6}について上記した特定の態様のすべてについて、Cy²に相当する位置におけるピリジンおよびチアゾール環における許容される置換基としては排除される。式I q^{1~6}におけるCy¹の適当な置換基およびピリジンおよびチアゾール環の適当な置換基は、式I fにおいてそれぞれG¹およびG²について述べたとおりであり、そしてR¹、R²、R³、R⁵、Cy¹およびEの意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、Cy¹の適当な置換基は、(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルキル、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロを含み；式I q^{1~6}におけるピリジンおよびチアゾール環の環炭素原子の適当な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(C₁~C₄)アルキル、(C₃~C₄)シクロアルキル、(C₃~C₄)シクロアルキル(C₁~C₂)アルキル、ハロ(C₁~C₄)アルキル、(C₁~C₄)アルコキシ、(C₁~C₄)ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁~C₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁~C₄)アルキルアミノカルボニル、(C₃~C₄)シクロアルキルアミノカルボニル、

30

40

{ C₁ ~ C₄ } アルキル } { (C₃ ~ C₄) シクロアルキル } アミノカルボニルおよび (C₁ ~ C₄) アルキルカルボニルアミノを含み； I q^{1 ~ 3} のピリジン環の環窒素はオキソで場合により置換されており；そして R¹、 R²、 R³、 R⁵、 C y¹ および E の適当な意味は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。

【 0 1 1 5 】

前節に記載の態様の各々について、 R¹ は、好ましくはメチルまたはエチルである。

【 0 1 1 6 】

式 I q^{1 ~ 6} のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は、 MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、 H₂NC(=O)CH₂CH₂、 H₂NC(=O)CMe₂CH₂、 3 - ヒドロキシプロピル、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、 2 - ヒドロキシエチル、 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

10

【 0 1 1 7 】

式 I q^{1 ~ 6} のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は、 H₂NC(=O)CMe₂CH₂、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【 0 1 1 8 】

式 I q^{1 ~ 6} のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり； R² は、ハロ、シアノ、 CONH₂、 (C₁ ~ C₄) アルキル、 (C₁ ~ C₄) ハロアルキルおよび SO₂Me から選択される 1、 2 または 3 個の置換基で場合により置換されているフェニルであり；そして R³ は、 MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、 H₂NC(=O)CH₂CH₂、 H₂NC(=O)CMe₂CH₂、 3 - ヒドロキシプロピル、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、 2 - ヒドロキシエチル、 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

20

【 0 1 1 9 】

式 I q^{1 ~ 6} のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり； R² は、ハロ、シアノ、 CONH₂、 (C₁ ~ C₄) アルキル、 (C₁ ~ C₄) ハロアルキルおよび SO₂Me から選択される 1、 2 または 3 個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、そして R³ は、 H₂NC(=O)CMe₂CH₂、 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

30

【 0 1 2 0 】

式 I q^{1 ~ 6} のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そして R³ は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【 0 1 2 1 】

式 I q^{1 ~ 6} のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり； R² はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そして R³ は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

40

【 0 1 2 2 】

式 I q^{1 ~ 6} のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、 R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり； R² はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そして R³ は 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルまたは 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり；式 I q^{1 ~ 6} におけるピリジンおよびチアゾール環における 1 個または 2 個の環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、 CONH₂、 CONHMe、 CONMe₂、 CONHc-Pr、 メトキシ、エトキシ、メチル、エチルまたは CF³ で場合により置換されており；式 I q^{1 ~ 6} におけるピリジン環における環窒素は、オキソで場合により置換されている。

【 0 1 2 3 】

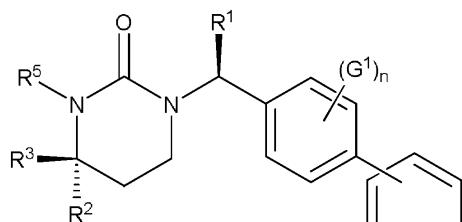
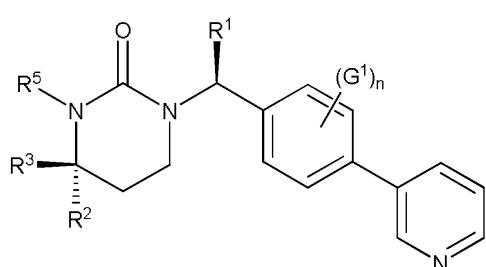
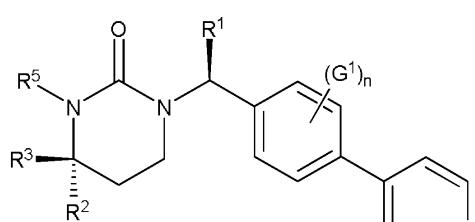
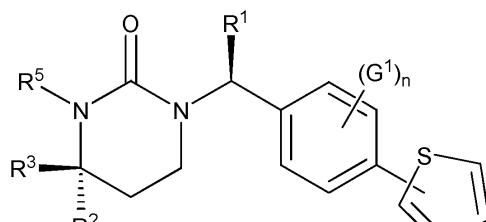
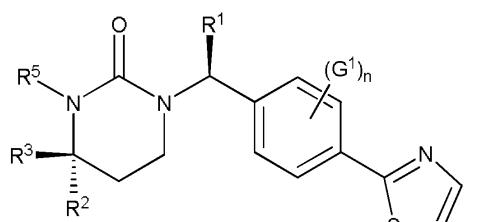
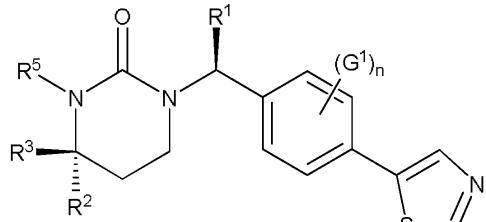
50

式 I q¹ ~ ⁶ のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R⁵ は、好ましくは水素、メチルまたはエチルである。特に、R⁵ は水素またはメチルである。

【0124】

本発明の他の態様は、式 I r¹ ~ ⁶

【化23】

Ir¹Ir²Ir³Ir⁴Ir⁵Ir⁶

10

20

30

のいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容されうる塩、エナンチオマーまたはジアステレオマーであり：式 I r¹ ~ ⁶において、式 I r¹ ~ ⁶におけるピリジンおよびチアゾール環は、C_y²について前記した4個までの置換基で場合により置換されている（水素に結合した環炭素および水素原子に結合した環窒素原子、即ち、「置換可能な環窒素原子」における置換が含まれる）。あるいは、-CHO、NH₂、-SO₂NH₂、-COOHおよび-COONH₂は、式 I r¹ ~ ⁶およびI s¹ ~ ²について上記した特定の態様のすべてについて、C_y²に相当する位置におけるピリジンおよびチアゾール環の許容されうる置換基としては排除される。

40

【0125】

G¹ の適当な意味は時 I f に記載のとおりであり；n は 0、1 または 2 であり；C_y² の適当な置換基および R¹、R²、R³ および R⁵ の適当な意味は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、n は 0、1 または 2 であり；式 I r¹ ~ ⁶における G¹ の適当な意味および I r¹ ~ ⁶におけるピリジンおよびチアゾール環の適当な置換基は、式 I f においてそれぞれ G¹ および G² について述べたとおりであり、そして R¹、R²、R³ および R⁵ の意味は、第 1、第 2、第 3、第 4、第 5 または第 6 の態様のいずれか 1 つにおいて定義されたとおりである。あるいは、n は 0、1 または 2 であり；G¹ の適当な意味は、(C₁ ~ C₄) ア

50

ルキル、(C₁ ~ C₄)アルコキシ、(C₁ ~ C₄)ハロアルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロを含み；式 I r^{1 ~ 6}におけるピリジンおよびチアゾール環の環炭素原子の適当な置換基は、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキル(C₁ ~ C₂)アルキル、ハロ(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)アルコキシ、(C₁ ~ C₄)ハロアルコキシ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキルアミノカルボニル、ジ(C₁ ~ C₄)アルキルアミノカルボニル、(C₃ ~ C₄)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C₁ ~ C₄)アルキル} {(C₃ ~ C₄)シクロアルキル} アミノカルボニルおよび(C₁ ~ C₄)アルキルカルボニルアミノを含み；I r^{1 ~ 3}のピリジンにおける環窒素はオキソで場合により置換されており；そしてR¹、R²、R³およびR⁵の適当な意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。
10

【0126】

前節に記載の態様の各々について、R¹は、好ましくはメチルまたはエチルである。

【0127】

式 I r^{1 ~ 6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。
20

【0128】

式 I r^{1 ~ 6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0129】

式 I r^{1 ~ 6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり；そしてR³は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。
30

【0130】

式 I r^{1 ~ 6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、そしてR³は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。
40

【0131】

式 I r^{1 ~ 6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0132】

式 I r^{1 ~ 6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0133】

式 I q^{1 ~ 6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチル

10

20

30

40

50

またはエチルであり；R²はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0134】

式I q^{1~6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；R²はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そしてR³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式I r^{1~6}におけるピリジンおよびチアゾール環の1個または2個の環炭素原子は、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH₂、CONHMe₂、CONMe₂、CONHc-Pr、メチル、エチルまたはCF³で場合により置換されており；式I r^{1~6}におけるピリジン環の環窒素は、オキソで場合により置換されている。

10

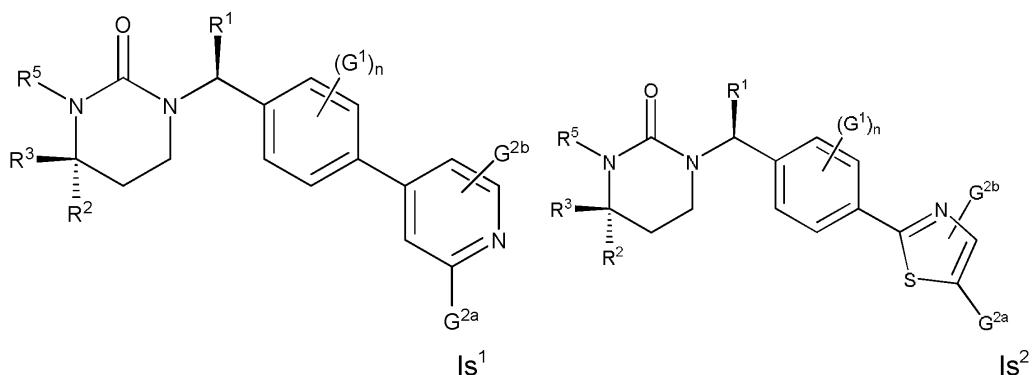
【0135】

式I r^{1~6}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R⁵は、好ましくは水素、メチルまたはエチルである。特に、R⁵は水素またはメチルである。

【0136】

本発明の他の態様は、式I s^{1~2}

【化24】



20

のいずれか1つにより表される化合物、またはその薬学的に許容されうる塩であり：式I s^{1~2}において、G¹は、(C_{1~4})アルキル、(C_{1~4})アルコキシ、(C_{1~4})ハロアルキル、(C_{1~4})ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノおよびニトロであり；nは0、1または2であり；G^{2a}およびG^{2b}は、水素、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、(C_{1~4})アルキル、(C_{3~4})シクロアルキル、(C_{3~4})シクロアルキル(C_{1~2})アルキル、ハロ(C_{1~4})アルキル、(C_{1~4})アルコキシ、(C_{1~4})ハロアルコキシ、CONH₂、(C_{1~4})アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1~4})アルキルアミノカルボニル、(C_{3~4})シクロアルキルアルキルアミノカルボニル、{(C_{1~4})アルキル} {(C_{3~4})シクロアルキル}アミノカルボニルおよび(C_{1~4})アルキルカルボニルアミノから独立に選択され；G^{2c}は(C_{1~4})アルキル、(C_{3~4})シクロアルキルまたは(C_{1~4})ハロアルキルであり；そしてR¹、R²、R³およびR⁵の適当な意味は、第1、第2、第3、第4、第5または第6の態様のいずれか1つにおいて定義されたとおりである。あるいは、-CHO、NH₂、-SO₂NH₂、-COOHおよび-COONH₂は、式I s^{1~2}について上記した特定の態様のすべてについて、C^{y2}に相当する位置におけるピリジンおよびチアゾール環の許容されうる置換基としては排除される。

30

【0137】

前節に記載の態様の各々について、R¹は、好ましくはメチルまたはエチルである。

【0138】

式I s^{1~2}のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒ

40

50

ドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0139】

式I s¹ ~ ² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0140】

式I s¹ ~ ² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり；そしてR³ は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0141】

式I s¹ ~ ² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ ~ C₄)アルキル、(C₁ ~ C₄)ハロアルキルおよびSO₂Meから選択される1、2または3個の置換基で場合により置換されているフェニルであり、そしてR³ は、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0142】

式I s¹ ~ ² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；そしてR³ は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0143】

式I s¹ ~ ² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R¹ は好ましくはメチルまたはエチルであり；R² はフェニルまたはフルオロフェニルであり；そしてR³ は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルまたは2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0144】

式I s¹ ~ ² のすぐ後に続く節に記載の態様の各々について、R⁵ は、好ましくは水素、メチルまたはエチルである。特に、R⁵ は水素またはメチルである。

【0145】

あるいは、-CHO、NH₂、-SO₂NH₂、-COOHおよび-COONH₂は、式I p¹ ~ ⁶、I q¹ ~ ⁶、I r¹ ~ ⁶ およびI s¹ ~ ²について前記した特定の態様のすべてについて、Cy²に相当する位置におけるピリジンおよびチアゾール環の許容されうる置換基としては排除される。

【0146】

本発明は、更に、11-HSD1を本発明の式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹ ~ ³、Im¹ ~ ³、In¹ ~ ³、Io¹ ~ ²、Ip¹ ~ ⁶、Iq¹ ~ ⁶、Ir¹ ~ ⁶、およびIs¹ ~ ²の化合物と接触させることにより、11-HSD1を阻害する方法を提供する。

【0147】

本発明は、更に、本発明の式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ij、Ik、II¹ ~ ³、Im¹ ~ ³、In¹ ~ ³、Io¹ ~ ²、Ip¹ ~ ⁶、Iq¹ ~ ⁶、Ir¹ ~ ⁶、およびIs¹ ~ ²の化合物を使用して細胞におけるコルチゾンのコルチゾールへの変換を阻害または減少させる方法を提供する。

【0148】

本発明は、更に、本発明の式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、

10

20

30

40

50

I j、I k、I I¹⁻³、I m¹⁻³、I n¹⁻³、I o¹⁻²、I p¹⁻⁶、I q¹⁻⁶、I r¹⁻⁶、およびI s¹⁻²の化合物を使用して細胞におけるコルチゾールの産生を阻害または減少させる方法を提供する。

【0149】

本発明は、更に、本発明の式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I j、I k、I I¹⁻³、I m¹⁻³、I n¹⁻³、I o¹⁻²、I p¹⁻⁶、I q¹⁻⁶、I r¹⁻⁶、およびI s¹⁻²の化合物を使用して、インスリン感受性を増加させることを必要としている被検体においてインスリン感受性を増加させる方法を提供する。

【0150】

本発明は、更に、本発明の式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I j、I k、I I¹⁻³、I m¹⁻³、I n¹⁻³、I o¹⁻²、I p¹⁻⁶、I q¹⁻⁶、I r¹⁻⁶、およびI s¹⁻²の化合物を使用して11-HSD1の発現の活性と関連した疾患を有する被検体を処置する方法を提供する。

【0151】

上記した構造式I、I a、I b、I c、I d、I e、I f、I g、I h、I j、I k、I I¹⁻³、I m¹⁻³、I n¹⁻³、I o¹⁻²、I p¹⁻⁶、I q¹⁻⁶、I r¹⁻⁶、およびI s¹⁻²における変数の選ばれうる意味を下記に示す。

【0152】

A¹は結合である。あるいは、A¹は(C₁~C₃)アルキレンである。他の特定の態様においては、A¹はメチレンである。他の特定の態様においては、R¹が存在するならば、A¹はCHである。

【0153】

R¹は、(a)存在しないかまたは(b)(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニルまたは(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₃)アルキルであり、これらの各々は、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=NCN)NR⁴-、(R⁴O)₂P(=O)O-、(R⁴O)₂P(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴C(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で場合により置換されている。あるいは、R¹は、(a)存在しないかまたは(b)(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニルまたは(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₃)アルキルであり、これらの各々は、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で場合により置換されている。

あるいは、R¹は、(a)存在しないかまたは(b)(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニルまたは(C₁~C₃)アルコキシ(C₁~C₃)アルキルであり、これらの各々は、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴OC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で場合により置換されている。

$=O$)₂NHC(=O)O-、 $R^4S(=O)$ ₂NHC(=O)NR⁴-、 $R^4OS(=O)$ ₂NHC(=O)-、 $R^4OS(=O)$ ₂NHC(=O)O-、 $R^4OS(=O)$ ₂NHC(=O)NR⁴-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)O-、(R^4)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、 $R^4C(=O)NHS(=O)$ ₂-、 $R^4C(=O)NHS(=O)$ ₂O-、 $R^4C(=O)NHS(=O)$ ₂NR⁴-、 $R^4OC(=O)NHS(=O)$ ₂-、 $R^4OC(=O)NHS(=O)$ ₂O-、 $R^4OC(=O)NHS(=O)$ ₂NR⁴-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R^4)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールアミノおよびヘテロアリールアミノから独立に選択される4個までの基で場合により置換されている。他の選択においては、 R^1 は(C_1 ~ C_6)アルキルである。あるいは、 R^1 はメチルまたはエチルである。

【0154】

Cy^1 は場合により置換されているアリールまたは場合により置換されているヘテロアリールである。あるいは、 Cy^1 は場合により置換されているフェニルまたは場合により置換されているピリジルである。他の可能な選択においては、 Cy^1 は場合により置換されている一環式シクロアルキルである。他の可能な選択においては、 Cy^1 は場合により置換されているシクロヘキシルである。他の可能な選択においては、 Cy^1 は場合により置換されているフェニルである。更に他の特定の態様においては、 Cy^1 は、フッ素、塩素素、臭素、メトキシ、メトキシカルボニル、カルボキシまたはメチルで置換されている。更に他の特定の態様においては、 Cy^1 は、フッ素または臭素で置換されている。他の態様においては、 A^2 は結合であり、 Cy^2 はHでありそして Cy^1 は場合により置換されている一環式シクロアルキルである。他の態様においては、 A^2 は結合であり、 Cy^2 はHでありそして Cy^1 は場合により置換されているシクロヘキシルである。他の態様においては、 A^2 は結合であり、 Cy^2 はHでありそして Cy^1 はフッ素、塩素、臭素、メチル、メトキシ、メトキシカルボニル、トリフルオロメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシ-2-プロピル、トリフルオロメトキシまたはジフルオロメトキシで場合により置換されているフェニルである。

【0155】

A^2 は結合でありそして Cy^2 は水素である。あるいは、 A^2 は結合でありそして Cy^2 はシクロプロピルである。あるいは、 A^2 は結合でありそして Cy^2 は、場合により置換されているアリールまたは場合により置換されているヘテロアリールである。他の特定の態様においては、 A^2 は結合であり、そして Cy^2 は場合により置換されているフェニルまたは場合により置換されているピリジルである。更に他の特定の態様においては、 A^2 は結合であり、そして Cy^2 は場合により置換されているフェニルである。更に他の特定の態様においては、 A^2 は結合であり、そして Cy^2 は、塩素またはフッ素から独立に選択される1~4個の基で置換されている。更に他の特定の態様においては、 A^2 は結合であり、そして Cy^2 はジフルオロフェニルである。更に他の特定の態様においては、 A^2 は結合であり、そして Cy^2 はフルオロフェニルである。更に他の特定の態様においては、 A^2 は結合であり、そして Cy^2 は、場合により置換されている2-チエニル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、チアゾリルまたは2-オキソ-1,2-ジヒドロ-5-ピリジルである。更に他の特定の態様においては、 A^2 は結合であり、そして Cy^2 は、アミノ(C_1 ~ C_6)アルキルで置換されているフェニルまたはチエニルである。更に他の特定の態様においては、 Cy^2 は2-オキソ-1,2-ジヒドロ-4-ピリジルである。

【0156】

特定の態様においては、Eは結合である。他の特定の態様においては、 R^2 が場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、または場合により置換されているシクロアルキルであるとき、Eは結合である。他の特定の態様においては、 R^2 が場合により置換されているフェニル、場合により置換されているチエニルまた

