

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5451637号
(P5451637)

(45) 発行日 平成26年3月26日(2014.3.26)

(24) 登録日 平成26年1月10日 (2014.1.10)

(51) Int. Cl.

F |

C07D 211/76 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

C O 7 D 211/76 C S P
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 3/06

請求項の数 17 (全 134 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-541562 (P2010-541562)
(86) (22) 出願日	平成21年1月7日 (2009.1.7)
(65) 公表番号	特表2011-508783 (P2011-508783A)
(43) 公表日	平成23年3月17日 (2011.3.17)
(86) 國際出願番号	PCT/US2009/000057
(87) 國際公開番号	W02009/088997
(87) 國際公開日	平成21年7月16日 (2009.7.16)
審査請求日	平成23年11月25日 (2011.11.25)
(31) 優先権主張番号	61/010,300
(32) 優先日	平成20年1月7日 (2008.1.7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者 509235556
ヴァイティー フア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 100078662
弁理士 津国 肇
(74) 代理人 100116919
弁理士 斎藤 房幸
(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 190
02、メープル・グレン、アイデン・レア
・ロード 1508

最終頁に続く

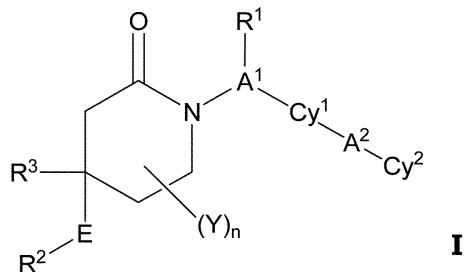
(54) 【発明の名称】 11β -ヒドロキシステロイドヒドロゲナーゼ1型のラクタム阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(Ⅰ)：

【化 8 4】



10

[式中、

R^1 は、(a) 存在しないか、又は (b) ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル、($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルコキシ、又は ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルから選択され、そして、これらは、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O^- 、(R^4)₂ N^- 、 $R^4O_2C^-$ 、 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 $NC(=O)NR^-$ 20

R^4 -、 $R^4OC(=O)NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=N)N$ NR 4 -、 $(R^4O)_2P(=O)O$ -、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4$ -、 $R^4OS(=O)_2NR^4$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2O$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4$ -、 $R^4S(=O)_2NR^4$ -、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)$ -、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4$ -、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)$ -、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O$ -、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4$ -、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2$ -、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O$ -、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ -、 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、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される4個以下の基で置換されており； 10

A^1 は、(a) 結合、又は (b) ($C_1 - C_3$) アルキレン、 CH_2CH_2O (ここで、酸素は、 Cy^1 に結合している)、若しくは $CH_2C(=O)$ (ここで、カルボニル炭素は、 Cy^1 に結合している) であり；

- 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} {(C₁ - C₆) アルキル} アミノカルボニル(C₁ - C₆) アルキル及びジ(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル(C₁ - C₆) アルキルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

A²は、(a)結合、O、S若しくはNR⁴；又は(b)(C₁ - C₃)アルキレン若しくは(C₁ - C₂)アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル及びオキソから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

Cy²は、アリール；シクロアルキル；2-又は3-チエニル、2-又は3-フラニル、2-又は3-ピロリル、2-、3-又は4-ピリジル、2-ピラジニル、2-、4-又は5-ピリミジニル、3-又は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-又は8-キナゾリニル、2-、3-、5-、6-、7-又は8-キノキサリニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリニル、2-、4-又は5-チアゾリル、2-、3-、4-又は5-イミダゾリルから選択されるヘテロアリール；あるいはピロリジン、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、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、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-ジオキシド及びイソチアゾリジン1,1-ジオキシドから選択されるヘテロシクリルであり、そしてCy²が表すアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、場合により、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、ハロ(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

10

20

30

40

50

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、(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)アルキル及びジ(C₃ - C₆)シクロアルキルアミノカルボニル(C₁ - C₆)アルキルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

Yは、(C₁ - C₆)アルキル又はハロ(C₁ - C₆)アルキルであり；

nは、0、1又は2であり；

Eは、(a)結合、又は(b)(C₁ - C₃)アルキレン若しくは(C₁ - C₂)アルキレンオキシであり、ここで、Oは、R²に結合しており、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル及びオキソから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