10

20

30

40

50

は場合により置換されているピリジルであるとき、Eは結合である。他の特定の態様においては、R²が場合により置換されているフェニルであるとき、Eは結合である。

【0157】

R³は、ヒドロキシ(C₂~C₄)アルキルである。他の特定の態様においては、R³は、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピルまたは2-ヒドロキエチルである。あるいは、R³は、ジヒドロキシ(C₃~C₄)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³は2,3-ジヒドロキシプロピルである。更に他の特定の態様においては、R³は-H²NCO(C₁~C₃)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はH₂NC(=O)CH₂CH₂-である。更に他の特定の態様においては、R³は(C₁~C₂)アルコキシ(C₁~C₃)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はH₂NSO₂O(C₂~C₄)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はH₂NSO₂NH(C₂~C₄)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はオキソ(C₂~C₄)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はMeCOCH₂である。更に他の特定の態様においては、R³はアルケニルである。更に他の特定の態様においては、R³はアリルである。更に他の特定の態様においては、R³はMeC(=O)NH(C₂~C₄)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はMeOC(=O)NH(C₂~C₄)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はシアノアルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はアルキルスルホニルアミノアルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はMeSO₂NH(C₂~C₄)アルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はMeSO₂NHCH₂CH₂CH₂-である。更に他の特定の態様においては、R³はヒドロキシアルコキシアルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はアルキルヒドロキシアルキル更に他の特定の態様においては、R³はアミノカルボニルアミノアルキルである。更に他の特定の態様においては、R³はアミノカルボキシアルキルである。更に他の特定の態様においては、R³は2-(4-モルホリノ)エチルである。更に他の特定の態様においては、R³は2-(1-イミダゾリル)エチルである。更に他の特定の態様においては、R³は2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル、2-シアノ-2-メチルプロピルまたはH₂NC(=O)CMe₂CH₂である。

【0158】

R²は、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリールまたはシクロアルキルまたはアルキルである。1つの特定の態様においては、R²は、場合により置換されているフェニル、場合により置換されているピリジルまたは場合により置換されているチエニルである。他の態様においては、R²は場合により置換されているアルキルである。1つの特定の態様においては、R²は場合により置換されているイソプロピルである。他の特定の態様においては、R²は場合により置換されているフェニルである。他の特定の態様においては、R²はフルオロフェニルである。

【0159】

R⁵は水素またはメチルである。1つの特定の態様においては、R⁵は水素である。

【0160】

本発明の他の態様においては、式Iの化合物を含む薬学的組成物に当てはめられる但し書きは、式Iまたは式Ia~Igの化合物のいずれか1つを利用する処置の方法にも当てはまる。

【0161】

定義

用語「アルキル」は、1~10個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐状炭化水素基を意味し、そして例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等を含む。

【0162】

10

20

30

40

50

用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有する一環式、二環式または三環式、飽和炭化水素環を意味し、そして例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、スピロ[4.4]ノナン、アダマンチル等を含む。

【0163】

用語「アリール」は、フェニル基、ナフチル基、インダニル基またはテトラヒドロナフタレン基である芳香族基を意味する。アリール基は、1～4個の置換基で場合により置換されている。例示的置換基は、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換されたアミドおよびN,N-ジアルキル置換されたアミドを含む。

10

【0164】

用語「ヘテロアリール」は、N、O、およびSから選択される0～4個のヘテロ原子を含有する飽和または不飽和環に場合により融合されていてもよい5員および6員ヘテロ芳香族基を意味し、そして例えば、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-フラニル、2-もしくは3-ピロリル、2-、3-もしくは4-ピリジル、2-ピラジニル、2-、4-もしくは5-ピリミジニル、3-もしくは4-ピリダジニル、1H-インドール-6-イル、1H-インドール-5-イル、1H-ベンゾイミダゾール-6-イル、1H-ベンゾイミダゾール-5-イル、2-、4-、5-、6-、7-もしくは8-キナゾリニル、2-、3-、5-、6-、7-もしくは8-キノキサリニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-イソキノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-もしくは8-イソキノリニル、2-、4-もしくは5-チアゾリル、2-、3-、4-もしくは5-ピラゾリル、2-、3-、4-もしくは5-イミダゾリル、であるヘテロ芳香族基を含む。ヘテロアリールは、場合により置換されている。例示的置換基は、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ジアルキルアミノ、ニトロ、シアノ、CO₂H、CONH₂、N-モノアルキル置換されたアミドおよびN,N-ジアルキル置換されたアミドを含み、またはN-オキシドを形成するためのオキソによる置換を含む。

20

【0165】

30

用語「ヘテロシクリル」は、N、O、およびSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含有する4-、5-、6-および7員飽和または部分的に不飽和ヘテロサイクリック環を意味する。例示的ヘテロシクリルは、ピロリジン、ピロリジン-2-オン、1-メチルピロリジン-2-オン、ピペリジン、ピペリジン-2-オン、2-ピリドン、4-ピリドン、ピペラジン、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン、ピペラジン-2-オン、5,6-ジヒドロピリミジン-4-オン、ピリミジン-4-オン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、イソオキサゾリジン、1,3-ジオキソラン、1,3-ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2,4-ジオン、テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、モルホリン、N-メチルモルホリン、モルホリン-3-オン、1,3-オキサジナン-2-オン、チオモルホリン、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-1,2,5-チアオキサゾール-1,1-ジオキシド、トラヒドロ-2H-1,2-チアジン-1,1-ジオキシド、ヘキサヒドロ-1,2,6-チアジアジン-1,1-ジオキシド、テトラヒドロ-1,2,5-チアジアゾール-1,1-ジオキシドおよびイソチアゾリジン-1,1-ジオキシドを含む。ヘテロシクリルは、1～4個の置換基で場合により置換されていてもよい。例示的置換基は、アルキル、ハロアルキルおよびオキソを含む。

40

【0166】

本明細書で使用された用語「被検体」および「患者」は、相互に交換可能に使用するこ

50

とができ、そして処置を必要としている哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル（例えばイヌ、ネコ等）、農場動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ等）および実験室動物（ラット、マウス、モルモット等）を意味する。典型的には、被検体は処置を必要としているヒトである。

【0167】

開示された化合物のあるものは、種々の立体異性形態で存在することができる。立体異性体は、それらの空間配置においてのみ異なる化合物である。エナンチオマーは、立体異性体の対であって、最も普通にはエナンチオマーはキラル中心として働く不斉置換された炭素原子(asymmetrically substituted carbon atom)を含有するので、その鏡像が重なり合うことができない立体異性体の対である。「エナンチオマー」は、お互いの鏡像であり重なり合うことができない分子の対の1つを意味する。ジアステレオマーは、最も普通には2個以上の不斉置換された炭素原子を含有するので、鏡像として関係していない立体異性体である。構造式における記号「*」は、キラル炭素中原子の存在を示す。「R」および「S」は、1個以上のキラル炭素原子の周りの置換基の配置を表す。したがって、「R」および「S」は、1個以上のキラル炭素原子のまわりの置換基の相対的配置を示す。

【0168】

「ラセミ体(racemate)」または「ラセミ混合物(racemic mixture)」は、等モル量の2つのエナンチオマーの混合物(compound)であって、このような混合物は光学的活性を示さない、即ち、それらは偏光面を回転させない、混合物を意味する。

【0169】

「幾何異性体」は、炭素-炭素二重結合、シクロアルキル環または橋かけ二環系に関係している置換基原子の方位において異なる異性体を意味する。炭素-炭素二重結合の各側の原子(H以外の)は、E(置換基が炭素-炭素二重結合の反対側にある)またはZ(置換基が炭素-炭素二重結合の同じ側にある)配置にあることができる。

【0170】

「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」「シス」および「トランス」はコア分子に対する配置を示す。

【0171】

本発明の化合物は、異性体特異的合成による個々の異性体として製造されうるかまたは異性体混合物から分割されうる。慣用の分割技術は、光学的に活性な酸を使用して異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成すること(次いで分別結晶化そして遊離塩基を再生する)、光学的に活性なアミンを使用して異性体対の各異性体の酸形態の塩を形成すること(次いで分別結晶化そして遊離酸を再生する)、光学的に純粋な酸、アミンまたはアルコールを使用して異性体対の異性体の各々のエステルまたはアミドを形成すること(次いでクロマトグラフィー分離そしてキラル補助剤の除去)、または種々の周知のクロマトグラフィー法を使用して出発物質または最終生成物の異性体混合物を分割することを含む。

【0172】

開示された化合物の立体化学が構造により命名されるかまたは表わされるとき、命名されまたは表された立体異性体は、他の立体異性体に対して少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%純度である。1つのエナンチオマーが構造により命名されるか表されるとき、表されたまたは命名されたエナンチオマーは、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%または99.9重量%の光学的純度である。重量百分率光学純度はエナンチオマーの重量+光学的異性体の重量に対するエナンチオマーの重量の比である。

【0173】

開示された化合物が立体化学を示すことなく構造により命名されるかまたは表されそして化合物が少なくとも1つのキラル中心を有するとき、その名前または構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の1つのエナンチオマー、化合物のラセミ混合物および、対

10

20

30

40

50

応する光学的異性体に比べて 1 つのエナンチオマーに富んだ混合物を包含することは理解されるべきである。

【 0 1 7 4 】

開示された化合物が立体化学を示すことなく構造により命名されるかまたは表されそして化合物が少なくとも 2 つのキラル中心を有するとき、その名前または構造は、他のジアステレオマーを含まないジアステレオマー、他のジアステレオマー対を含まないジアステレオマーの対、ジアステレオマーの混合物、ジアステレオマー対の混合物、1 つのジアステレオマーが他のジアステレオマー（1 つまたは複数）に比べて濃縮されているジアステレオマーの混合物および 1 つのジアステレオマー対が他のジアステレオマー対（1 つまたは複数）に比べて濃縮されているジアステレオマー対の混合物を包含することは理解されるべきである。 10

【 0 1 7 5 】

本発明の化合物は、薬学的に許容されうる塩の形態で存在することができる。医薬における使用のために、本発明の化合物の塩は、無毒性の「薬学的に許容されうる塩」と呼ばれる。薬学的に許容されうる塩形態は、薬学的に許容されうる酸／アニオン塩または塩基／カチオン塩を含む。

【 0 1 7 6 】

薬学的に許容されうる酸／アニオン塩は、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物塩、エデト酸カルシウム塩、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩(esterate)、エシル酸塩(esylate)、フマル酸塩、グリセプタート(glyceptate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩(glycolylsarnilate)、ヘキシリゾルシナート(hexylresorcinate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩(hydroxynaphthoate)、ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩(mesylate)、メチル硫酸塩、ムチン酸塩(mucate)、ナプシル酸塩(napsylate)、硝酸塩、パモ酸塩(pamoate)、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、亜酢酸塩(subacetate)、コハク酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩(teoclate)、パラトルエンスルホン酸塩およびトリエチオジド(triethiodide)塩を含む。 20 30

【 0 1 7 7 】

薬学的に許容されうる塩基／カチオン塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ジエタノールアミン塩、n-メチル-D-グルカミン塩、L-リシン塩、L-アルギニン塩、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、ピペラジン塩およびトリエタノールアミン塩を含む。

【 0 1 7 8 】

下記の略号は示された意味を有する：

【表1】

略語	意味
Boc	<i>tert</i> -ブトキシカルボニル又は <i>t</i> -ブトキシカルボニル
(Boc) ₂ O	ジ- <i>tert</i> -ブチルジカルボナート
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
CbzCl	クロロギ酸ベンジル
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCC	N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCU	N,N'-ジシクロヘキシルウレア
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMPU	1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン
2,4-DNP	2,4-ジニトロフェニルヒドラジン
DPTBS	ジフェニル- <i>t</i> -ブチルシリル
EDC.HCl, EDCI	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
Equiv	当量
Fmoc	1-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]オキシ]-
Fmoc-OSu	1-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]オキシ]-2,5-ピロリジンジオン
h, hr	時間
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HATU	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート
HBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート

KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラザン	
LAH or LiAlH ₄	水素化アルミニウムリチウム	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LHMDS	リチウムヘキサメチルジシラザン	
Me	メチル	
MsCl	メタンスルホニルクロリド	10
Min	分	
MS	質量スペクトル	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaN ₃	アジ化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	20
NMM	N-メチルモルホリン	
NMP	N-メチルピロリジノン	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)	
PE	石油エーテル	
Quant	定量的収率	
Satd	飽和	30
SOCl ₂	塩化チオニル	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
SPA	シンチレーション近接アッセイ	
SPE	固相抽出	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBS	t-ブチルジメチルシリル	
TBDPS	t-ブチルジフェニルシリル	40
TBSCl	t-ブチルジメチルシリルクロリド	
TBDPSCI	t-ブチルジフェニルシリルクロリド	

TEA	トリエチルアミン又は Et_3N	
TEMPO	2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ遊離基	
Teoc	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]-	
Teoc-OSu	1-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]ピロリジン-2,5-ジオン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
Tlc, TLC	薄層クロマトグラフィー	10
TMS	トリメチルシリル	
TMSCl	クロロトリメチルシラン又はトリメチルシリルクロリド	
t_R	保持時間	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	

【0179】

合成方法の一般的説明

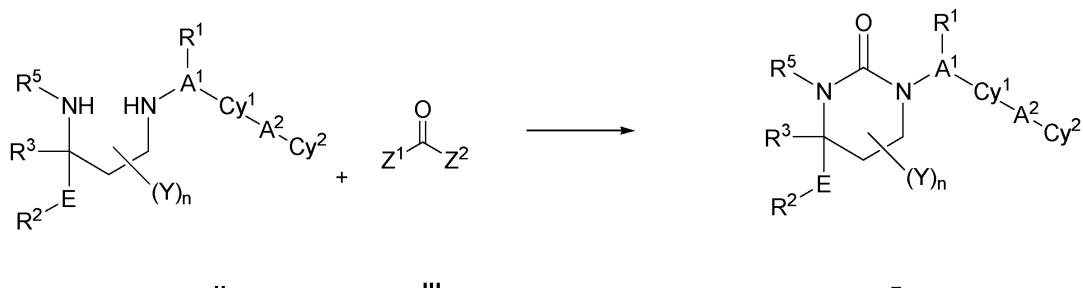
式Iの化合物は、いくつかの方法により製造されうる。下記の検討において、 A^1 、 A^2 、 Cy^1 、 Cy^2 、 E 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y および n は、特記しない限り、前記した意味を有する。下記する合成中間体および式Iの最終生成物が、所望の反応を妨害すことがありうる潜在的に反応性の官能基、例えば、アミノ、ヒドロキシル、チオールおよびカルボン酸基を含有する場合には、中間体の保護された形態を使用することが有利でありうる。保護基の選択、導入およびその後の除去のための方法は、当業者には周知である。(T.W.Greene and P.G.M.Wuts. "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999)。このような保護基の操作は、下記の検討において推定されそして明白に説明されない。一般に、反応スキームにおける試薬は等モル量で使用されるが、ある場合には、1つの試薬を過剰に使用して反応を完了に至らせることが望ましいことがありうる。これは、特に、過剰の試薬が蒸発または抽出により容易に除去されうる場合である。反応混合物中のHClを中和するのに使用される塩基は、一般に僅かに過剰～実質的に過剰で使用される(1.05～5当量)。

【0180】

第1の方法においては、THF、 CH_2Cl_2 、トルエンまたはMeCNなどの不活性溶媒中で、通常有機塩基または無機塩基、例えばそれぞれトリエチルアミンまたは NaHCO_3 の存在下に、-10～120で式IIのジアミン中間体を式III(式中、 Z^1 および Z^2 は塩化物、1-イミダゾリルまたはアリールオキシドなどの離脱基である)の試薬と反応させることにより製造されうる:

【0181】

【化25】



【0182】

10

20

30

30

40

50

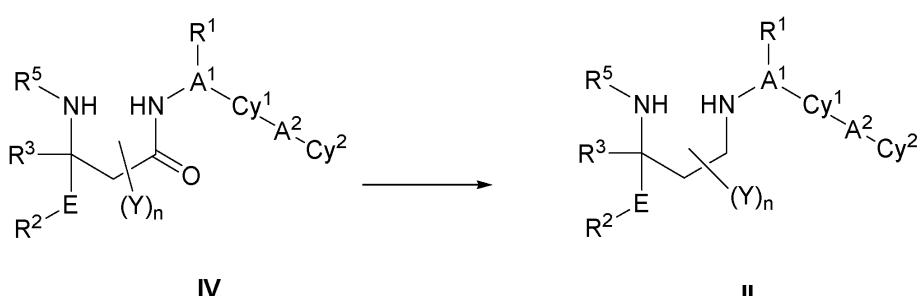
試薬 I I I のある例は、商業的に入手可能であるので特に便利である。例えば、Z¹ および Z² が両方とも塩化物であるとき、I I I はホスゲンである。Z¹ および Z² が両方とも 1 - イミダゾリルであるとき、I I I はカルボニルジイミダゾールである。Z¹ が塩化物でありそして Z² が p - ニトロフェノキシドであるときは、I I I はクロロギ酸 p - ニトロフェニルである。Z¹ および Z² が両方とも O C C l₃ であるとき、I I I はトリホスゲンであり、そして 1 / 3 という少ないモル当量を使用することができる。

〔 0 1 8 3 〕

式IIのジアミン中間体は、THFまたはDMEなどのエーテル性不活性溶媒中でBH₃・THF溶液、BH₃・Me₂SまたはLiAlH₄などの水素化物試薬を使用して、20~100度1~48時間、式IVのアミドを還元することにより製造されうる。

[0 1 8 4]

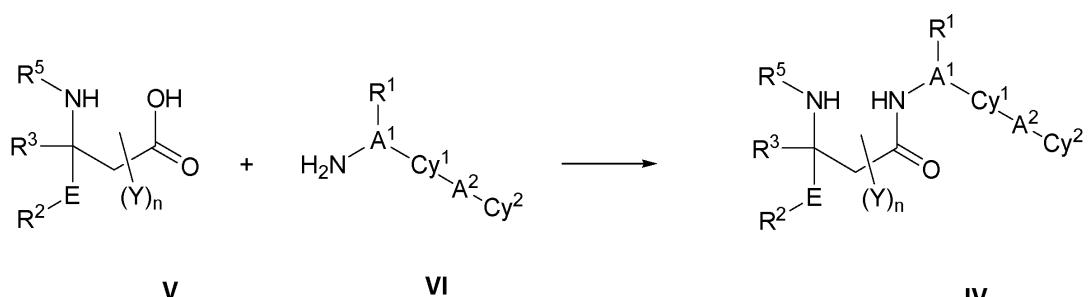
【化 2 6】



式Ⅳの中間体は、CH₂Cl₂などの不活性溶媒中でHOBTおよび、N,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下に0~30℃で1~24時間EDCなどの標準ペプチドカップリング試薬を使用して式Vの-N-アミノ酸を式VIのアミンとカップリングすることにより製造されうる。

[0 1 8 5]

【化 2 7】

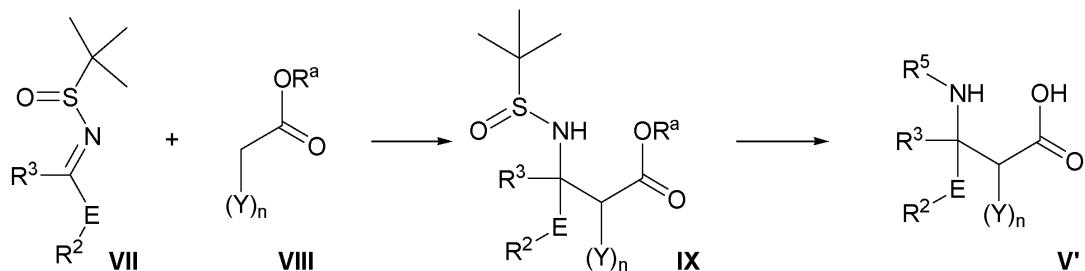


[0 1 8 6]

- アミノ酸を合成するための方法は概説されている(Enantioselective Synthesis of Amino Acids(2nd Edition)(2005), Publisher. John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, N.J)。Yが示されたとおりに結合している(C₁ ~ C₆)アルキルであり、R⁵がHでありそしてnが0、1または2である、式Vの化合物の合成のための1つの方法は、式VIIのスルフィニルイミンに、R^aが(C₁ ~ C₆)アルキルである式VIIのエステルのエノレートを付加させて、式IXの化合物を得、次いでエステル加水分解しそしてt-ブチルスルフィニル基を除去ことである。

〔 0 1 8 7 〕

【化28】



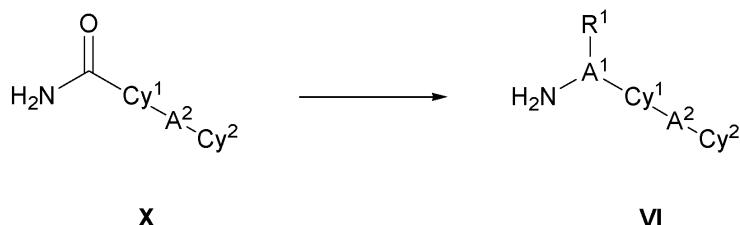
【0188】

10

A^1 が CH^2 でありそして R^1 が存在しない式 V' のアミン中間体は、THF または DME などのエーテル性不活性溶媒中で $BH_3 \cdot THF$ 溶液、 $BH_3 \cdot Me_2S$ または $LiAlH_4$ などの水素化物試薬を使用して、20~100 度 1~48 時間、式 X のアミドを還元することにより製造されうる。

【0189】

【化29】



20

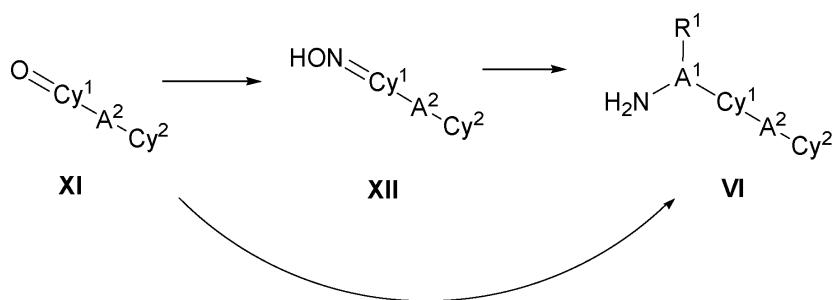
【0190】

A^1 が結合でありそして R^1 が存在せずそして Cy^1 が芳香族環またはヘテロ芳香族環ではない、式 V' のアミン中間体は、式 XI のケトンから式 XII のオキシムを経由して製造されうるかまたは式 XI のケトンをアンモニアで還元アミノ化することにより製造されうる。

【0191】

【化30】

30



【0192】

40

ケトンのオキシムへの転換のため方法は、Smith, M.B. and March, J. "March's Advanced Organic Chemistry" pp 1191~1195, 5th Edition, Wiley, New York, NY, 2001 に記載されている。オキシムの第 1 アミンへの還元のための方法は、Smith, M.B. and March, J. "March's Advanced Organic Chemistry" p 1555, 5th Edition, Wiley, New York, NY, 2001 に記載されている。ケトンの還元アミノ化のための方法は、Baxter, E. W. and Reitz, A.B. "Organic Reactions" Volume 59, Ed. Overman, L.E. Wiley Interscience, 2002 に記載されている。

【0193】

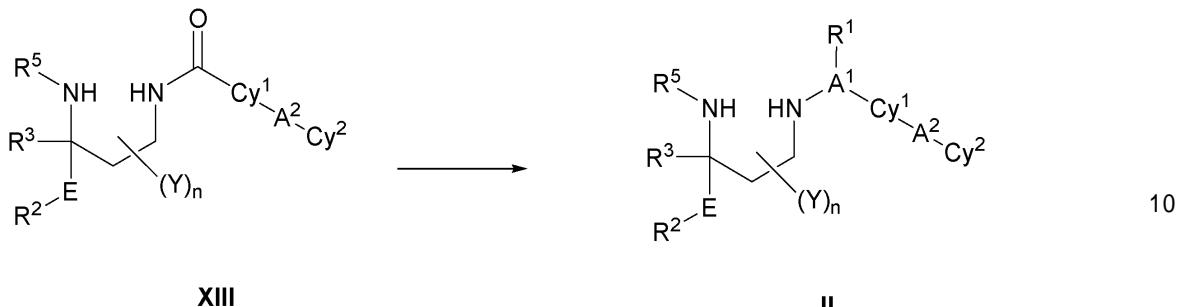
A^1 が CH^2 でありそして R^1 が存在しない式 V' の中間体は、THF または DME などのエーテル性不活性溶媒中で $BH_3 \cdot THF$ 溶液、 $BH_3 \cdot Me_2S$ または $LiAlH_4$

50

⁴などの水素化物試薬を使用して、20～100で1～48時間、式XIIIのアミドを還元することにより製造されうる。

【0194】

【化31】



XIII

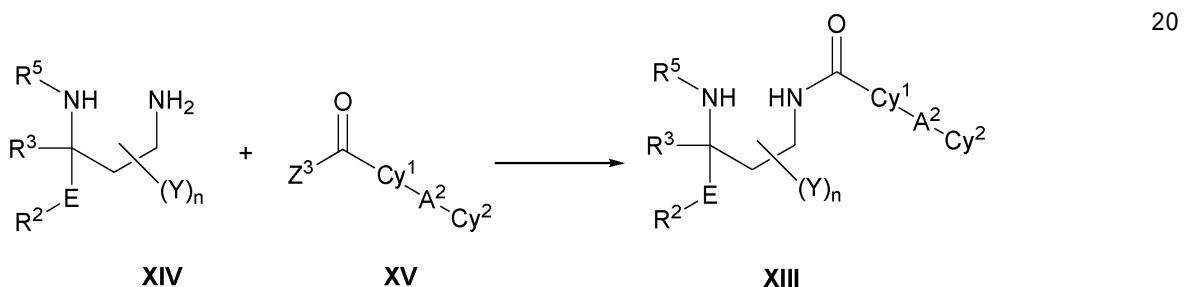
II

【0195】

式XIIIのアミド中間体は、式XIVのジアミン中間体を、Z³が塩化物または活性化されたエステル、例えばN-ヒドロキシスクシンイミドエステルである、式XVの活性化されたカルボン酸と反応させることにより製造されうる。

【0196】

【化32】



XIV

XV

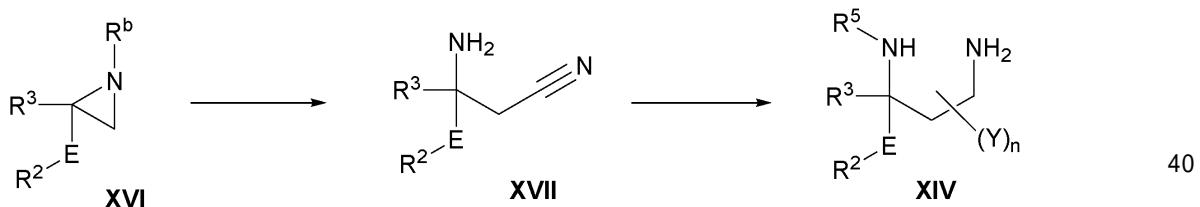
XIII

【0197】

nが0でありそしてR⁵がHである式XIVのジアミン中間体は、R^bが適当なアミン保護基、例えばt-ブトキシカルボニルである式XVIのアジリジンをシアノ化物イオンと反応させ、次いで脱保護して式XVIIの-アミノニトリルを得、次いで触媒の存在下の水素ガスまたは水素化物ソース、例えばLiAlH₄で還元することにより製造されうる。

【0198】

【化33】

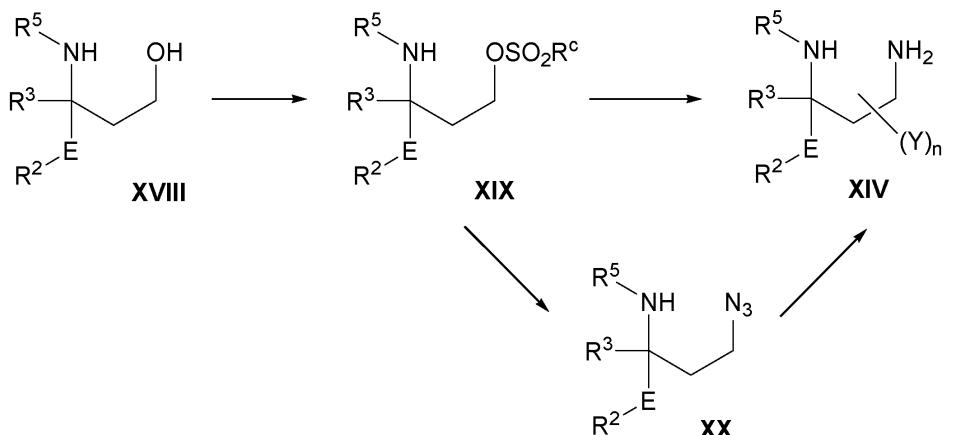


【0199】

nが0である式XIVのジアミン中間体は、R^cが例えばメチル、トリフルオロメチルまたはp-メチルフェニルである式XIXのスルホナート中間体を(i)アンモニアまたは(ii)Na₃N₃で処理し、次いで湿ったTHF中のPPH₃またはH₂ガスおよびパラジウム触媒を使用して還元することにより製造されうる。

【0200】

【化34】



10

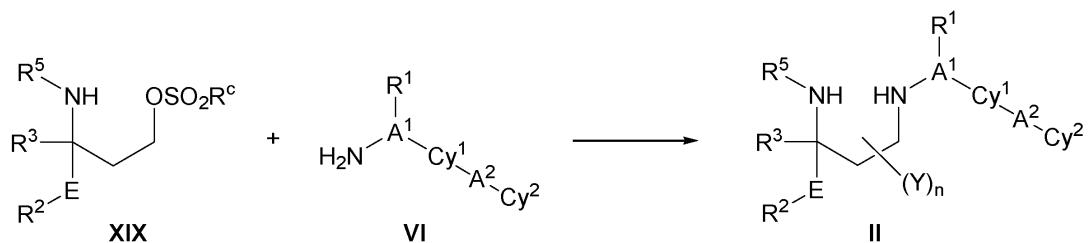
【0201】

式XIXのスルホナート中間体は、好ましくはN-保護された式XVIIのアルコール中間体をR^cSO₂Clまたは(R^cSO₂)₂Oと反応させることにより製造される。更に式XIXのスルホナート中間体を式VIIのアミンと反応させて式IIのジアミン中間体を得ることができる：

【0202】

【化35】

20



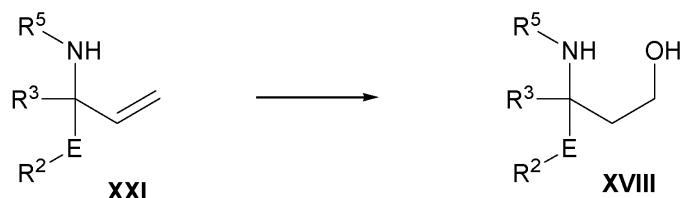
【0203】

式XVIIのアミノアルコール中間体は、式XXIのアリルアミンのヒドロホウ素化により製造されうる：

30

【0204】

【化36】



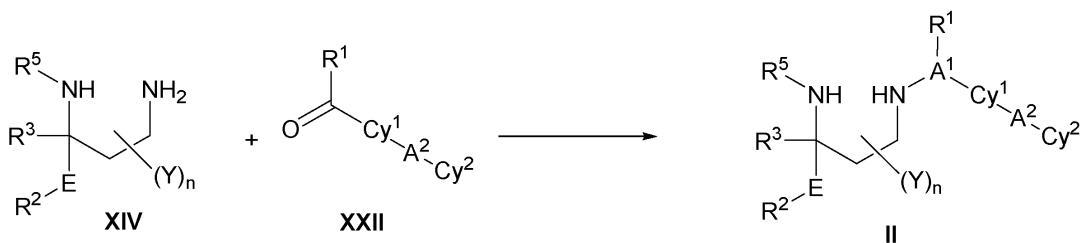
【0205】

A¹が(C₁)アルキレンでありそしてR¹が存在しないかまたはメチルである式IIのジアミン中間体は、還元剤、例えばNaCNBH₃またはNa(OAc)₃BHの存在下に、好ましくはN-保護された式XIVのジアミンを式XXIのアルデヒドまたはメチルケトンと反応させることにより製造されうる：

40

【0206】

【化37】



【0207】

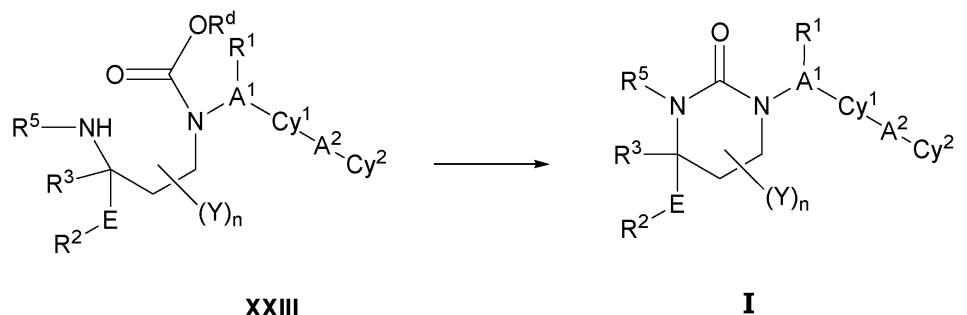
アルデヒドおよびケトンの還元アミノ化のための方法は、Baxter, E. W. and Reitz, A. B. "Organic Reactions" Volume 59, Ed. Overman, L.E. Wiley Interscience, 2002に記載されている。 10

【0208】

第2の方法においては、式Iの化合物は、R^dがアルキルまたはアリールアルキル基、例えばメチル、t-ブチルまたはベンジルである式XXIIのアミノカルバメートを、強塩基、例えば水素化ナトリウムで処理することにより製造されうる：

【0209】

【化38】

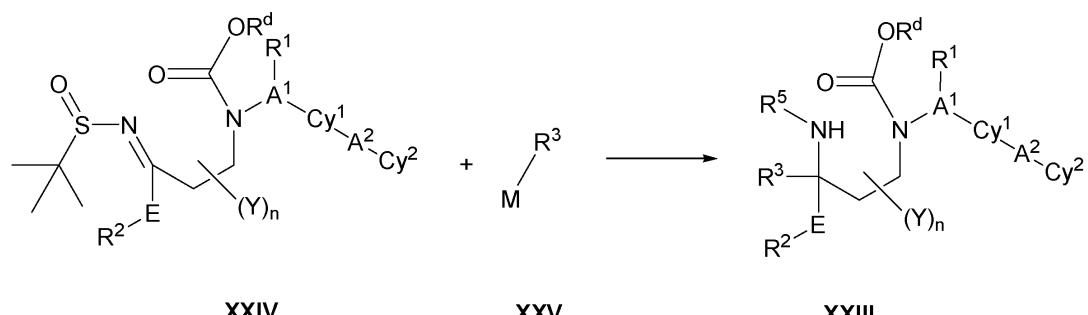


【0210】

R⁵がHである式XXIIのアミノカルバメートは、R^dがアルキルまたはアリールアルキル基、例えばメチル、t-ブチルまたはベンジルである式XXIVのイミノカルバメートを、MがLi、MgCl、MgBrおよびMgIである式XXVの有機金属試薬と反応させ、次いでt-ブチルスルフィニルを除去することにより製造されうる： 30

【0211】

【化39】



【0212】

あるいは、R⁵がHである式XXIIのアミノカルバメートは、R^dがアルキルまたはアリールアルキル基、例えばメチル、t-ブチルまたはベンジルである式XXVIのイミノカルバメートを、MがLi、MgCl、MgBrおよびMgIである式XXVIIの有機金属試薬と反応させ、次いでt-ブチルスルフィニルを除去することにより製造されうる：

【0213】

10

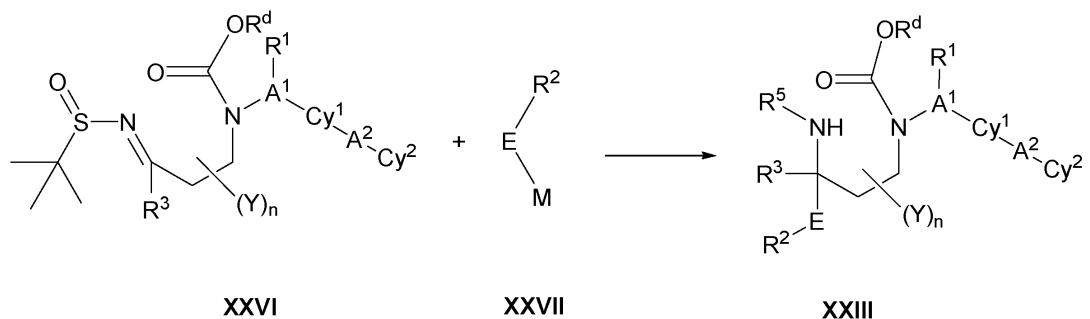
20

30

40

50

【化40】



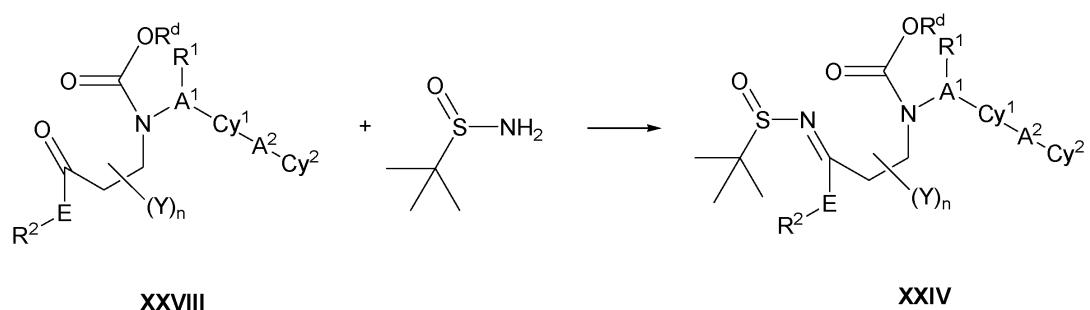
10

【0214】

式XXIVのイミノカルバメートは、式XXVIIのケトカルバメートを2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドと反応させることにより製造されうる：

【0215】

【化41】



20

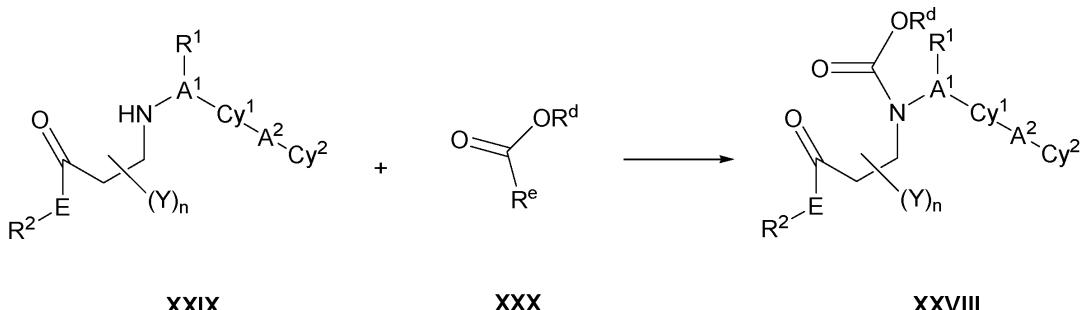
【0216】

式XXVIIのケトカルバメートは、式XXIXのアミノケトンをR^eが離脱基、例えば塩化物、スクシニルオキシ、イミダゾリルまたはt-ブトキシカルボキシカルボニルである式XXXの中間体と反応させることにより製造されうる：