R²は、(C₂ - C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして、これらは、場合により、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

10

20

30

40

50

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、ハロ(C₁ - C₆)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)シクロアルカンスルホニル、10 (C₁ - C₆)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、(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)シクロアルキルアミノカルボニル、{(C₃ - C₆)シクロアルキル30 }{(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)アルキル及びジ(C₃ - C₆)シクロアルキルアミノカルボニル(C₁ - C₆)アルキルから独立して選択される4個以下の基で置換されており；

R³は、(C₁ - C₆)アルキル、(C₂ - C₆)アルケニル、(C₂ - C₆)アルキニル、(C₃ - C₅)シクロアルキル(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₃)アルコキシ(C₁ - C₃)アルコキシ、又は(C₁ - C₃)アルコキシ(C₁ - C₃)アルキルから選択され、そして、これらは、場合により、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-、R⁴OOC(=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)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NH-、R⁴S(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、R⁴OS(=O)₂NH- 40

50

C (=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-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、スピロシクロアルキル、ヘテロシクリル(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで置換されていてもよい)、ヘテロアリール(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)、アリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド及びN,N-ジアルキル置換アミドで置換されていてもよい)及びヘテロアリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)から独立して選択される4個以下の基で置換されており；

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)アルキル及び(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルから独立して選択される]で示される化合物、或いは

その薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

【請求項2】

R¹が、(a)存在しないか、又は(b)(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、又は(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)アルキルから選択され、ここで、各々は、場合により、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-、R⁴OOC(=O)NR⁴-、(R⁴)₂NC(=N)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)O-、R⁴OS(=O)₂NH(C=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)₂NR⁴-、(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、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される4個以下の基で置換されており；

A¹が、(a)結合、又は(b)(C₁-C₃)アルキレン、CH₂CH₂O(ここで、酸素は、C^y¹に結合している)、若しくはCH₂C(=O)(ここで、カルボニル炭

素は、 C_y^1 に結合している) であり;

C_y^1 が、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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、 $(C_4 - C_7)$ シクロアルキルチオ、 $(C_1 - C_6)$ 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、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアルカニル、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、ヘテロシクロスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ 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、ジ $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノ $(C_2 - C_6)$ アルコキシ及び $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニルから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており; A^2 が、(a) 結合、O、S 若しくは NR⁴; 又は (b) $(C_1 - C_3)$ アルキレン若しくは $(C_1 - C_2)$ アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル及びオキソから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており;

C_y^2 が、アリール; シクロアルキル; 2 - 又は 3 - チエニル、2 - 又は 3 - フラニル、2 - 又は 3 - ピロリル、2 - 、3 - 又は 4 - ピリジル、2 - ピラジニル、2 - 、4 - 又は 5 - ピリミジニル、3 - 又は 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 - 又は 8 - キナゾリニル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は 8 - キノキサリニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は 8 - キノリニル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は 8 - イソキノリニル、2 - 、4 - 又は 5 - チアゾリル、2 - 、3 - 、4 - 又は 5 - イミダゾリルから選択されるヘテロアリール; あるいはピロリジン、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、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、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-ジオキシド及びイソチアゾリジン 1,1-ジオキシ
 ドから選択されるヘテロシクリルであり、そして C_y^2 が表すアリール、ヘテロアリール
 、シクロアルキル又はヘテロシクリルは、場合により、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
 口(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-C
 6)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
 尔、(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、H₂NC₆O、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
 尔、(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-C
 6)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(C
 1-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
 尔、(C₁-C₆)アルキルアミノ(C₁-C₆)アルキル、ジ(C₁-C₆)アルキ
 尔アミノ(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
 コキシ及び(C₁-C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基
 で置換されており；
 Yが、(C₁-C₆)アルキル又はハロ(C₁-C₆)アルキルであり；

10

20

30

40

50

n が、0、1又は2であり；

E が、(a) 結合、又は(b) ($C_1 - C_3$) アルキレン若しくは($C_1 - C_2$) アルキレニルオキシであり、ここで、Oは、 R^2 に結合しており、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル及びオキソから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