【0217】

【化42】

30



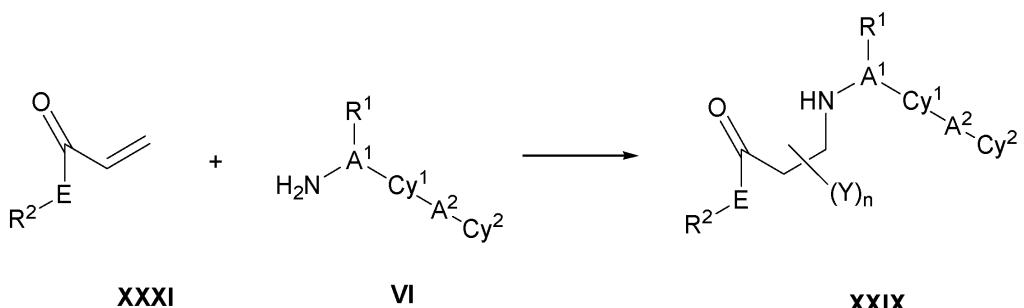
40

【0218】

nが0である式XXIXのアミノケトンは、式XXXIの-, -不飽和ケトンを式VIIのアミンと反応させることにより製造されうる：

【0219】

【化 4 3】

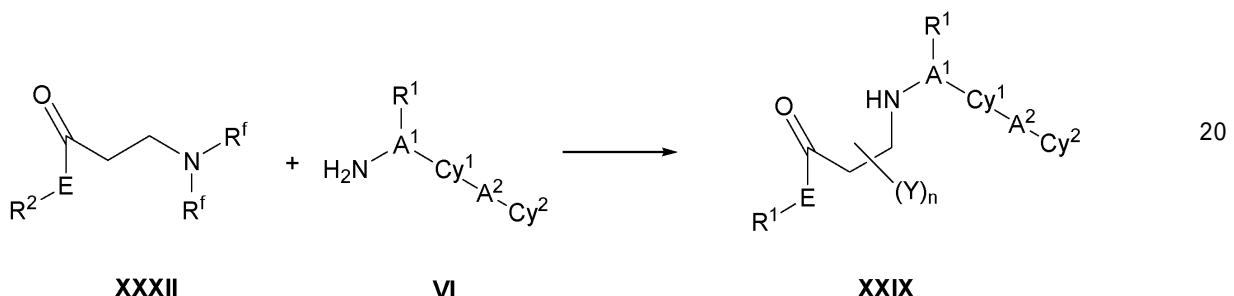


〔 0 2 2 0 〕

n が 0 である式 $XXIX$ のアミノケトンは、 R^f が低級アルキル、特にメチルである式 $XXXII$ の $-$ ジアルキルアミノケトンを式 VI のアミンと反応させることにより製造されうる：

[0 2 2 1]

【化 4 4】



【 0 2 2 2 】

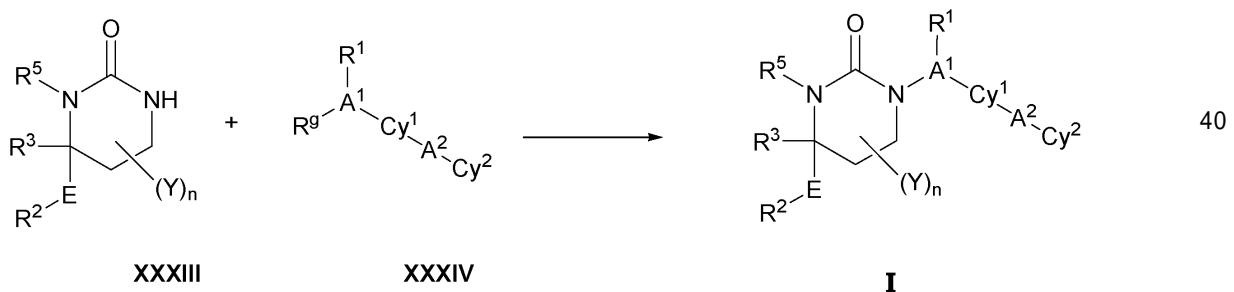
式 $\text{X}-\text{X}-\text{X}-\text{I}$ の α -ジアルキルアミノケトンは、式 $\text{R}^f-\text{N}(\text{H})-\text{R}^f$ のジアルキルアミンを使用して式 $\text{X}-\text{X}-\text{I}$ の α , β -不飽和ケトンから誘導される。

[0 2 2 3]

第3の方法においては、 A^1 が CH_2 または CH_2CH_2 でありそして R^1 が存在しない式Iの化合物は、塩基、例えば NaH または K_2CO_3 の存在下に、式 $XXXXIII$ の化合物を、 A^1 が CH_2 または CH_2CH_2 でありそして R^g が離脱基、例えば Br 、 I 、 OSO_2Me 、 OSO_2CF_3 または OSO_2Ph である式 $XXXXIV$ の化合物と反応させることにより製造されうる：

〔 0 2 2 4 〕

【化 4 5 】



【 0 2 2 5 】

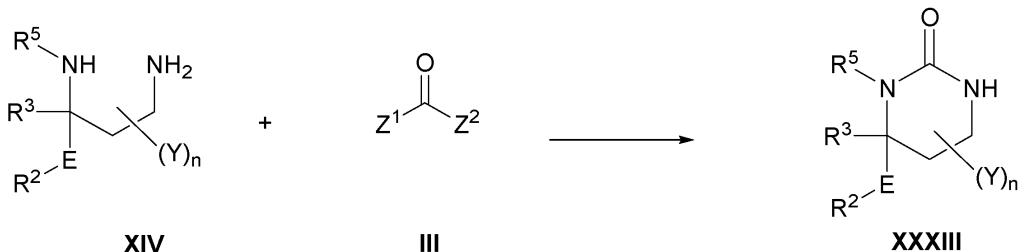
式 $\text{X} \times \text{X} \text{I} \text{I} \text{I}$ の化合物は、THF、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}_2$ 、トルエンまたは MeCN などの不活性溶媒中で、通常有機塩基または無機塩基、例えばそれぞれトリエチルアミンまたは NaHCO_3 の存在下に、-10 ~ 120 で、式 XIV の化合物を、 Z^1 および Z^2 が離脱基、例えば塩化物、1-イミダゾリルまたはアリールオキシドである式 III の種々

10

の試薬で処理することにより製造されうる：

〔 0 2 2 6 〕

【化 4 6】



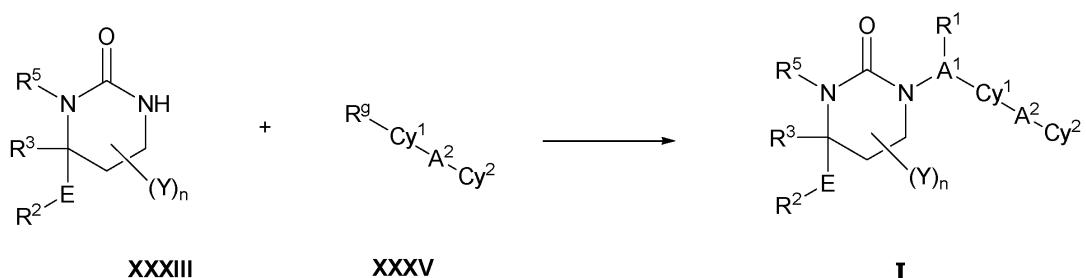
10

〔 0 2 2 7 〕

第4の方法においては、Aが結合である式Iの化合物は、ジオキサン、DMFまたはNMPなどの不活性溶媒中で、塩基、例えばK₂CO₃および銅またはパラジウム触媒の存在下に、高められた温度で、式XXXIIの化合物を、R^gが離脱基、例えばクロロ、プロモ、ヨードまたはOSO₂CF₃である式XXXVの化合物と反応させることにより製造されうる：

【 0 2 2 8 】

【化 4 7】



20

【 0 2 2 9 】

第5の方法においては、式Iの化合物は、他の式Iの化合物から製造されうる：

例えば、

30

(1) C_y^1 が臭素またはヨウ素で置換されており、 A^2 が結合でありそして C_y^2 が水素である式 I の化合物を、パラジウム触媒の存在下に、場合により置換されているアリールまたはヘテロアリールボロン酸またはエステルと反応させて、 A^2 が結合でありそして C_y^2 が場合により置換されているアリールまたはヘテロアリールである式 I の化合物を得ることができる。

(2) R^1 または R^3 が - ヒドロキシ ($C_2 \sim C_6$) アルキルである式 I の化合物を、 Jones 試薬を使用して酸化して、 R^1 または R^3 が - カルボキシ ($C_1 \sim C_5$) アルキルである式 I の化合物とすることができます。

(3) R^1 または R^3 が -カルボキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式 I の化合物を、標準ペプチドカップリング試薬、例えば EDC を使用して、アンモニアまたは ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミンとカップリングさせて、 R^1 または R^3 が、 - $H_2NC(=O)$ ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは $\{(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル} NH_2(=O)\} (C_1 \sim C_6)$ アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(4) R^1 または R^3 が - ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式 I の化合物を、そのメタンスルホナートまたはトリフルオロメタンスルホナートに転換し、アジ化ナトリウムで処理しそして還元して、 R^1 または R^3 が - アミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(5) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式 I の化合物を、無水酢酸または塩化アセチルと反応させて、 R^1 または R^3 が{アセチルアミノ} ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式 I' の化合物を得ることができる。

50

(6) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物をメタンスルホニルクロリドと反応させて、 R^1 または R^3 が{メタンスルホニルアミノ} ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(7) R^1 が ($C_2 \sim C_6$) アルケニルである式Iの化合物をヒドロホウ素化して、 R^1 がヒドロキシ ($C_2 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(8) R^3 が ($C_2 \sim C_6$) アルケニルである式Iの化合物をヒドロホウ素化して、 R^3 がヒドロキシ ($C_2 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(9) R^1 が ($C_2 \sim C_6$) アルケニルである式Iの化合物を四酸化オスミウムおよび N - メチルモルホリン - N - オキシドと反応させて、 R^1 がビシナルジヒドロキシ ($C_2 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。 10

(10) R^3 が ($C_2 \sim C_6$) アルケニルである式Iの化合物を四酸化オスミウムおよび N - メチルモルホリン - N - オキシドと反応させて、 R^3 がビシナルジヒドロキシ ($C_2 \sim C_6$) アルキルである式Iのビシナルジオール化合物を得ることができる。

(11) R^1 が ($C_2 \sim C_6$) アルケニルである式Iの化合物をオゾンと反応させ、次いで $NaBH_4$ と反応させて、 R^1 が - ヒドロキシ ($C_1 \sim C_5$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(12) R^3 が ($C_2 \sim C_6$) アルケニルである式Iの化合物をオゾンと反応させ、次いで $NaBH_4$ と反応させて、 R^3 が - ヒドロキシ ($C_1 \sim C_5$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(13) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を ($C_1 \sim C_6$) アルキルイソシアナートと反応させて、 R^1 または R^3 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボニルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。 20

(14) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物をクロロギ酸 ($C_1 \sim C_6$) アルキルと反応させて、 R^1 または R^3 が ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(15) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物をクロロスルホニルイソシアナートまたはスルファミドと反応させて、 R^1 または R^3 がアミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(16) R^1 または R^3 がアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を ($C_1 \sim C_6$) アルキルスルファモイルクロリドと反応させて、 R^1 または R^3 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノスルホニルアミノ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。 30

(17) R^1 または R^3 がヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物をクロロスルホニルイソシアナートと反応させて、 R^1 または R^3 がアミノスルホニルオキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(18) R^1 または R^3 がヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を、クロロギ酸 p - ニトロフェニル、クロロギ酸ペニタフルオロフェニル、またはカルボニルジイミダゾールと反応させ、次いでアンモニア、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミンまたはジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミンと反応させて、 R^1 または R^3 がアミノカルボキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたはジ ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノカルボキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである、式Iの化合物を得ることができる。 40

(19) R^1 または R^3 がヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキルである式Iの化合物を $POCl_3$ と反応させて、 R^1 または R^3 が (H_2O) ₂ $P(=O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキルである式Iの化合物を得ることができる。

(20) Cy^1 が臭素またはヨウ素で置換されており、 A^2 が結合でありそして Cy^2 が水素である式Iの化合物を、パラジウム触媒の存在下に、環状アミンと反応させて、 A^2 が結合でありそして Cy^2 がその窒素原子を介して結合した環状アミノ部分である式Iの化合物を得ることができる。 50

(21) R^5 が H である式 I の化合物を、強塩基、例えば水素化ナトリウムの存在下にハロゲン化 (C₁ ~ C₆) アルキルと反応させて、 R^5 が (C₁ ~ C₆) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

(22) R^1 または R^3 が -H₂NCO (C₁ ~ C₅) アルキルである式 I の化合物を、ピリジンの存在下に TFAA と反応させて、 R^1 または R^3 が -シアノ (C₁ ~ C₅) アルキルである式 I の化合物を得ることができる。

【0230】

精製方法

本発明の化合物は、高速液体クロマトグラフィー (prep HPLC) により精製される。特記しない限り、prep HPLC は、Gilson 215 系で運転される 0.0 10 1% TFA を含有する水 / アセトニトリル勾配で溶離される C-18 カラムでの分取逆相 HPLC を指す。

【0231】

LC-MS 法

方法 1 (30 ~ 90)

【表 2】

カラム	YMC-PACK ODS-AQ, 50×2.0mm 5μm		
移動相	A: 水(4 L) + TFA (1.5 mL) B: アセトニトリル (4 L) + TFA (0.75 mL)		
	時間 (分)	A%	B%
	0	70	30
	2.2	10	90
	2.5	10	90
流量	1 mL/分		
波長	UV220		
オープン温度	50 °C		
MS イオン化法	ESI		

【0232】

実施例 1

(R)-4-メチル-4-フェニル-1-m-トリルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

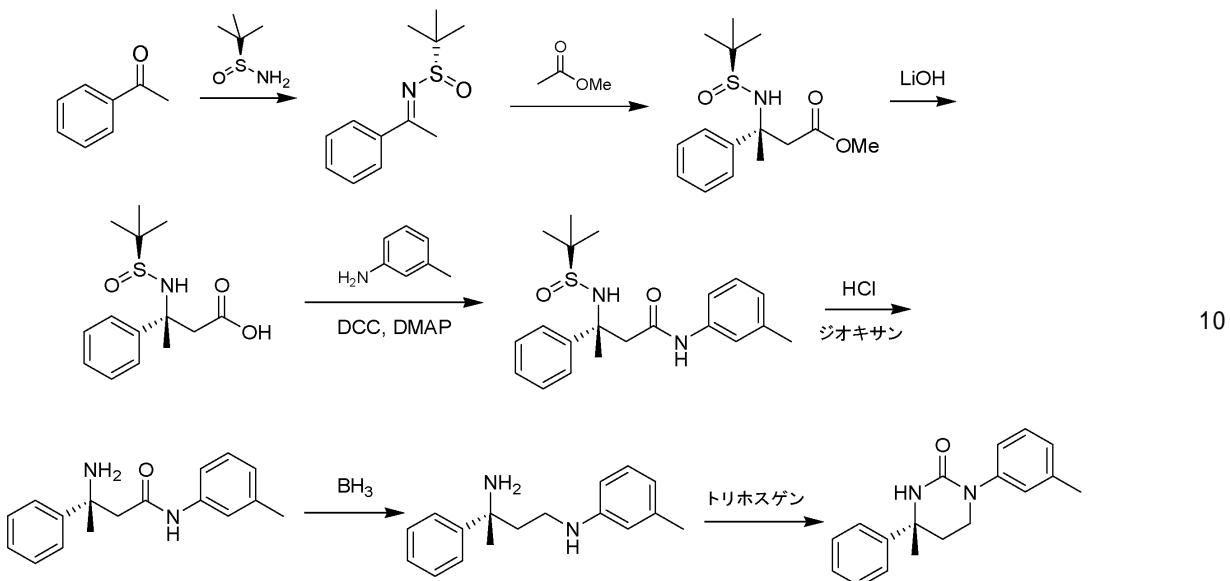
【0233】

10

20

30

【化48】



【0234】

工程1 (S)-2-メチル-N-(1-フェニルエチリデン)プロパン-2-スルフィニアミド

20

THF (18ml) 中の $Ti(OEt)_4$ (8.7g, 36.4mmol) 及びアセトフェノン (2.2g, 18.2mmol) の溶液を、 N_2 雰囲気下、調製した。THF (18ml) 中の 2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸アミド (2.0g, 1.5mmol) の溶液を加え、混合物を 75℃ に一晩加熱した。混合物を室温に冷まし、激しく攪拌しながら同量のブラインに注いだ。得られた懸濁液を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-メチル-N-(1-フェニルエチリデン)プロパン-2-スルフィニアミド (2.70g, 73%) とした。 1H NMR ($CDCl_3$): 1.25 (s, 9H), 2.7 (s, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H).

30

【0235】

工程2 (R)-メチル 3-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)-3-ブタン酸フェニル

THF (25ml) 中の $i-Pr_2NH$ の溶液を -78℃ に冷却し、 $n-BuLi$ (2.5M, 2ml) を加え、溶液を 1 時間攪拌した。次に、酢酸エチル (4.48mmol, 278mg) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。この溶液に、 $Ti(Oi-Pr)_3Cl$ (1M, 9.4ml) を加えた。0.5 時間後、THF (1ml) に溶解した (S)-2-メチル-N-(1-フェニルエチリデン)プロパン-2-スルフィニアミド (500mg, 2.24mmol) を加えた。混合物を -78℃ で 3 時間攪拌した。反応物を NH_4Cl でクエンチし、室温に温めた。混合物を水で希釈し、濾過した。固体を $H_2O/EtOAc$ で洗浄し、濾過した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、濃縮した。残留物を、分取 TLC により精製し、(R)-メチル 3-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)-3-ブタン酸フェニル (305mg, 46%) を得た。 1H NMR ($CDCl_3$): 1.24 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H).

40

【0236】

工程3 (R)-3-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)-3-ブタン酸フェニル

$MeOH$ (2ml) 中の (R)-メチル 3-((S)-1,1-ジメチルエチルスルフィニアミド)-3-ブタン酸フェニル (280mg, 0.94mmol) の溶液及び H_2O (0

50

. 5mL) に、 LiOH (13.8mg、 3.29mmol) を加えた。溶液を4時間攪拌し、次に、濃縮して、残留物を得た。残留物を15% MeOH/H₂O中に溶解し、濾過して、(R)-3-((S)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-ブタン酸フェニル (26.6mg、 100%)を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.10 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 2.43-2.52 (d, 1H), 2.73-2.86 (d, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 2H).

【0237】

工程4 (R)-3-((S)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-フェニル-N-m-トリルブタンアミド

CH₂Cl₂ (5mL) 中の (R)-3-((S)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-ブタン酸フェニル (26.6mg、 0.94mmol) の溶液に、 m-トリルアミン (11.1mg、 1.03mmol)、 DCC (21.2mg、 1.03mmol) 及び DMAP (11.5mg、 0.094mmol) を 0℃ で加えた。次に、反応混合物を室温で一晩攪拌した。残留物を分取 TLC により精製し、 (R)-3-((S)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-フェニル-N-m-トリルブタンアミド (25mg、 7%)を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.10-1.20 (m, 12H), 1.51-1.65 (m, 11H), 3.10-3.30 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.28-7.48 (m, 5H), 7.50-7.60 (m, 2H), 8.95 (s, 1H).

【0238】

工程5 (R)-3-アミノ-3-フェニル-N-m-トリルブタンアミド

MeOH (5mL) 中の (R)-3-((S)-1, 1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-3-フェニル-N-m-トリルブタンアミド (30.0mg、 0.81mmol) の溶液に、 4M HCl / ジオキサン (3mL、 1.2mmol) を加えた。溶液を1時間攪拌し、濃縮して、 (R)-3-アミノ-3-フェニル-N-m-トリルブタンアミド (21.8mg、 90%) を精製しないで得た。

【0239】

工程6 (R)-3-フェニル-N¹-m-トリルブタン-1, 3-ジアミン

THF (5mL) 中の (R)-3-アミノ-3-フェニル-N-m-トリルブタンアミド (21.8mg、 0.81mmol) の溶液を、 N₂ 及び 2M BH₃ 下、 0℃ に冷却した。Me₂S (1mL、 2mmol) を加え、次に、混合物を 80℃ で一晩攪拌した。反応混合物を MeOH でクエンチし、濃縮した。残留物を、分取 TLC により精製して、 (R)-3-フェニル-N¹-m-トリルブタン-1, 3-ジアミン (5.0mg、 24%)を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.59-1.62 (m, 7H), 1.30-1.35 (m, 4H), 2.15-2.20 (m, 3H), 2.40-2.65 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.60-3.65 (m, 6H), 3.75-3.80 (m, 1H), 6.40-6.60 (m, 2H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.45-7.52 (m, 2H).

【0240】

工程7

CH₂Cl₂ (3mL) 中の (R)-3-フェニル-N¹-m-トリルブタン-1, 3-ジアミン (5.0mg、 0.2mol) 及び Et₃N (6.0mg、 0.6mmol) の溶液に、トリホスゲン (2.4mg、 0.08mmol) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC により精製して、 4-メチル-4-フェニル-1-m-トリル-テトラヒドロ-ピリミジン-2-オン (8mg、 14%)を得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.13 分, m/z = 281; ¹H NMR (CDCl₃): 1.65 (s, 3H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.27-2.47 (m, 1H), 3.20-3.22 (t, 1H), 3.37-3.40 (d, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.7.31-7.38 (m, 4H), 7.83 (s, 1H).