R^2 が、($C_2 - C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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、($C_1 - C_6$) 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、($C_1 - C_6$) 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、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) 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、ジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ($C_2 - C_6$) アルコキシ及び($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルから独立して選択される4個以下の基で置換されており；

R^3 が、($C_1 - C_6$) アルキル、($C_2 - C_6$) アルケニル、($C_2 - C_6$) アルキニル及び($C_1 - C_3$) アルコキシ($C_1 - C_3$) アルキルから選択され、ここで、各々は、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O^- 、(R^4)₂N⁻、 $R^4O_2^-$ 、 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)NR⁴⁻、 $R^4OC(=O)NR^4$ 、(R^4)₂NC(=N)CN⁻、(R^4)₂NP(=O)⁻、(R^4)₂O⁻、(R^4)₂P(=O)NR⁴⁻、 $R^4OS(=O)NR^4$ 、(R^4)₂NS(=O)⁻、(R^4)₂NR⁴⁻、 $R^4S(=O)NR^4$ 、(R^4)₂NR⁴⁻、 R^4

$S(=O)_2NH$ C(=O) - 、 $R^4S(=O)_2NH$ C(=O)O - 、 $R^4S(=O)_2NH$ C(=O)NR⁴ 、 $R^4OS(=O)_2NH$ C(=O) - 、 $R^4OS(=O)_2NH$ C(=O)O - 、 $R^4OS(=O)_2NH$ C(=O)NR⁴ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NH$ C(=O) - 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NH$ C(=O)O - 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NH$ C(=O)NR⁴ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2$ - 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2O$ - 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2$ - 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O$ - 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2$ - 、 $(R^4)_2NC(=O)NH$ S(=O)_2O - 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 ヘテロシクリル(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル又はオキソで置換されていてもよい)、ヘテロアリール(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)、アリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド及びN,N-ジアルキル置換アミドで置換されていてもよい)及びヘテロアリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)から独立して選択される4個以下の基で置換されており； 10

R^4 が、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)アルキル及び(C₁ - C₆)アルコキシ(C₁ - C₆)アルキルから独立して選択される請求項1記載の化合物；或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。 20

【請求項3】

R^1 が、存在しないか、又はメチル若しくはエチルであり； 30

A^1 が、結合又はCH₂であるか、或いは R^1 が、存在する場合、 A^1 はCHであり；

Cy^1 が、フェニル、シクロプロピル、シクロヘキシリ、ピロリジニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、チアゾリル又はピリミジニル(各々、場合により、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、メチルスルホニル及びメチルスルホニルアミノから独立して選択される1~4個の基で置換されている)であり；

A^2 が、結合、O、OCH₂CO又はC=Oであり；

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、ピペリジニル、モルホリニル、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(各々、場合により、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-ヒドロキシエチル及び1-アミノエチルから独立して選択される1~4個の基で置換されている)であり； 40

n が、0であり；

E が、結合又はCH₂であり； 50

R² が、シクロヘキシル、イソプロピル、チエニル、フェニル又はピリジル（各々、場合により、ハロ、メチル、メチルチオ又は（4-モルホリノ）メチルから選択される1個の基で置換されている）であり；

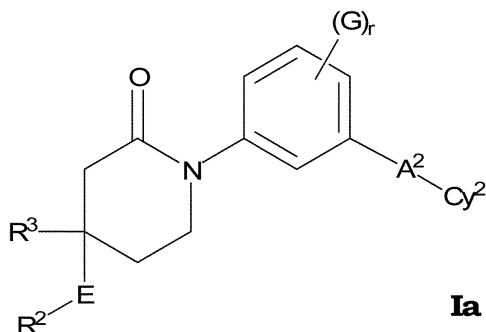
R³ が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチル（各々、場合により、メチル、H₂C=CH、HO-、MeO-、MeC(=O)、H₂N-、MeC(=O)NH-、MeS(=O)₂NH-、H₂NC(=O)-、MeNHC(=O)-、HO₂C-、HO-(CH₂)₂O-、(HO)₂P(=O)O-、H₂NS(=O)₂O-、H₂NS(=O)₂NH-、MeNHC(=O)NH-、MeNHC(=O)O-、シアノ、HO₂C-、HOCH₂CH₂NH-、4-モルホリノ、HOCH₂C(=O)NH-、H₂NCH₂C(=O)NH-、EtNHC(=O)NH、H₂NHC(=O)NH、H₂NHC(=O)O-、CH₃C(=O)、MeOC(=O)NH-、MeNHC(=NC)NH-、Me-、MeS-、MeSO₂-、MeSO₂N(Me)-、MeS(=O)₂NHC(=O)-、イミダゾリルアミノ-、イミダゾリル、モルホリノ、テトラゾリル、H₂NCONH-、H₂NCO₂-、HOCH₂CH₂O-、MeNH-、Me₂N-及びMeCONMeから独立して選択される2個以下の基で置換されている）であり；

R⁵ が、水素又はメチルである、
請求項1～2記載の化合物。

【請求項4】

化合物が、式（Ia）：

【化86】



[式中、

rは、0、1、2、3又は4であり；そして

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

10

20

30

40

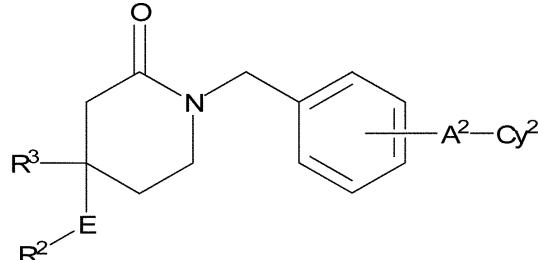
50

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)アルコキシ及び(C₁ - C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される請求項1～2記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。
10

【請求項5】

化合物が、式(Ib)：

【化87】



30

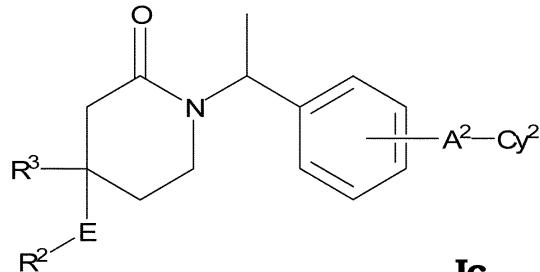
Ib

で示される請求項1～2記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

【請求項6】

化合物が、式(Ic)：

【化88】



40

Ic

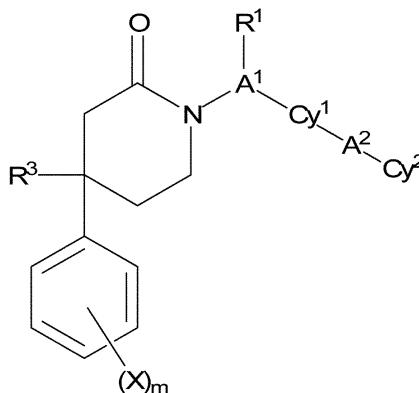
で示される請求項1～2記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

50

【請求項 7】

化合物が、式 (Id) :

【化 8 9】



Id

10

[式中、

m は、0、1、2、3 又は 4 であり；そして

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、(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、アミノ(C₂ - C₆)アルキル、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₂ - C₆)アルコキシ、ジ(C₁ - C₆)

40

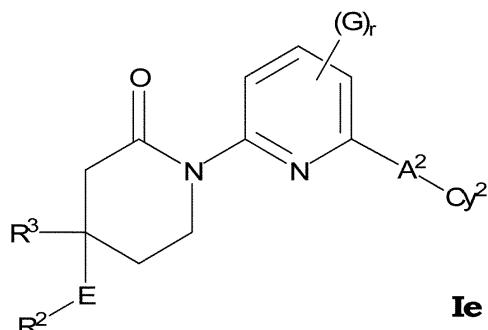
50

) アルキルアミノ(C_2 - C_6) アルコキシ及び(C_1 - C_6) アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される請求項 1 ~ 2 記載の化合物、或いはその薬学的に許容し得る塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