【0241】

実施例 2

4-アリル-1-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

10

20

30

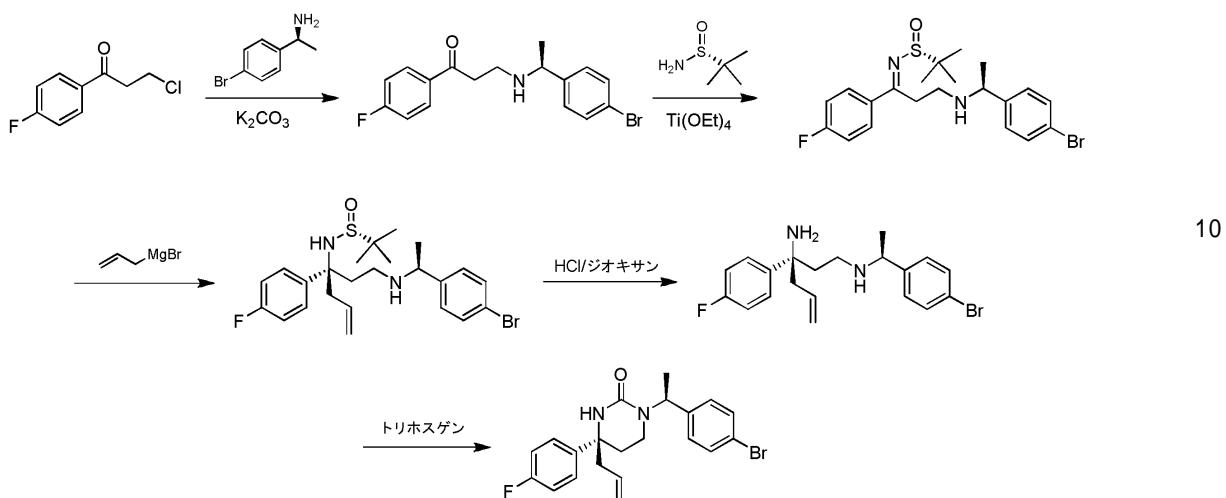
40

50

【0242】

【化49】

異性体1



【0243】

工程1

MeCN (200ml) 中の (S)-1-(4-ブロモフェニル)エタンアミン (20g、0.1mol) 及び K₂CO₃ (28g、0.2mol) の溶液に、MeCN (20ml) 中の 3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン (18.6g、0.1mol) の溶液を加えた。混合物を一晩攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮して、(S)-3-(1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン (30g、86%) を得て、次の工程で精製しないで使用した。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.29 (m, 3H), 2.56-2.91 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.68 (q, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.99 (m, 2H).

【0244】

工程2

THF (150ml) 中の (S)-3-(1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン (14.5g、0.04mol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (5.5g、0.046mol) 及び Ti(OEt)₄ (18g、0.08mmol) の混合物を、一晩加熱還流した。混合物をブラインで処理し、沈殿物を濾過した。濾液を濃縮し、(R)-N-(3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (13.3g、59%) を得て、次の工程で精製しないで使用した。

【0245】

工程3

THF (300ml) 中の (R)-N-(3-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)プロピリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (13.3g、29.3mmol) の溶液に、窒素下、78 で 1M アリルマグネシウムプロミド (88ml、0.088mol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、濃縮し、粗 (R)-N-((R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (14g、100%) を得て、次の工程で更に精製しないで使用した。

【0246】

工程4

ジオキサン (100ml、400mmol) 中の、4M HCl 中の (R)-N-((R)-1-

10

20

30

40

50

- ((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(16g、32.2mmol)の混合物を、0で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を得て、飽和Na₂CO₃溶液で処理した。得られた混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機層を濃縮し、(R)-N¹-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-1,3-ジアミン(12g、100%)を得て、次の工程で精製しないで使用した。

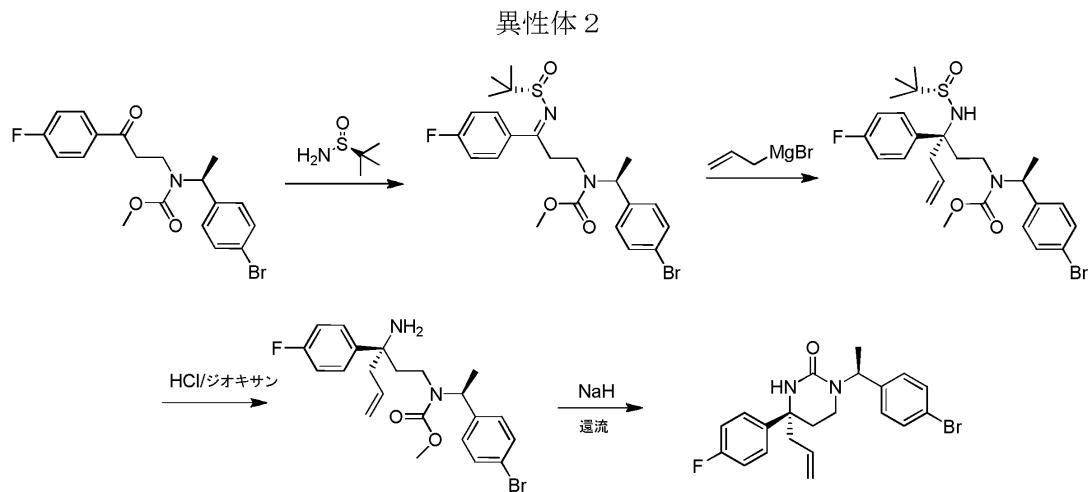
【0247】

工程5

CH₂Cl₂(100ml)及びEt₃N(36g、0.36mmol)中の(R)-N¹-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン-1,3-ジアミン(12g、31mmol)の溶液に、トリホスゲン(3.50g、11.8mmol)を0で加えた。得られた混合物を3時間攪拌した。混合物を水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮して、粗生成物を得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(1.0g、8%)を得た。¹H NMR(CDCl₃): δ=1.49(t, 3H), 2.00(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.76(m, 2H), 5.18(m, 2H), 5.31(m, 2H), 5.72(q, 1H), 6.95(m, 4H), 7.18(m, 2H), 7.254(m, 2H).

【0248】

【化50】



【0249】

工程1

無水THF(20ml)中の(S)-メチル1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル)カルバメート(982mg、2mmol)及び(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(265mg、2mmol)の溶液に、Ti(OEt)₄(1g、4mmol)を室温で加えた。反応混合物を70で24時間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を激しく攪拌しながらブラインに注いだ。得られた懸濁液をセライトパッドを通して濾過し、固体をブラインで洗浄した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル((Z)-3-((S)-tert-ブチルスルフィニル)イミノ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピル)カルバメート(794mg、65%)を得た。¹H NMR(CD₃OD): 1.24(m, 9H), 1.58(d, 4H), 1.61(m, 1H), 2.95(m, 1H), 3.48(m, 2H), 3.66(m, 1H), 3.80(m, 3H), 4.58(m, 1H), 3.78(m, 3H), 5.36(m, 1H), 7.18(m, 3H), 7.30(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.96(m, 2H).

【0250】

10

20

30

40

50

工程 2

無水 THF (5 ml) 中のメチル (1S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル (3 - (S) - tert - プチルスルフィニルイミノ) - 3 - (4 - フルオロフェニル) プロピル) カルバメート (200 mg, 0.4 mmol) の溶液に、1M アリルマグネシウムプロミド (1.2 ml, 1.2 mmol) を -78 で加えた。反応混合物を -78 で 4 時間攪拌し、室温に温まるにまかせてた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物を得て、TLC により精製して、メチル (S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル ((S) - 3 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ヘキサ - 5 - エニル) カルバメート (96 mg, 45%) を得た。¹H NMR (CD₃OD): 1.28 (m, 9H), 1.48 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.72 (m, 4H), 3.66 (m, 3H), 5.08 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 7.10 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.50 (m, 2H). ¹⁰

【0251】

工程 3

ジオキサン (10 ml, 40 mmol) 中のメチル (S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル ((S) - 3 - ((S) - 1, 1 - ジメチルエチルスルフィンアミド) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ヘキサ - 5 - エニル) カルバメート (96 mg, 0.17 mmol) 及び 4M HCl を、50 - ml の丸底フラスコに入れ、氷水浴で冷却した。反応混合物を濃縮し、粗メチルメチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) ヘキサ - 5 - エニル ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) カルバメートを得て、次の工程で精製しないで使用した。²⁰

【0252】

工程 4

NaH (100 mg, 4 mmol) と無水 THF (8 ml) の混合物に、無水 THF (8 ml) 中の粗メチル (S) - 3 - アミノ - 3 - (4 - フルオロフェニル) ヘキサ - 5 - エニル ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) カルバメート (39 mg, 0.1 mmol) の溶液を 0 で滴下した。反応混合物を一晩還流した。反応混合物を氷浴中にメタノールでクエンチし、蒸発させ、残留物を得て、CH₂Cl₂ に溶解した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、TLC により精製して、(S) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン (1.2 mg, 3%) を得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.603 分, m/z = 419; ¹H NMR (CD₃OD) 1.36 (d, 3H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 2.61-2.84 (m, 3H), 5.12-5.19 (m, 1H), 5.56-5.69 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H). ³⁰

【0253】

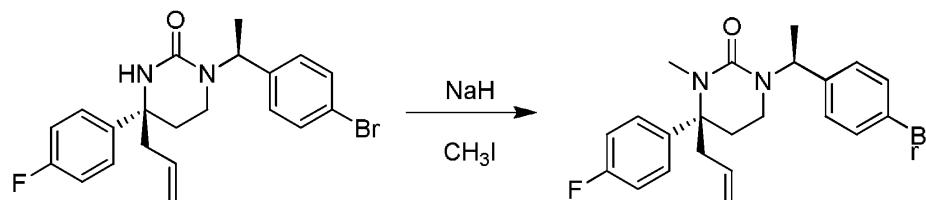
実施例 3

(R) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

【0254】

【化 51】

異性体 1



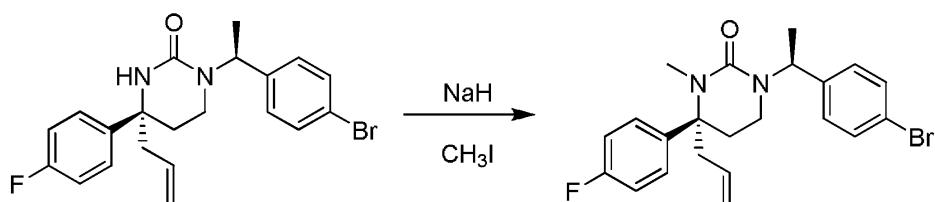
【0255】

THF (1ml) 中の NaH (8.4mg, 2.1mmol) の懸濁液に、THF (5ml) 中の (R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン (50mg, 0.120mmol) の溶液を 0 で加えた。得られた混合物を 2 時間攪拌した。次に、CH₃I (50mg, 0.35mmol) を加えた。混合物を 3 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、濃縮し、粗生成物を得て、分取 TLC により精製して、(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン (11.7mg、23%)を得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.403 分, m/z = 431; ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.38 (d, 3H), 1.63 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.83 (m, 3H), 5.20 (m, 2H), 5.71-5.84 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.32 (m, 2H). 10

【0256】

【化52】

異性体 2



【0257】

(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-3メチルテトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オンを、(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オンから、すぐ上で記載した手順と同様の手順を使用して調製した。LC-MS 方法 1 t_R = 1.755 分, m/z = 433.1; ¹H NMR (CDCl₃) 1.42 (d, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 5.27 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.44 (m, 2H). 30

【0258】

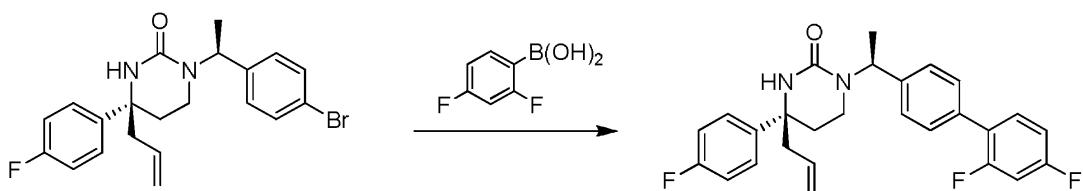
実施例 4

4-アリル-1-((1S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン

【0259】

【化53】

異性体 1



【0260】

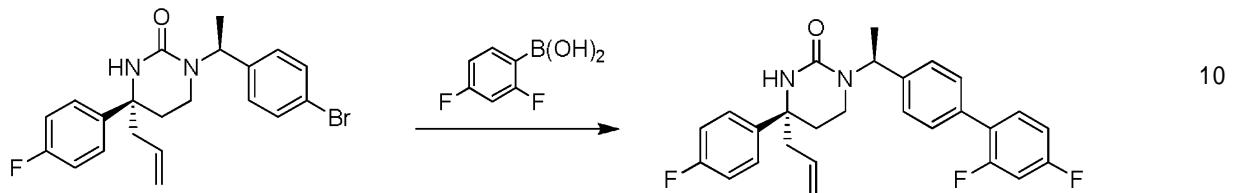
1,4-ジオキサン (10ml) 中の (R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン (18.8mg, 0.452mmol)、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸 (8.6mg, 0.581mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.0mg) 及び Cs₂CO₃ 水溶液 50

(0.5 ml、2 M) の混合物を攪拌し、2時間加熱還流した。有機相を分離し、濃縮し、粗生成物を得て、分取TLCにより精製して、(R)-4-アリル-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(120 mg、59%)を得た。

【0261】

【化54】

異性体2



【0262】

(S)-4-アリル-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、すぐ上で記載した手順と同様の手順に従って、(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを使用して調製した。

20

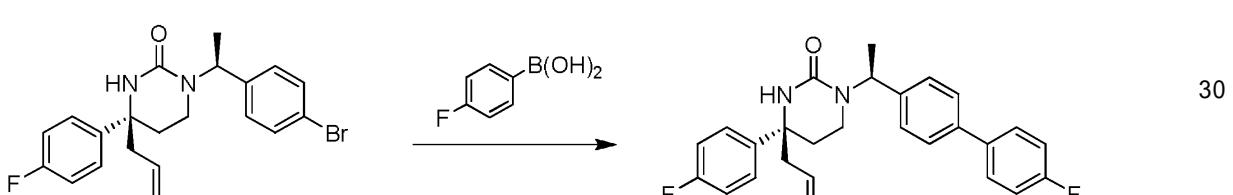
【0263】

実施例5
4-アリル-1-((1S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0264】

【化55】

異性体1



【0265】

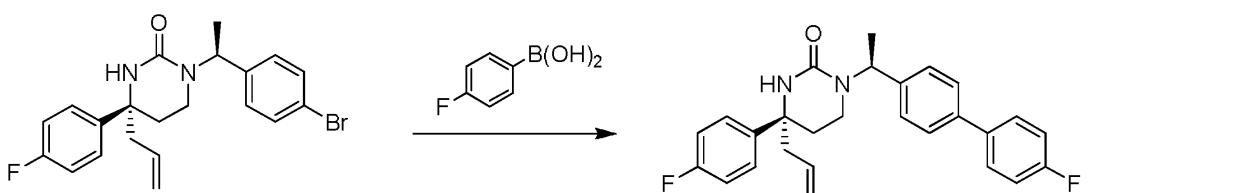
(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例4に記載した手順と同様の手順に従って、4-フルオロフェニルボロン酸及び(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを使用して調製した。

40

【0266】

【化56】

異性体2



50

【0267】

(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例4に記載した手順と同様の手順に従って、4-フルオロフェニルボロン酸及び(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを使用して調製した。

【0268】

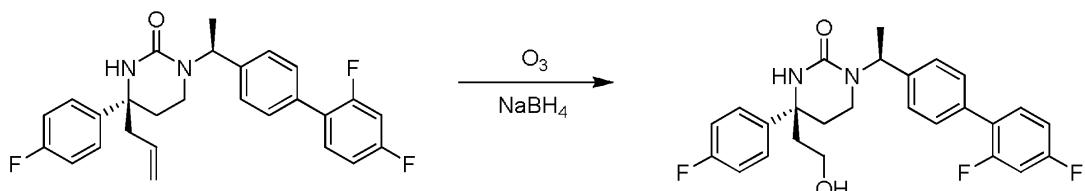
実施例6

1-((1S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン 10

【0269】

【化57】

異性体1



20

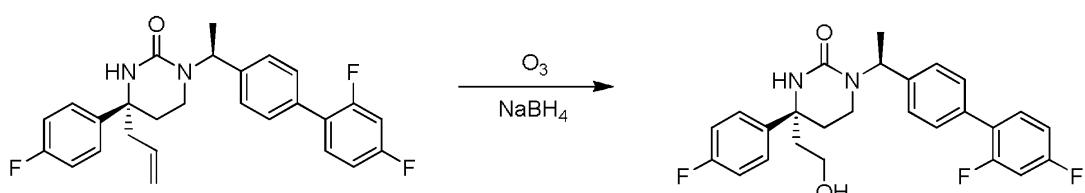
【0270】

CH₂Cl₂(20ml)中の(R)-4-アリル-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(60mg, 0.136mmol)の溶液を-78に冷却し、オゾンを青色が出るまで泡立てた。NaBH₄(200mg, 5.26mmol)を上の溶液に加え、混合物を一晩攪拌した。反応を水でクエンチした。有機相を分離し、濃縮して、粗生成物を得て、分取HPLCにより精製して、(S)-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(16mg, 27%)を得た。LC-MS 方法 1 *t*_R = 1.422 分, *m/z* = 455.1; ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): 1.50 (d, 3H), 1.91-2.20 (m, 5H), 2.31 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 4H), 7.38 (m, 1H). 30

【0271】

【化58】

異性体2



40

【0272】

(R)-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、すぐ上で記載した手順と同様の手順に従って、(S)-4-アリル-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから出発して調製した。LC-MS 方法 1 *t*_R = 1.496分, *m/z* = 455.2; ¹H NMR (CDCl₃) 1.37 (d, 3H), 50

1.81-1.93 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.49 (m, 2H).

【0273】

実施例7

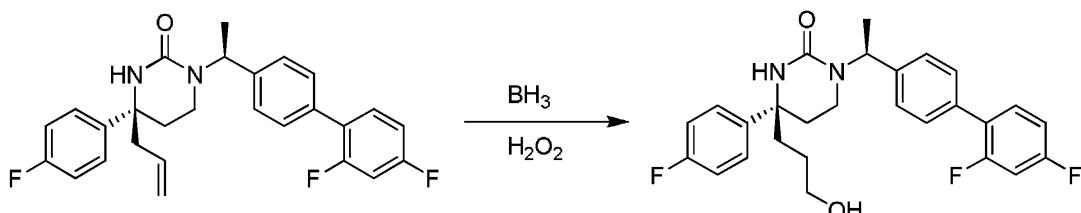
1 - ((1S) - 1 - (2', 4' -ジフルオロビフェニル - 4 -イル)エチル) - 4 - (4 -フルオロフェニル) - 4 - (3 -ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

【0274】

【化59】

10

異性体1



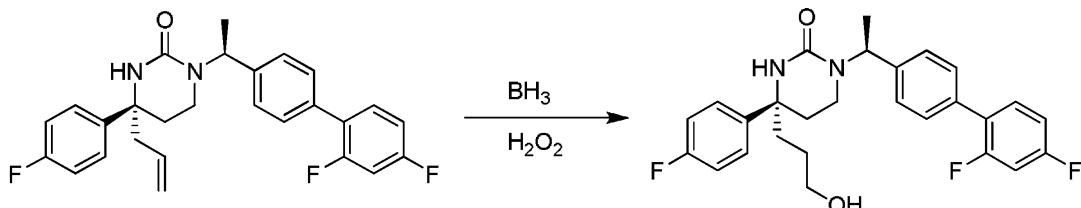
【0275】

THF (10ml) 中の (R) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (2', 4' -ジフルオロビフェニル - 4 -イル)エチル) - 4 - (4 -フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (4mg, 0.092mmol) の溶液に、窒素下、THF (1.5ml, 1.5mmol) 中の 1M BH₃ を 0 度加えた。混合物を 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチした。3M NaOH (0.3ml, 3mmol) 水溶液及び H₂O₂ (3ml) を加えた。得られた混合物を 1.5 時間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機相を濃縮し、粗生成物を得て、分取 HPLC により精製して、(R) - 1 - ((S) - 1 - (2', 4' -ジフルオロビフェニル - 4 -イル)エチル) - 4 - (4 -フルオロフェニル) - 4 - (3 -ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (8mg, 19%)を得た。LC-MS 方法 1 t_R = 1.413 分, m/z = 469.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.36 (m, 2H), 1.45 (m, 3H), 1.91-2.01 (m, 5H), 2.18 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 5.76 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.38-6.98 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.28 (m, 3H). 20

【0276】

【化60】

異性体2



【0277】

(S) - 1 - ((S) - 1 - (2', 4' -ジフルオロビフェニル - 4 -イル)エチル) - 4 - (4 -フルオロフェニル) - 4 - (3 -ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オンを、すぐ上で記載した手順と同様の手順に従って、(S) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (2', 4' -ジフルオロビフェニル - 4 -イル)エチル) - 4 - (4 -フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オンから出発して調製した。LC-MS 方法 1 t_R = 1.249 分, m/z = 469.1; ¹H NMR (CDCl₃) 1.38 (d, 3H), 1.42-1.58 (m, 1H), 1.88-2.09 (m, 4H), 2.53-2.78 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 40

50

5.72-5.97 (m, 1H), 6.88-6.99 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.47 (m, 2H).

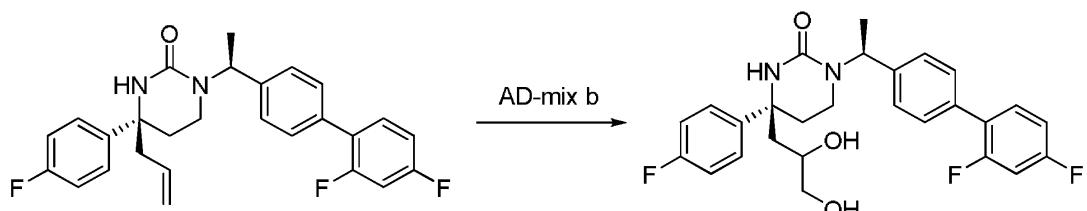
【0278】

実施例8

(4S)-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0279】

【化61】



【0280】

2-メチルプロパン-2-オール(3ml)中の(R)-4-アリル-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(74mg, 0.164mmol)の溶液に、水(3ml)中のAD-mix-(300mg)の溶液を加えた。形成された混合物を48時間攪拌した。混合物をNa₂SO₃水溶液で処理し、EtOAcで抽出した。有機相を分離し、濃縮し、粗生成物を得て、分取HPLCにより精製して、2個の異性体を得た：

【0281】

(4S)-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン 異性体1(13.6mg, 34%)。LC-MS方法1 t_R = 1.33分, m/z = 485.2; ¹H NMR (CDCl₃) 1.42 (d, 3H), 1.88-2.13 (m, 7H), 2.78 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.43 (s, 1H).

【0282】

(4S)-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン 異性体2(11.9mg, 30%)。LC-MS方法1 t_R = 1.297分, m/z = 485.2; ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.53 (d, 3H), 2.02-2.11 (m, 4H), 2.22 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.96 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.32 (m, 1H).

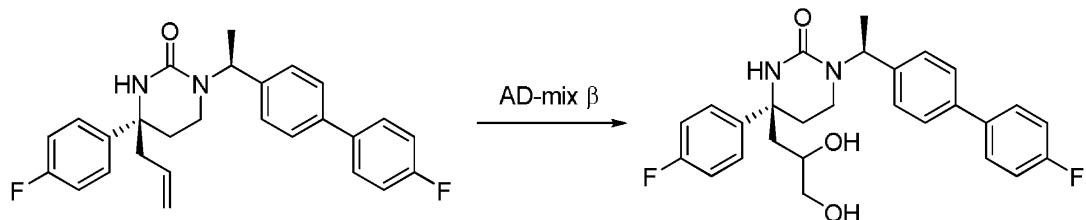
【0283】

実施例9
4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-((1S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0284】

【化62】

異性体1及び2



【0285】

10

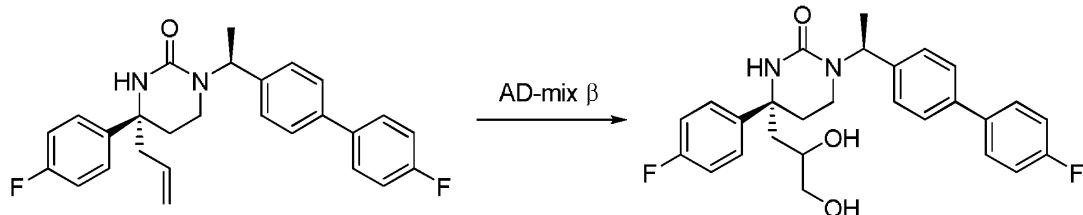
(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例8に記載した手順と同様の手順に従って、AD-mix β で処理し、(4S)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを得て、異性体1及び2を分取HPLCにより分離した。異性体1: LC-MS方法1 $t_R = 1.286$ 分, $m/z = 467.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.45 (d, 3H), 2.02 (m, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.31-3.50 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.39 (m, 2H). 異性体2: LC-MS方法1 $t_R = 1.312$ 分, $m/z = 467.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.46 (d, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.94-2.16 (m, 5H), 2.78 (m, 1H), 3.46 (m, 3H), 5.68 (m, 1H), 6.93-7.08 (m, 6H), 7.19 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.42 (m, 1H).

20

【0286】

【化63】

異性体3及び4



30

【0287】

(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例8に記載した手順と同様の手順に従って、AD-mix β で処理し、(4R)-4-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを得て、異性体3及び4を分取HPLCにより分離した。異性体3: LC-MS方法1 $t_R = 1.337$ 分, $m/z = 467.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.31 (d, 3H), 1.84-2.03 (m, 5H), 2.52 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.03 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 7.44 (m, 4H). 異性体4: LC-MS方法1 $t_R = 1.382$ 分, $m/z = 467.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.33 (d, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.52 (m, 3H), 5.76 (m, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.33 (m, 4H), 7.52 (m, 4H), 7.61 (s, 1H).

40

【0288】

実施例10

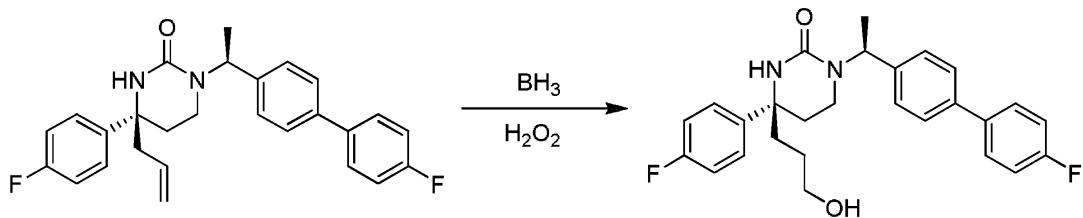
1-((1S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

50

【0289】

【化64】

異性体1



10

【0290】

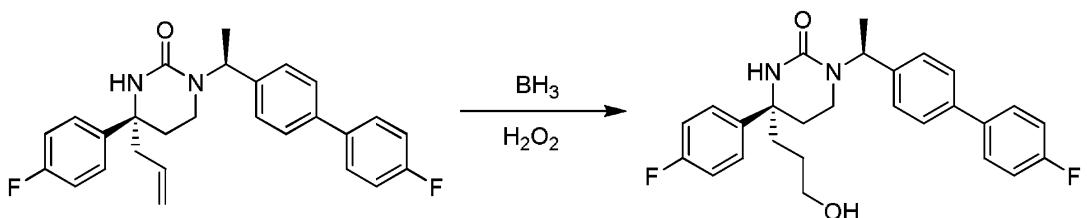
(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを使用する、実施例7に記載した手順と同様の手順を使用して、(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを調製した。LC-MS 方法 1 $t_R = 1.416$ 分, $m/z = 451.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.31 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.96 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 5.75 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.41 (m, 2H).

20

【0291】

【化65】

異性体2



30

【0292】

(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを使用する、実施例7に記載した手順と同様の手順を使用して、(S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを調製した。

LC-MS 方法 1 $t_R = 1.466$ 分, $m/z = 451.2$; ^1H NMR (CDCl_3) 1.38 (d, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.52 (m, 4H).

40

【0293】

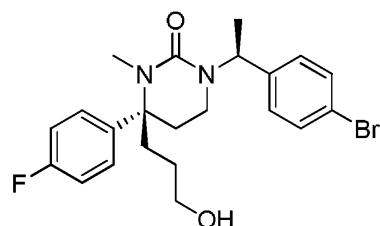
実施例11

1-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0294】

【化66】

異性体1



【0295】

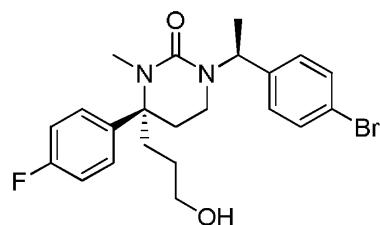
(R)-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneを、実施例10に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneから調製した。(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneを、実施例3に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneから調製した。LC-MS 方法 $t_R = 2.45$ 分, $m/z = 471.1$; ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.28$ (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.80 (m, 3H), 3.69 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.06 (m, 4H), 7.32 (m, 2H).

10

【0296】

【化67】

異性体2



30

【0297】

(S)-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneを、実施例10に記載した手順と同様の手順に従って、(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneから調製した。(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneを、実施例3に記載した手順と同様の手順に従って、(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneから調製した。LC-MS 方法 $t_R = 1.383$ 分, $m/z = 449.1$; ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.20$ (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.39 (m, 2H).

40

【0298】

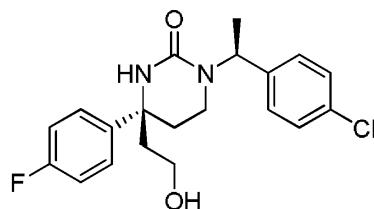
実施例12

(S)-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneを、実施例3に記載した手順と同様の手順に従って、(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-bromophenyl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-3-hydroxy-3-methyltetrahydro-2H-pyrazine-2-oneから調製した。LC-MS 方法 $t_R = 1.383$ 分, $m/z = 449.1$; ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.20$ (m, 1H), 1.35 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.39 (m, 2H).

50

【0299】

【化68】



【0300】

10

標記化合物を、実施例6に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 2.283$ 分, $m/z = 399.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 0.71 (s, 1H), 1.46 (m, 3H), 2.03 (m, 4H), 2.1 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 2H).

【0301】

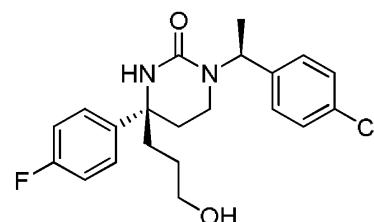
実施例13

1-((1S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

20

【0302】

【化69】



【0303】

30

標記化合物を、実施例10に記載した手順と同様の手順に従って、4-アリル-1-((1S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 2.283$ 分, $m/z = 413.1$; 1H NMR ($CDCl_3$) δ = 1.28 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), 1.87 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 7.19 (m, 2H).

【0304】

実施例14

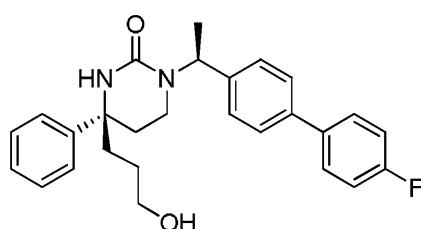
1-((1S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

40

【0305】

【化70】

異性体1



50

【0306】

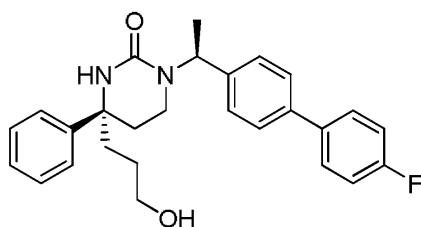
(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例10に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。LC-MS 方法 1 t_R = 1.4 分, m/z = 433.2; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.10 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.0 (m, 3H), 2.11 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.27 (m, 5H), 7.29 (m, 2H).

【0307】

【化71】

10

異性体2



【0308】

20

(S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例10に記載した手順と同様の手順に従って、(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。LC-MS 方法 1 t_R = 1.467 分, m/z = 433.2; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.44 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 5.64 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.42 (m, 3H).

【0309】

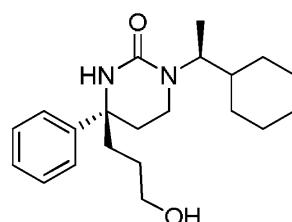
30

実施例15

(R)-1-((S)-1-シクロヘキシリルエチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0310】

【化72】



40

【0311】

標記化合物を、実施例10に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-1-((S)-1-シクロヘキシリルエチル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。(R)-4-アリル-1-((S)-1-シクロヘキシリルエチル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例2異性体1に関して記載した手順と同様の手順に従って調製した。LC-MS 方法 1 t_R = 1.129 分, m/z = 345; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.82 (m, 2H), 1.10 (m, 4H), 1.56 (m, 6H), 1.98 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.95 (m, 1H).

50

8 (m, 1H), 7.29 (m, 5H).

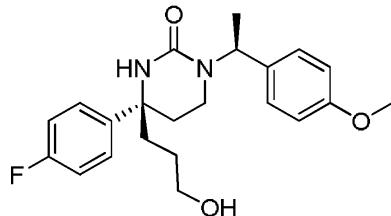
【0312】

実施例 16

(R)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0313】

【化73】



10

【0314】

標記化合物を、実施例 10 に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。(R)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例 2 異性体 1 に関して記載した手順と同様の手順に従って調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.154$ 分, $m/z = 384$; ^1H NMR (CDCl_3) = 1.30 (m, 2H), 1.48 (m, 3H), 1.98 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.56 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 5.75 (m, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.99 (m, 4H), 7.20 (m, 2H).

20

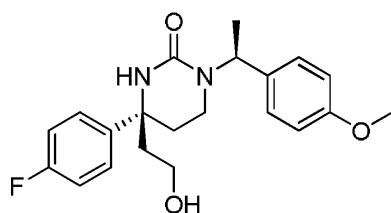
【0315】

実施例 17

(S)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0316】

【化74】



30

【0317】

標記化合物を、実施例 6 に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。(R)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例 2 異性体 1 に関して記載した手順と同様の手順に従って調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.242$ 分, $m/z = 373$; ^1H NMR (CDCl_3) = 1.38 (d, 3H), 1.94 (m, 4H), 2.13 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.69 (m, 3H), 5.70 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.19 (m, 2H).

40

【0318】

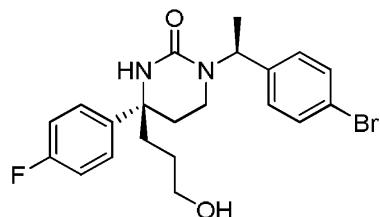
実施例 18

(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0319】

50

【化75】



【0320】

標記化合物を、実施例7に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-1-((S)-1-((4-ブロモフェニル)エチル)-4-((4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。LC-MS方法1 $t_R = 1.642$ 分, $m/z = 435$; ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.30$ (m, 3H), 1.40 (d, 4H), 1.45 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.90 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 5.68 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.96 (t, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.24 (m, 2H).

10

【0321】

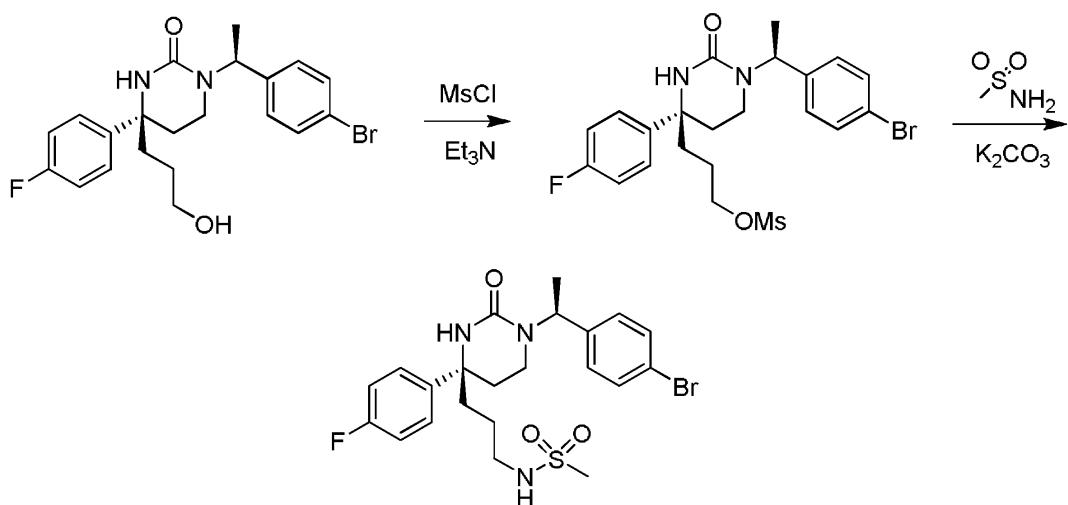
実施例19

N-(3-((R)-1-((S)-1-((4-ブロモフェニル)エチル)-4-((4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オキソヘキサヒドロピリミジン-4-イル)プロピル)メタンスルホンアミド

20

【0322】

【化76】



30

【0323】

工程1

CH_2Cl_2 (5ml) 中の (R)-1-((S)-1-((4-ブロモフェニル)エチル)-4-((4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オキソヘキサヒドロピリミジン-4-イル)プロピルスルホン酸メタン (50mg, 0.12mmol) 及びトリエチルアミン (161mg, 1.59mmol) の溶液に、メタンスルホニルクロリド (91mg, 0.8mmol) を 0 $^\circ\text{C}$ で加え、反応混合物を反応が終わるまで室温で攪拌した。反応物を H_2O でクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗 3-((R)-1-((S)-1-((4-ブロモフェニル)エチル)-4-((4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オキソヘキサヒドロピリミジン-4-イル)プロピルスルホン酸メタン (58mg, 95%) を得て、次の工程で更に精製しないで使用した。

40

【0324】

工程2

アセトン (10ml) 中の 3-((R)-1-((S)-1-((4-ブロモフェニル)エチル)-4-((4-フルオロフェニル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オキソヘキサヒドロピリミジン-4-イル)プロピルスルホン酸メタン (58mg, 95%) を溶かし、 NaBH_4 (58mg, 1.5mmol) を加え、室温で攪拌した。

50

チル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソヘキサヒドロピリミジン - 4 - イル) プロピルスルホン酸メタン (58 mg, 0.11 mmol) 及びメタンスルホンアミド (105 mg, 1.10 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (31 mg, 0.22 mmol) を加え、混合物を一晩還流した。反応物を水でクエンチし、混合物を $EtOAc$ で抽出した。溶媒を除去した後、混合物を $EtOAc$ で抽出し、有機溶液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗生成物を得て、分取 TLC 及び分取 HPLC により精製し、N - (3 - ((R) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソヘキサヒドロピリミジン - 4 - イル) プロピル) メタンスルホンアミド (8 mg, 14%) を得た。 1H NMR ($CDCl_3$): 1.18 (m, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.88-2.16 (m, 5H), 2.84 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 5.63 (m, 1H), 6.88-6.98 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 2H). LC-MS 方法 1 $t_R = 1.146$ 分, $m/z = 512$.