【請求項 8】

化合物が、式（ I e ）：

【化 9 0 】



10

「式中、

r は、0、1、2、3 又は 4 であり；そして

30

30

40

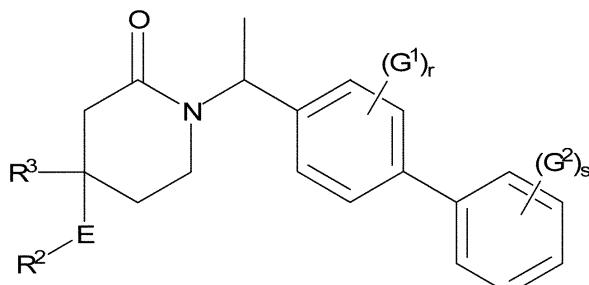
50

- 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) アルコキシ及び(C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される請求項1～2記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

【請求項9】

化合物が、式(I^f)：

【化91】



If

10

[式中、

r及びsは、独立して0、1、2、3又は4であり；そして

20

G¹及び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、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、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

40

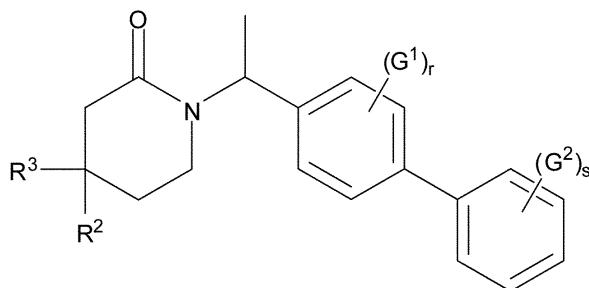
50

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)アルコキシ及び(C₁ - C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される請求項 1 ~ 2 記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

【請求項 10】

化合物が、式 (I f *) :

【化 9 2】



If*

〔式中、

r 及び s は、独立して 0、1、2、3 又は 4 であり；そして

10

20

30

40

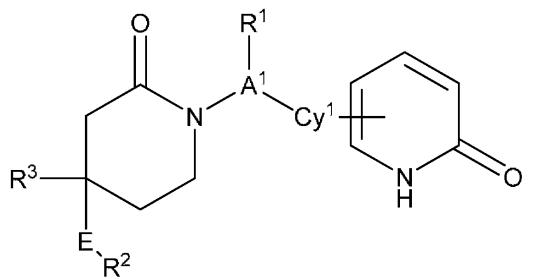
50

- 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) アルコキシ及び(C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される請求項1~2記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

【請求項11】

式:

【化93】



10

で示される、オキソジヒドロピリジル基が、場合によりフッ素、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(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、(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

20

30

40

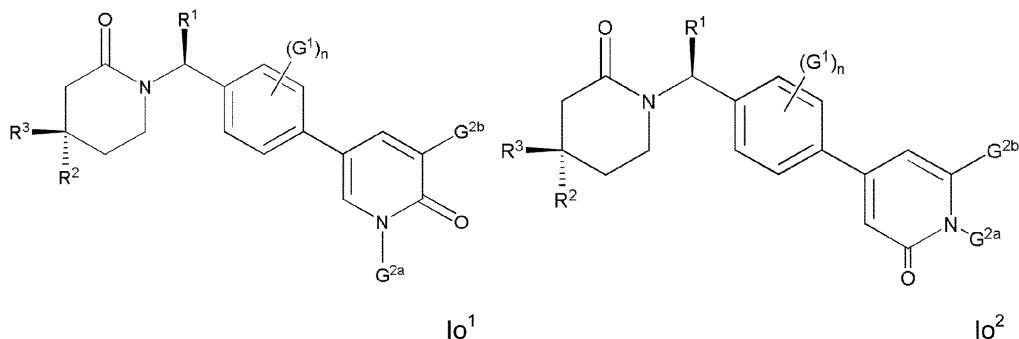
50

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) アルキル及びジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されている、請求項 2 記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

【請求項 1 2】

化合物が、式：

【化 9 4】



10

20

30

[式中、

G¹ 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、シアノ又はニトロであり；n は、0、1 又は 2 であり；G^{2a} は、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル又は(C₁ - C₄) ハロアルキルであり；G^{2b} は、水素、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又は(C₁ - C₄) アルキルカルボニルアミノである】

から選択される構造式で示される、請求項 2 記載の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマー。

【請求項 1 3】

R¹ が、メチル又はエチルであり；R² が、場合により、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル及びSO₂Me から選択される 1、2 又は 3 つの置換基で置換されているフェニルであり；R³ が、H₂NC (=O) CM₂CH₂、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 4】

50

i) 薬学的に許容しうる担体又は希釈剤；及び ii) 請求項 1 ~ 13 のいずれか一項記載の化合物；或いは、その薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーを含む、医薬組成物。

【請求項 15】

11 - HSD 1 の活性又は発現に関連する疾患を有する対象を処置するための、有効量の請求項 1 ~ 13 記載の化合物、或いは、その薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーを含む、医薬組成物。

【請求項 16】

11 - HSD 1 活性を阻害するための、有効量の請求項 1 ~ 13 記載の化合物、或いは、その薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーを含む、医薬組成物。

10

【請求項 17】

疾患が糖尿病又は肥満である、請求項 15 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2008年1月7日に出願された米国仮特許出願第 61/010,300 号の優先権を主張し、その全教示は、参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の背景

20

コルチゾール（ヒドロコルチゾン）などのグルココルチコイドは、脂肪の代謝、機能、及び分布を調整し、炭水化物、タンパク質、及び脂肪の代謝に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また、発生、神経生物学、炎症、血圧、代謝、及びプログラム細胞死に対して生理学的作用を及ぼすことも知られている。コルチゾール及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 (GR) 及び鉱質コルチコイドレセプター (MR) の両方に結合し、これらのレセプターは、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、インビボでコルチゾールの機能を仲介することが示されている。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及び転写活性化ドメインを介して転写を直接調節する。

【0003】

30

最近まで、グルココルチコイド作用の主な決定因子は、以下の主要な 3 要因に起因するとされていた：(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 (HPA) 系によって主に駆動される）、(2) 循環におけるグルココルチコイドのタンパク質結合、及び(3) ターゲット組織内部の細胞内レセプターの密度。最近、グルココルチコイド機能の第 4 の決定因子が特定された：グルココルチコイド - 活性化酵素及び - 不活性化酵素による組織特異的なレセプター以前の代謝。これらの受容体以前の制御酵素である 11 - ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (11 - HSD) は、グルココルチコイドホルモンの調整によって GR 及び MR の活性化を調節する。今日まで、11 - HSD の二つの異なるアイソザイムがクローニングされ、特徴づけられている：11 - HSD 1 (11 - HSD 1 型、11 HSD 1、HSD 11 B 1、HDL 及び HSD 11 L としても知られている) 及び 11 - HSD 2。11 - HSD 1 は、不活性 11 - ケト型から活性コルチゾールを再生する二方向性オキシドレダクターであるのに対して、11 - HSD 2 は、コルチゾンへの変換によって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】

二つのアイソフォームは、それらの生物学的役割の相違に一致して、異なる組織特異性様式で発現する。11 - HSD 1 は、ラット及びヒトの組織に広く分布し、その酵素及び対応する mRNA の発現は、ヒトの肝臓、脂肪組織、肺、精巣、骨、及び毛様体上皮から検出されている。脂肪組織では、コルチゾール濃度の増加は、脂肪細胞の分化を刺激し、内臓肥満の促進に役割を果たすおそれがある。眼では、11 - HSD 1 は、眼圧を調

50

整するおそれがあり、そして縁内障の一因となりえる；いくつかのデータから、11-HSD1の阻害によって高眼圧の患者の眼圧降下が起こりうることが示唆されている (Kotelevstev et al. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94(26):14924-9)。11-HSD1が、11-脱水素及び逆の11-オキソ還元反応の両方を触媒するとはいえ、11-HSD1はインタクトな細胞及び組織中で主にNADPH依存性オキソレダクターゼとして作用し、不活性コルチゾンからの活性コルチゾールの形成を触媒する (Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174)。対比的に、11-HSD2の発現は、主に、腎臓（皮質及び髓質）、胎盤、S状結腸及び直腸結腸、唾液腺、並びに結腸上皮細胞系などの鉱質コルチコイドターゲット組織中に見出される。11-HSD2は、コルチゾールからコルチゾンへの不活性化を触媒する NAD 依存性デヒドロゲナーゼとして作用し (Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17)、過剰なグルココルチコイド（例えば、高レベルのレセプター結合活性コルチゾール）からMRを保護することが示されている (Blum, et al. (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:17 3-216)。