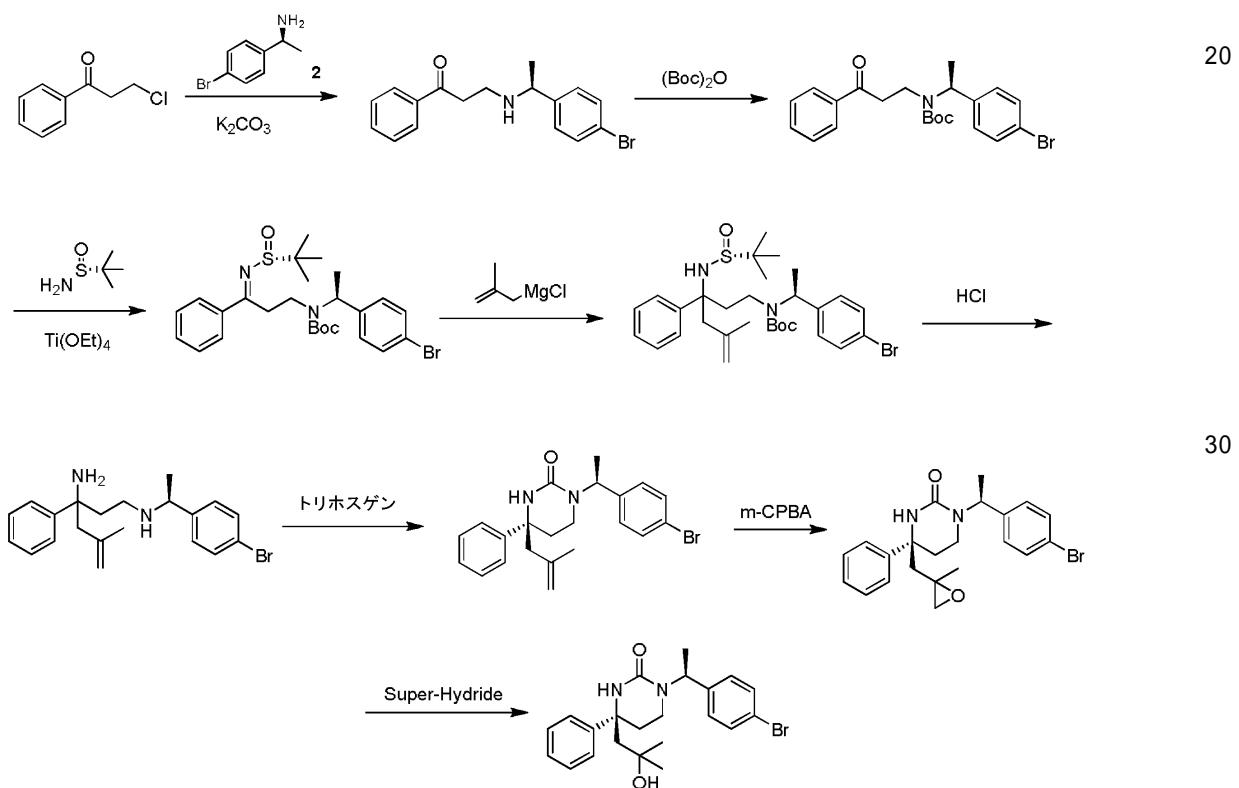
【0325】

実施例 20

(S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1 H) - オン

【0326】

【化77】



【0327】

工程 1 (S) - 3 - (1 - (4 - プロモフェニル)エチルアミノ) - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン

アセトニトリル (1000 ml) 中の (S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エタンアミン (100 g, 0.502 mol) 及び K_2CO_3 (138.8 g, 0.10 mol) の溶液に、アセトニトリル (100 ml) 中の 3 - クロロ - 1 - フェニル - プロパン - 1 - オン (84.4 g, 0.502 mol) の溶液を加えた。反応混合物を一晩攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、粗 (S) - 3 - (1 - (4 - プロモ - フェニル)エチルアミノ) - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (110 g, 66.2%) を得て、次の工程で更に精製しないで使用した。

【0328】

工程2 (S)-tert-ブチル 1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバメート

CH_2Cl_2 (1L) 中の (S)-3-(1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オン (100g, 0.302mol) の溶液に、 Et_3N (92g, 0.906mol) 及び $(\text{Boc})_2\text{O}$ (98g, 0.45mol) を加えた。混合物を一晩攪拌した。反応物を水で洗浄し、 CH_2Cl_2 で抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗 (S)-tert-ブチル 1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバメート (78g, 60%) を得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0329】

10

工程3 (S,Z)-tert-ブチル 1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(tert-ブチルチオイミノ)-3-フェニルプロピル)カルバメート

THF (300ml) 中の (S)-tert-ブチル 1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-オキソ-3-フェニルプロピル)カルバメート (30g, 0.069mol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (8.42g, 0.069mol)、及び $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$ (31.4g, 0.138mol) の混合物を一晩加熱還流した。混合物をブラインで処理し、沈殿物を濾過した。濾液を濃縮し、(S,Z)-tert-ブチル 1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(tert-ブチルチオイミノ)-3-フェニルプロピル)カルバメート (20g, 55%) を得て、次の工程で更に精製しないで使用した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.23 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.46 (d, 3H), 1.70-1.86 (m, 2H), 3.24-3.75 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 7.09-7.91 (m, 9H).

20

【0330】

工程4 tert-ブチル (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エニル)カルバメート

THF (200ml) 中の (S,Z)-tert-ブチル 1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(tert-ブチルチオイミノ)-3-フェニルプロピル)カルバメート (20g, 0.037mol) の溶液に、窒素下、(2-メチルアリル)塩化マグネシウム (5.0g, 0.044mol) を -78 で加えた。混合物を 2 時間攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、濃縮し、粗 tert-ブチル (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エニル)カルバメート (6.5g, 30%) を得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

【0331】

工程5 N^1 -(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エン-1,3-ジアミン

HCl / ジオキサン (70ml) 中の tert-ブチル (S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル(3-(R)-1,1-ジメチルエチルスルフィンアミド)-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エニル)カルバメート (6.5g, 0.011mol) の混合物を、0 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を得て、飽和 Na_2CO_3 水溶液で処理した。得られた混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を濃縮し、粗 N^1 -(S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-5-メチル-3-フェニルヘキサ-5-エン-1,3-ジアミン (2.97g, 70%) を得て、次の工程で精製しないで使用した。

40

【0332】

工程6 1-[1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-4-(2-メチルアリル)-4-フェニル-テトラヒドロ-ピリミジン-2-オン

N^1 -[1-(4-ブロモフェニル)-エチル]-5-メチル-3-フェニル-ヘキサ-5-エン-1,3-ジアミン (2.97g, 0.007mol) 及び Et_3N (3.53g, 0.035mol) の溶液に、トリホスゲン (0.58g, 0.002mol) を 0 で加えた。得られた混合物を 3 時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、有機層を分離し、濃縮

50

し、粗 (R) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - (2 - メチルアリル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (1.1g, 40%)を得て、それをカラムクロマトグラフィーにより精製した。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.24 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.43 (d, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.92-7.14 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 5H).

【0333】

工程7 (4S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - ((2 - メチルオキシラン - 2 - イル)メチル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

CH₂Cl₂ (15ml) 中の (R) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - (2 - メチルアリル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (0.6g, 1.45mmol) の溶液に、m - CPBA (0.59g, 2.9mmol) を加えた。得られた溶液を一晩攪拌した。混合物をメチルtert - ブチルエーテル (100ml) で希釈し、30重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 × 50ml) 及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 50ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、次に、濃縮して、(4S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - ((2 - メチルオキシラン - 2 - イル)メチル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (0.61g、収率: 98%) を得た。

【0334】

工程8 : (S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

無水テトラヒドロフラン (5ml) 中の (4S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - ((2 - メチルオキシラン - 2 - イル)メチル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (0.61g, 1.42mmol) の溶液に、超水素 (2.56ml, 2.56mmol) を 0 ~ 5 で加えた。添加物は発熱性であり、添加物を、T_{int} = < 8 を維持するように制御した。混合物を 0 ~ 5 で 2 時間攪拌し、10 ~ 150 に 3 時間かけて温まるにまかせてた。過酸化水素 (水 50ml で希釈した 30 重量%水溶液 5ml) の溶液を加えた。温度を T_{int} = < 25 を保持するように制御した。得られた溶液をメチルtert - ブチルエーテル (MTBE) (200ml) で希釈し、水 (200ml) で洗浄し、続いて、30重量%チオ硫酸ナトリウム (300ml) 水溶液で洗浄した。有機溶液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、次に、濃縮乾固した。残留物を、カラムにより精製して、(S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン (0.5g、収率: 82%) を得た。¹H NMR (MeOD): 0.58 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.44-1.46 (d, 3H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 1H), 2.16-2.18 (m, 1H), 2.24-2.27 (m, 1H), 2.83-2.86 (m, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 6H). LC-MS 方法 2 t_R = 1.296 分, m/z = 433.

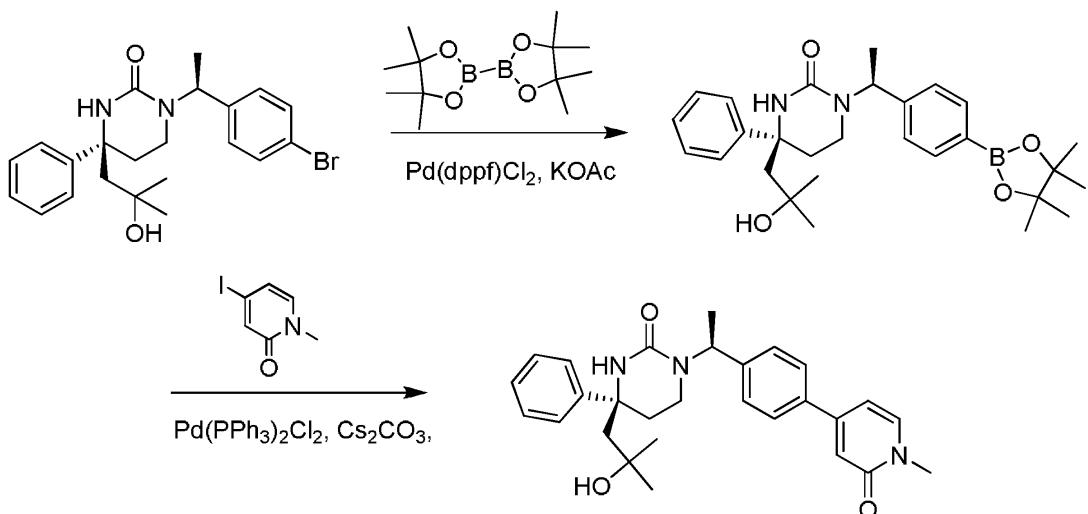
【0335】

実施例 2 1

(S) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1 - ((S) - 1 - (4 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル)フェニル)エチル) - 4 - フェニルテトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン

【0336】

【化78】



10

【0337】

工程1

無水DMSO (20ml) 中の (S)-1-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン (260mg, 0.6mmol) 及び 4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (244mg, 0.96mmol) の溶液に、N₂ 霧囲気下、KOAc (188mg, 1.92mmol) 及び Pd (dppf)Cl₂ (14.7mg, 0.02mmol) を加えた。添加後、混合物を90℃に2時間温めた。出発物質が消滅したことを示した時、固体を濾別した。水 (50ml) 及び EtOAc (50ml) を加え、混合物を EtOAc (3×50ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮した。残留物を分取TLCにより精製し、(S)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン (0.2g、収率: 70%) を得た。

20

【0338】

工程2

無水1,4-ジオキサン (5ml) 中の (S)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン (170mg, 0.36mmol) 及び 4-ヨード-1-メチルピリジン-2 (1H)-オン (100mg, 0.43mmol) の溶液に、2M Cs₂CO₃ 水溶液 (1ml) 及び Pd (PPh₃)Cl₂ (21.4mg, 0.03mmol) を加えた。添加後、混合物を N₂ 霧囲気下、2時間加熱還流した。固体を濾別し、水 (30ml) 及び EtOAc (30ml) で希釈した。混合物を EtOAc (3×40ml) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、濃縮乾固した。残留物を分取TLCにより精製し、(S)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン (90mg、収率: 54.4%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): 0.661(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.49-1.50(m, 3H), 1.98-2.02(m, 2H), 2.05-2.13(m, 1H), 2.17-2.18(m, 2H), 2.60-2.63(m, 1H), 2.74-2.78(m, 1H), 3.57(s, 3H), 5.87-5.92(m, 1H), 6.35-6.37(m, 1H), 6.71-6.72(d, 1H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.23-7.25(m, 1H), 7.30-7.32(m, 2H), 7.33-7.37(m, 5H).

40

【0339】

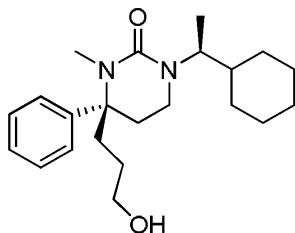
実施例22

50

(R)-1-((S)-1-シクロヘキシリルエチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メチル-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン

【0340】

【化79】



10

【0341】

標記化合物を、実施例7に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-1-((S)-1-シクロヘキシリルエチル)-3-メチル-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。(R)-4-アリル-1-((S)-1-シクロヘキシリルエチル)-3-メチル-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンを、実施例3に記載した手順と同様の手順に従って、(R)-4-アリル-1-((S)-1-シクロヘキシリルエチル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンから調製した。LC-MS 方法 2 $t_R = 1.408$ 分, $m/z = 359.1$; ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.06$ (m, 3H), 1.10 (m, 3H), 1.23 (m, 3H), 1.52 (m, 7H), 1.75 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.28 (m, 2H).

20

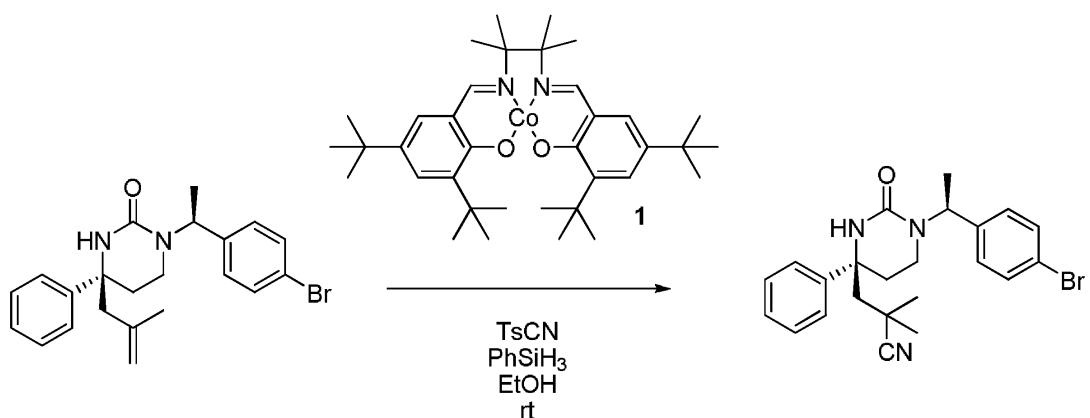
【0342】

実施例23

3-((R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルヘキサヒドロピリミジン-4-イル)-2-ジメチルプロパンニトリル

【0343】

【化80】



30

【0344】

コバルト触媒1(1.32 mg、0.002 mmol、1 mol%)を、アルゴン下、室温でEtOH(8 ml; 絶対)に溶解し、(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-メチルアリル)-4-フェニルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(82.6 mg、0.2 mmol)、TsCN(54 mg、0.3 mmol)、tBuOOH(6 mg、0.06 mmol)、及びPhSiH3(21.6 mg、0.2 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させて除去し、残留物を、分取HPLCにより精製して、3-((R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルヘキサヒドロピリミジン-4-イル)-2-ジメチルプロパンニトリル(4 mg、4.5%)を白色の固体として得た。 ^1H NMR (CD_3OD): 1.24(s, 3H)

40

50

, 1.36 (s, 3H), 1.47-1.48 (m, 3H), 2.04-2.07 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 1H), 5.65-5.67 (m, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 4H).

【0345】

コバルト触媒1を次のように調製した：50mlのフラスコに、N,N'-ビス(3,5-ジ-tert-ブチルサリチリデン)-1,1,2,2-テトラメチルエタンジアミン(0.4302g、0.78mmol、1.0当量)、EtOH(17ml)、及びCo(OAc)₂(0.1385g、0.78mmol、1.0当量)を入れた。混合物を脱ガスし、次に、窒素下、3時間加熱還流し、室温に冷ました。沈殿物を濾過し、紫色の固体をEtOH(10ml)で洗浄し、高真空下で乾燥させて、コルバルト(I)錯体0.3533g(75%)を得た。LC-MS方法2 t_R = 1.921分, m/z = 440.1; ¹H NMR (CD₃OD) = 1.25 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.04 (d, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.38 (m, 4H).

【0346】

実施例24

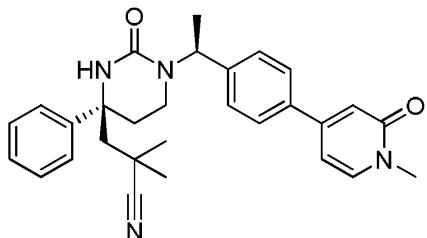
2,2-ジメチル-3-((R)-1-((S)-1-(4-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルヘキサヒドロピリミジン-4-イル)プロパンニトリル

【0347】

【化81】

10

20



【0348】

標記化合物を、実施例21工程1及び2に記載した手順と同様の手順に従って、3-((R)-1-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルヘキサヒドロピリミジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリルから調製した。LC-MS方法2 t_R = 0.848分, m/z = 469.1; ¹H NMR (CD₃OD) = 0.89 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.51 (d, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 5.73 (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.61 (m, 1H).

30

【0349】

生物学的試験実施例1

本発明の化合物による11-HSD1のミクロソームでの調製の阻害を、本質的に以前に述べられたとおりに測定した(K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.L. Ding, A. H.ermanowski-Vosatka, B. Strulovici, and W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3(2005)377-384)。すべての反応を、96ウエルの透明な柔軟性PETマイクロベータプレート(PerkinElmer)中で室温で行った。アッセイは、基質溶液(50mM HEPES、pH 7.4、100mM KCL、5mM NaCl、2mM MgCl₂、2mM NADPHおよび160nM [³H]コルチゾン(1Ci/ミリモル)49μlを分配し、そして0.1mMで出発して半対数増分で前もって希釈された(8点)DMSO中の試験化合物1μlにおいて混合することにより開始される。10分のプレインキュベーションの後、ヒト11-HSD1(10~20μg/mlのトータルタンパク質)を過剰発現するCHO細胞から単離されたミクロソームを含有する酵素溶液50μlを加えそしてプレートを室温で90分間インキュベーションした。スーパーブロックバッファー(Superbl)

40

50

ock buffer)(Bio Rad)中に - グリシレチン酸 10 μ M、プロテイン A コーテッド Y S i SPA ビーズ (GE Healthcare) 5 mg/ml および抗コルチゾール抗体 (East. Coast Biologics) 3.3 μ g / ml を含有する SPA ビーズ懸濁液 50 μ l を加えることにより反応を停止させた。プレートを室温で120分間振とうさせ、そして [3 H]コルチゾンに対応する SPA シグナルをマイクロベータプレートリーダーで測定した。

【0350】

生物学的試験実施例 2

本発明の化合物による 11 - HSD1 の阻害を、下記のとおりホールセル(whole cells)において測定した。アッセイのための細胞は、2つのソース: Zen - Bio, Inc からの完全に分化したヒト大網脂肪細胞および Lonza Group Ltd からのヒト大網前駆脂肪細胞(human omental pre-adipocyte)、から得られた。Zen - Bio, Inc からの分化前大網脂肪細胞(pre-differentiated omental adipocytes)を 96 ウエルプレートにおいて購入そして前駆体前駆脂肪細胞(precursor preadipocytes)からの分化の少なくとも 2 週間後にアッセイに使用した。Zen - Bio は、培地に脂肪生成性(adipogenic)または脂肪原性(lipogenic)ホルモン(ヒトインスリン、デキサメタゾン、イソブチルメチルキサンチンおよび PPAR - アゴニスト)を補充することにより、前駆脂肪細胞の分化を誘導した。細胞を、完全脂肪細胞培地(DMEM / Ham's F - 12 (1:1, v / v)、HEPES pH 7.4、ウシ胎仔血清、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびアンホテリシン B、Zen - Bio, Inc から供給された)中に 37 、 5% CO₂ で維持した。

【0351】

前駆脂肪細胞を Lonza Group Ltd から購入し、そしてウシ胎仔血清、ペニシリンおよびストレプトマイシン (Lonza により供給された) を補充された前駆脂肪細胞増殖培地 2 (Preadipocyte Growth Medium-2) 中で 37 、 5% CO₂ で培養した。前駆脂肪細胞を、前駆脂肪細胞増殖培地 2 へのインスリン、デキサメタゾン、インドメタシンおよびイソブチルメチルキサンチン (Lonza により供給された) の添加により分化させた。細胞を 7 日間分化因子に暴露し、その点で細胞は分化そしてアッセイに使用可能となった。アッセイを行う 1 日前、分化した大網脂肪細胞を血清およびフェノールレッドを含まない培地に移して、一夜インキュベーションした。アッセイを 200 μ L のトータル容積で行った。細胞を、DMSO 0.1% (v / v) および種々の濃度の試験化合物を含有する、血清およびフェノールレッドを含まない培地と共に少なくとも 1 時間プレインキュベーションし、その後エタノール中の [3 H]コルチゾン (50 Ci / ミリモル、ARC, Inc) を加えて 100 nM のコルチゾンの最終濃度を達成した。細胞を、37 、 5% CO₂ で 3 ~ 4 時間インキュベーションした。ネガティブコントロールは、放射性基質なしにインキュベーションされそしてインキュベーションの終りに同じ量の [3 H]コルチゾンを受け取った。シンチレーションプロキシミティアッセイ (SPA) において各上清 25 μ l を分析することにより、 [3 H]コルチゾールの形成を監視した。(Solly, K; Mundt, S.S.; Zokian, H.J. Ding, G.J. Hermanowski-Vosatka, A; Strulovici, B; Zheng, W. Assay Drug Dev. Technol. (2005) 3, 377-384)。本発明の多くの化合物は、このアッセイにおける有意な活性を示した。

【0352】

10

20

30

40

【表3】

生物学的アッセイ結果の表

化合物	生物学手試験例 1			10
	IC ₅₀ 分布範囲 ^a	100 nM での 平均阻害%	111.1 nM での 平均阻害%	
実施例 1	+		49.4	
実施例 2 異性体 1	nt			
実施例 2 異性体 2	++	69.5		
実施例 3 異性体 1	++	51.2		
実施例 3 異性体 2	++	60.5		
実施例 4 異性体 1	nt			20
実施例 4 異性体 2	nt			
実施例 5 異性体 1	nt			
実施例 5 異性体 2	nt			
実施例 6 異性体 1	++	97.2		
実施例 6 異性体 2	++	47.7		
実施例 7 異性体 1	++	94.8		30
実施例 7 異性体 2	++	71.0		
実施例 8 異性体 1	++	96.3		
実施例 8 異性体 2	++	94.8		
実施例 9 異性体 1	++	94.5		
実施例 9 異性体 2	++	93.5		40
実施例 9 異性体 3	++	38.5		
実施例 9 異性体 4	#	16.5		

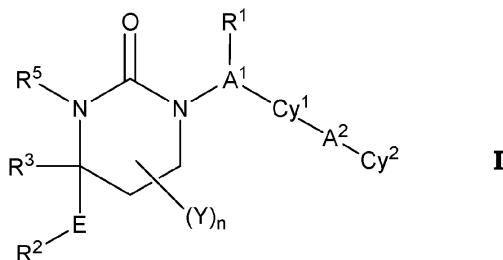
実施例 10 異性体 1	++	101.8	
実施例 10 異性体 2	++	54.2	
実施例 11 異性体 1	++	64.4	
実施例 11 異性体 2	#	26.1	
実施例 12	++	96.9	
実施例 13	++	96.1	10
実施例 14 異性体 1	++	95.5	
実施例 14 異性体 2	++	58.0	
実施例 15	++	96.1	
実施例 16	++	96.1	
実施例 17	++	94.3	20
実施例 18	++	97.5	
実施例 19	++	96.0	
実施例 20	++	94.4	
実施例 21	++	93.9	
実施例 22	#	30.0	30
実施例 23	++	95.8	
実施例 24			

^a ++ は $IC_{50} < 100 \text{ nM}$ を意味し, + は $100 \sim 1000 \text{ nM}$ を意味し, # は $IC_{50} > 100 \text{ nM}$ を意味し, nt は試験せずを意味する.