【0005】

11-HSD1遺伝子又は11-HSD2遺伝子のいずれかの突然変異の結果として、ヒトの病気が生じる。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が欠損し、その結果として、高血圧症、低カリウム血症、及びナトリウム貯留を特徴とする見かけの鉱質コルチコイド過剰症候群（「SAME」とも呼ばれる）を示す (Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989; Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205)。同様に、11-HSD1の突然変異及び共局在するNADPH生成酵素であるヘキソース6-リン酸デヒドロゲナーゼ (H6PD) をコードする遺伝子の突然変異の結果として、コルチゾンレダクターゼ欠損 (CRD) が生じることがあり；これらの個体は、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) に類似の表現型であるACTH介在性アンドロゲン過剰（男性型多毛、月経不順、アンドロゲン過剰症）を示す (Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439)。

【0006】

特に、分泌又は作用の欠損又は過剰のいずれかによるHPA系のホメオスタシスの破壊の結果として、それぞれクッシング症候群又はアジソン病が生じる (Miller and Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524)。クッシング症候群の患者又はグルココルチコイド療法を受けている患者は、可逆性内臓脂肪型肥満を発症する。クッシング症候群の患者の表現型は、リーベン-メタボリックシンドローム（シンドロームX又はインスリン抵抗性症候群としても知られている）の表現型に酷似しており、その症状には、内臓肥満、耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血圧、2型糖尿病、及び高脂血症が含まれる） (Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131)。ヒトの肥満に果たすグルココルチコイドの役割は完全に特徴づけられているわけではないが、11-HSD1活性が、肥満及びメタボリックシンドロームに重要な役割を果たすという証拠はますます増えている (Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213); (Livingstone et al. (2000) Endocrinology 141: 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)。

【0007】

マウストラנסジェニックモデルの研究データは、脂肪細胞の11-HSD1活性が内臓肥満及びメタボリックシンドロームに中心的な役割を果たすという仮説を支持している (Alberts et al. (2002) Diabetologia. 45(11): 1526-32)。トランスジェニックマウスにおいてaP2プロモーターの制御下で11-HSD1を脂肪組織中で過剰発現させると、ヒトのメタボリックシンドロームに顕著に類似する表現型が生じた (Masuzaki et al. (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)。そのうえ、これらのマウスにおける11-HSD1活性の増加は、ヒト

の肥満で観察される増加と非常に類似している (Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421)。加えて、相同組換えによって作製された 11-HSD1 欠損マウスを使用した研究データから、 11-HSD1 の欠如によって活性グルココルチコイドレベルの組織特異的欠損に起因するインスリン感受性及び耐糖能の増加が導かれることが実証されている (Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938)。

【0008】

公表されたデータは、 11-HSD1 の発現増加が脂肪組織におけるコルチゾンからコルチゾールへの局所変換の増加の一因となることから、 11-HSD1 がヒトにおける中心性肥満の発病及びメタボリックシンドロームの出現に役割を果たすという仮説を支持している (Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17)。したがって、 11-HSD1 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)。さらに、 11-HSD1 の活性阻害は、多数のグルココルチコイド関連障害の処置に有益であると立証しえる。例えば、 11-HSD1 阻害剤は、肥満及び/又はメタボリックシンドロームクラスターの局面 (耐糖能障害、インスリン抵抗性、高血糖、高血圧、及び/又は高脂血症が含まれる) と闘う上で有効となろう (Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938)。加えて、 11-HSD1 活性の阻害は、臍臓に対して有益な効果 (グルコースに刺激されたインスリン放出の強化を含む) を有しうる (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)。