【 0 3 5 3 】

【表4】

予言化合物



10

No.	A¹	R¹	Cy¹	A²	Cy²	n	E	R²	R³	R⁵
1	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	Ph	NC(CH ₂) ₂ -	H
2	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-F-Ph	0	結合	Ph	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₃ -	H
3	CH	Me	4-Me-O-Ph	結合	H	0	結合	4-F-Ph	HO(CH ₂) ₂ -	H
4	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' Me-5- フアリル	0	結合	4-F-Ph	アリル	H
5	CH	Et	4-Br-Ph	結合	H	0	結合	4-F-Ph	2,3-ジ' -HO-フビ'ル	H
6	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-F-Ph	0	結合	2-F-Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
7	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-F-Ph	0	結合	3-F-Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
8	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-F-Ph	0	結合	Ph	2-HO-フビ'ル	Me
9	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	3-pyridyl	0	結合	Ph	HO(CH ₂) ₂ -	Me
10	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-F-Ph	0	結合	Ph	2-HO-2-Me-フビ'ル	Me
11	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	5-アセチル-2-チエニル	0	結合	3-F-Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
12	CH	Me	4-Cl-Ph	結合	H	0	結合	i-Pr	2,3-ジ' -HO-フビ'ル	H
13	CH	Et	4-Br-Ph	結合	H	0	結合	4-F-Ph	H ₂ NCO(CH ₂) ₂ -	H
14	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
15	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-pyridyl	0	結合	Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
16	CH	Et	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	4-F-Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
17	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	4-F-Ph	HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	H
18	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	2-t-チエニル	HO(CH ₂) ₂ -	Me
19	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	Ph	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₂	H
20	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	Ph	H ₂ NCONH(CH ₂) ₂	H
21	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	Ph	2-(1-イミダゾリル)エチル	Me
22	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-F-Ph	0	結合	Ph	H ₂ NCO(CH ₂) ₂ -	H
23	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	4-F-Ph	H ₂ NCONH(CH ₂) ₃	Me
24	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	4-F-Ph	H ₂ NCOO(CH ₂) ₂	Me
25	CH	Et	4-MeO ₂ C-Ph	結合	H	0	結合	4-F-Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
26	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	4-F-Ph	MeO(CH ₂) ₂ -	Me
27	CH	Me	シクロヘキシル	結合	H	0	結合	4-F-Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
28	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	4-F-Ph	MeCOCH ₂ -	Me
29	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	シクロフビ'ル	0	結合	4-F-Ph	アリル	H
30	結合			結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	2-F-Ph	HO(CH ₂) ₂ -	H
31	結合		Ph	結合	2,6-ジ' Cl-Ph	0	結合	Ph	HO(CH ₂) ₂ -	Me
32	結合			結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	2-F-Ph	HO(CH ₂) ₂ -	H
33	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-F-Ph	0	結合	Ph	H ₂ NSO ₂ OCH ₂ CH ₂ -	H
34	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-FPh	0	結合	4-F-Ph	H ₂ NSO ₂ NHCH ₂ CH ₂ -	H
35	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	2,4-ジ' F-Ph	0	結合	Ph	MeC(=O)NHCH ₂ CH ₂ -	H
36	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合	4-F-Ph	0	結合	Ph	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H
37	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	4-F-Ph	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H
38	CH	Me	cyclohexyl	結合	H	0	結合	2-F-Ph	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H

30

40

39	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	3-F-Ph	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H
40	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	4-F-Ph	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₃	H
41	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	Ph	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₃	H
42	CH	Me	シクロヘキシル	結合		0	結合	4-F-Ph	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₃	H
43	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	i-Pr	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₃	H
44	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	3-エチル	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₃	H
45	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	Ph		H
46	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	CH ₂	i-Pr		H
47	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	シクロヘキシル		H
48	結合			結合		0	結合	4-F-Ph		H
49	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	Ph	HO(CH ₂) ₃ -	H
50	CH	Me	p-C ₆ H ₄	結合		0	結合	4-F-Ph	H ₂ NCOCH ₂ CH ₂	H

【0354】

本発明の化合物は、コルチゾールのレベルを減少させることが疾患状態を処置するのに有効な障害または疾患を改善または処置するのに有用である。したがって、本発明の化合物は、糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームの症状、グルコース不耐性、高血糖症、高血圧、高脂血症、インスリン抵抗性、心臓血管疾患、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、脂肪異常症、骨粗鬆症、緑内障、クッシング症候群、アジソン病、グルココルチコイド治療と関連した内臓脂肪肥満、うつ病、不安、アルツハイマー病、痴呆、認知機能低下（年齢に関連した認知機能低下を含む）、多房性卵巣症候群、不妊症および性機能亢進症の処置または予防において使用されうる。本発明の化合物は、アルコール性肝臓疾患と関連した偽クッシング症候群のための治療剤として使用されうる。更に、本発明の化合物は、免疫系のBおよびT細胞の機能をモデュレーションし、したがって結核、らい病および乾癬などの疾患を処置するのに使用されうる。本発明の化合物は、特に糖尿病患者における傷治癒を促進するのにも使用されうる。

【0355】

11-HSD1活性に関係している追加の疾患または障害は、脂質障害、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDLレベル、高LDLレベル、血管再発狭窄症、脾臓炎、腹部肥満、神経変性疾患、網膜症、腎障害、神経障害、糖尿病、冠動脈性心疾患、発作(stroke)、末梢血管疾患、クッシング症候群、インスリ過剰血症、ウイルス疾患およびX症候群からなる群より選択される疾患または障害を含む。11-HSD1活性に関係している更なる疾患は、アルコール性肝臓疾患と関連した偽クッシング症候群である。

【0356】

本発明の薬学的組成物は、式Iの化合物の替わりにまたは式Iの化合物に追加して、式Iの化合物の薬学的に許容されうる塩、またはこのような化合物もしくは塩のプロドラッグ、または薬学的に活性な代謝物および1種以上の薬学的に許容されうる担体を含むことができる。あるいは、本発明の薬学的組成物は、薬学的組成物中に唯一の薬学的に活性な

10

20

30

40

50

作用物質として式 I、 I a ~ s² の化合物またはその薬学的塩を含むことができる。開示された 11 - H S D 1 阻害剤は、単独で、または糖尿病、脂質異常症、心臓血管疾患、高血圧、肥満、癌または線内障の処置のための 1 種以上の追加の作用物質と共に併用治療において、使用することができる。

【 0 3 5 7 】

本発明の組成物は、 11 - H S D 1 阻害剤である。該組成物は、 11 - H S D 1 に対して約 1,000 nM 以下、好ましくは約 100 nM 以下、更に好ましくは約 50 nM 以下、なお更に好ましくは約 5 nM 以下、最も好ましくは約 1 nM 以下の平均阻害定数 (I C₅₀) を有する化合物を含有する。

【 0 3 5 8 】

本発明は、 11 - H S D 1 媒介障害の処置または改善を必要する被検体に、有効量の式 I の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは薬学的に許容される塩またはその組成物を投与することを含む、 11 - H S D 1 媒介障害の処置または改善を必要する被検体において 11 - H S D 1 媒介障害を処置または改善するための治療方法を含む。本明細書で使用した「処置すること」または「処置」は、治療的または予防的処置の両方を含む。治療的処置は、疾患または病気(condition) と関連した症状を減少させることおよび / または疾患または障害を有する被検体の寿命を増加させることの両方を含む。予防的処置は、疾患または障害を発生する危険のある被検体における疾患または障害の発症を遅延させることまたは、被検体が、疾患または障害を発生する危険のある被検体における疾患または障害をその後発生する尤度を減少させることを含む。

【 0 3 5 9 】

本発明の態様は、式 I の 11 - H S D 1 阻害性化合物またはその組成物を、糖尿病、脂質異常症、心臓血管疾患、高血圧、肥満、癌または線内障の処置のための 1 種以上の追加の作用物質との併用治療において、投与することを含む。糖尿病の処置のための作用物質は、インスリン、例えばヒューマリン(Humulin) (登録商標) (Eli Lilly)、ランタス(Lantus) (登録商標) (Sanofi Aventis)、ノボリン(Novolin) (登録商標) (Novo Nordisk)、エクスペラ(Exubera) (登録商標) (Pfizer) ; P P A R アゴニスト、例えばアバンディア(Avandia) (登録商標) (ロシグリチゾンマレート、G S K)、およびアクトス(Actos) (登録商標) (ピオグリタゾン塩酸塩、Takeda/Ili Lilly) ; スルホニル尿素、例えば、アマリール(Amaryl) (登録商標) (グリメピリド、Sanofi Aventis)、ディアベタ(Diabeta) (登録商標) (グリブリド、Sanofi Aventis)、ミクロナーゼ(Micronase) (登録商標) / グリナーゼ(Glynase) (登録商標) (グリブリド、Pfizer) およびグルコトロール(Glucotrol) (登録商標) / グルコトロール X L (登録商標) および (グリピジド、Pfizer) ; メグリチニド(meglitinedes)、例えば、プランディン(Prandin) (登録商標) / ノボノーム(NovoNorm) (登録商標) (レパグリニド、Novo Nordisk)、スターリックス(Starlix) (登録商標) (ナテグリニド、Novartis)、およびグルファスト(Glufast) (登録商標) (ミチグリニド、Takeda) ; ビグアニド、例えば、グルコファーゼ(Glucophage) / グルコファーゼ X R (メトホルミン H C 1、Bristol Myers Squibb) およびグルメツア(Glumetza) (登録商標) (メトホルミン H C 1、Depomed) ; チアゾリジンジオン ; アミリンアナログ(amylin analogs)、G L P - 1 アナログ ; D P P - I V 阻害剤 ; P T B - 1 B 阻害剤 ; プロテインキナーゼ阻害剤 (AMP 活性化プロテインキナーゼ阻害剤を含む) ; グルカゴンアンタゴニスト、グリコーゲンシルターゼキナーゼ - 3 阻害剤 ; グルコース - 6 - ホスファターゼ阻害剤 ; グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤 ; ナトリウム・グルコース共輸送体阻害剤および - グルコシダーゼ阻害剤、例えばプレコース(Precose) (登録商標) / グルコバイ(Glucobay) (登録商標) / グルコール(Glucor) (登録商標) (アカルボーズ、Bayer) およびグリセット(Glyset) (登録商標) (ミグリトール、Pfizer) を含む。脂質異常症および心臓血管疾患の処置のための作用物質は、スタチン、フィブロートおよびエゼチミブ(ezetimbe)を含む。高血圧を処置するための作用物質は、遮断薬、遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、アンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、ACE および中性エンドペプチダーゼ (NEP) 二重阻害剤(dual ACE and neutral

10

20

30

40

50

endopeptidase)(NEP)inhibitors)、アンギオテンシンレセプター遮断薬(ARBs)、アルドステロンシナーゼ阻害剤、アルドステロンレセプターアンタゴニストまたはエンドセリンレセプターアンタゴニストを含む。肥満を処置するための作用物質は、オルリスト、フェンタミン(phentermine)、シブトラミンおよびリモナバントを含む。

【0360】

本発明の態様は、式Iの11-HSD1阻害化合物またはその組成物を、1種以上の他の11-HSD1阻害剤(このような阻害剤が式Iの化合物であろうと他のクラス/属の化合物であろうと)と共にまたは組み合わせ製品、例えばアバンダメット(Avandamet)(登録商標)(グリメピリドおよびロシグリタゾンマレエート、GSK);アバンダリル(Avandaryl)(登録商標)(グリメピリドおよびロシグリタゾンマレエート、GSK);メタグリップ(Metaglip)(登録商標)(グリビジドおよびメトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb);およびグルコバンス(Glucovance)(登録商標)(グリブリドおよびメトホルミンHCl、Bristol Myers Squibb)と共に、併用治療において投与することを含む。

【0361】

本発明の化合物は、広い種類の経口および非経口剤形において調製および投与されうる。したがって、本発明の化合物は、注射により、即ち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内または腹腔内に投与されうる。更に、本発明の化合物は、鼻腔内または経皮的に投与されうる。下記の剤形が活性成分として本発明の化合物または本発明の化合物の対応する薬学的に許容されうる塩を含むことができることは、当業者には明らかであろう。

【0362】

本発明の化合物から薬学的組成物を調製するために、薬学的に許容されうる担体は固体または液体であることができる。固体形調製物は、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤および分散可能な顆粒剤であることができる。固体担体は、希釈剤、矯味・矯臭剤、可溶化剤、滑剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤またはカプセル化材として作用することもできる1種以上の物質であることができる。散剤においては、担体は、微細に分割された活性成分と混合されている微細に分割された固体である。

【0363】

錠剤においては、活性成分は、適当な割合において必要な結合性を有する担体と混合される、そして所望の形状および寸法に圧縮される。

【0364】

散剤および錠剤は、好ましくは活性成分約1~約70%を含有する。適当な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、カカオ脂等である。錠剤、散剤、カシェ剤、ロゼンジ剤、急速融解ストリップ(fast-melt strips)、カプセル剤および丸剤は、経口投与に適した活性成分を含有する固体剤形として使用されうる。

【0365】

坐剤を調製するために、低融点ワックス、例えば脂肪酸グリセリドまたはカカオ脂の混合物を最初に融解し、そして攪拌するなどして、活性成分をその中に均一に分散させる。融解した均一な混合物を次いで好都合なサイズのモールドに注ぎ込み、冷却させ、それにより固体化させる。

【0366】

液体形調製物は、溶液剤、懸濁剤、うつ滞注腸剤(retention enemas)および乳剤、例えば、水または水プロピレングリコール溶液剤を含む。非経口注射のために、液体調製物は、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液において製剤化されうる。

【0367】

経口投与に適した水性溶液剤は、活性成分を水に溶解しそして所望により、適当な着色剤、香味料、安定化剤および濃稠化剤を加えることにより調製されうる。経口投与用の水性懸濁剤は、微細に分割された活性成分を、粘性物質、例えば天然もしくは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび他の周知の懸濁化

10

20

30

40

50

剤と共に水に分散させることにより調製されうる。

【0368】

薬学的組成物は、好ましくは単位剤形にある。このような形態においては、組成物は、適当な量の活性成分を含有する単位用量に更に分割される。単位剤形は、包装された調製物であって、包装はバイアルまたはアンプル中の分離された量の例えは錠剤、散剤およびカプセル剤を含有する、包装された調製物であることができる。また、単位剤形は、錠剤、カシェ剤、カプセル剤またはロゼンジ剤それ自体であることができ、または単位剤形は包装された形態にある適当な量のこれらのいずれかであることができる。

【0369】

単位用量調製物中の活性成分の量は、約0.1mg～約1000.0mg、好ましくは約0.1mg～約100mg間で変わることができ、または調節されうる。しかしながら、投薬量(dosage)は、患者の要求、処置されるべき病気の重篤さおよび使用されるべき化合物に依存して変えることができる。特定の状況における適正な投薬量の決定は、当技術分野の熟練の範囲内にある。また、薬学的組成物は、所望ならば、他の適合性の治療剤を含有することができる。

【0370】

治療的処置においてまたは11-HSD1の阻害剤もしくは細胞中のコルチゾールの産生の阻害剤としての使用方法として、活性成分は、好ましくは、日用量が一日に1回または1回より多く投与される場合に、日用量当たり約0.1mg～約100mgの量で上記に開示されたとおりの固体剤形において経口投与される。

10

20

【0371】

本明細書において記載されたすべての刊行物、特許および特許出願は、各個々の刊行物または特許出願が参照により組み込まれたままに特定的におよび個々に明示されるのとあたかも同じ程度に参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載の実施例および態様は、例示の目的だけのものであることは理解され、そして本発明は、特許請求の範囲の正しい範囲または公正な意味から逸脱することなく修正、変更および変化をうけることができることは認識されるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	
A 61 P	3/04	(2006.01)	A 61 P	3/04
A 61 P	3/10	(2006.01)	A 61 P	3/10
A 61 P	9/12	(2006.01)	A 61 P	9/12
A 61 P	3/06	(2006.01)	A 61 P	3/06
A 61 P	25/28	(2006.01)	A 61 P	25/28
A 61 P	27/02	(2006.01)	A 61 P	27/02
A 61 P	19/10	(2006.01)	A 61 P	19/10
A 61 P	17/02	(2006.01)	A 61 P	17/02

- (74)代理人 100146031
弁理士 柴田 明夫
- (74)代理人 100122736
弁理士 小國 泰弘
- (74)代理人 100122747
弁理士 田中 洋子
- (74)代理人 100132540
弁理士 生川 芳徳
- (72)発明者 クラレモン, デーヴィッド・エイ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19002、メープル・グレン、アイデン・レア・ロード 1
508
- (72)発明者 ツアン, リンハン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 18914、チャルフォント、フォックス・ドライブ 313
5
- (72)発明者 タイス, コリン・エム
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19002、アンブラー、パインブルック・コート 1325
- (72)発明者 イエ, ユアンジェ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19002、アンブラー、ミーティングハウス・ロード 83
5
- (72)発明者 ホ, ウェイ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19403、オーデュボン、ケストラル・サークル 2002
- (72)発明者 シン, スレシュ・ビー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 08824、ケンドール・パーク、アダムス・ロード 4
- (72)発明者 シュー, ツエンロン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19044、ホーシャム、ブレア・ミル・ロード 3855、
アパートメント 235-ビー
- (72)発明者 カカティアン, サルヴァシオン
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19422、ブルー・ベル、ラムズゲート・コート 89
- (72)発明者 ツァオ, ウェイ
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 19403、イーグルヴィル、ヘリテージ・ドライブ 930

審査官 小出 直也

- (56)参考文献 国際公開第2006/104280 (WO, A1)
特表2008-525357 (JP, A)
Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981年12月, 18(8), pp1595-1596

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

(118)

JP 5695906 B2 2015.4.8

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)