【0009】

さらに、全般的認知機能の個体差が、グルココルチコイドへの長期曝露の変動と結びついており (Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73)、ある脳の亜領域中での過剰なグルココルチコイドへの慢性曝露を招く HPA 系の調整不全が認知機能の減退の一因となることが理論化されている (McEwen and Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216) ことを考慮すれば、 11-HSD1 の阻害が脳内のグルココルチコイドへの曝露を減らしうることにより、認知障害、認知症、及び/又は鬱病を含む、神経機能に及ぼすグルココルチコイドの有害作用から保護すると予測できよう。特に、ストレス及びグルココルチコイドが認知機能に影響することが知られており (de Quevain et al. (1988) *Nature* 394: 787-790)、 11-HSD1 は、脳におけるグルココルチコイドの作用の制御により、神経毒性に影響するおそれがあることが示されている (Rajan et al. (1996) *Neuroscience* 16: 65-70; Seckl (2000) *Neuroendocrinol.* 18:49-99)。

【0010】

グルココルチコイド及び 11-HSD1 が眼内圧 (IOP) の調整に役割を果たすという証拠もまた存在する (Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042)。処置しないまま放置すると、IOP の上昇により、部分的な視野欠落及び最終的に失明に至るおそれがある。したがって、眼内での 11-HSD1 の阻害は、局所グルココルチコイド濃度及び IOP を低下させることができることから、 11-HSD1 を潜在的に緑内障及び他の視覚障害の処置に利用することができよう。

【0011】

トランスジェニック aP2- 11-HSD1 マウスは、高い動脈血圧を示し、食物中の食塩への感受性が増大する。そのうえ、このトランスジェニックマウスでは、アンジオテンシン II 及びアルドステロンと同様に、血漿アンジオテンシンシノーゲンレベルが上昇し、アンジオテンシン II アンタゴニストを用いたマウスの処置により、高血圧が緩和される (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90)。これにより、高血圧が

10

20

30

40

50

11 - H S D 1 活性によって引き起こされるか、又は悪化するおそれがあることが示唆される。したがって、11 - H S D 1 阻害剤は、高血圧及び高血圧関連心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11 - H S D 1 の阻害は、また、独立した心血管リスク因子であるプラスミノーゲン活性化因子阻害剤1 (P A I - 1) の分泌を減少させると予想されている (Halleux et al. (1999) J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 4097-4105)。

【0012】

グルココルチコイドは骨格組織に有害作用を及ぼすおそれがあり、中程度の用量でさえグルココルチコイドへの長期曝露は、実際に骨粗鬆症を招きうる (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81 : 3441-3447)。加えて、11 - H S D 1 は、ヒト骨芽細胞の初代培養物及び成体骨由来の細胞に存在することが示されており (Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381)、11 - H S D 1 阻害剤であるカルベノキソロンは、骨小結節 (bone nodule) 形成に及ぼすグルココルチコイドのマイナスの作用を軽減することが示されている (Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125)。したがって、11 - H S D 1 の阻害は、骨芽細胞及び破骨細胞内の局所グルココルチコイド濃度を減少させることにより、骨粗鬆症を含めた種々の形態の骨疾患に有益な効果を生み出すと予測される。

【0013】

11 - H S D 1 阻害剤は、免疫調節にも有用でありうる。グルココルチコイドは、免疫系を抑制すると理解されているが、実際にH P A系と免疫系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、細胞性免疫応答と体液性免疫応答の間の均衡を調節することに役割を果たし、高いグルココルチコイド活性は、通常は体液性応答に関連する。したがって、11 - H S D 1 の阻害は、免疫応答を細胞性応答にシフトさせる手段として使用することができる。結核、らい病 (ハンセン病) 及び乾癬などの、ある疾患状態は、体液性応答に偏向した免疫応答を始動させるする一方で、より効果的な免疫応答は細胞性応答でありうる。したがって、11 - H S D 1 阻害剤は、そのような疾患の処置に有用でありうる。

【0014】

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、創傷治癒を阻害すると報告されている (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)。耐糖能障害及び/又は2型糖尿病を示す患者はまた、多くの場合に創傷治癒の障害も有する。グルココルチコイドは、感染のリスクを増大させ、創傷治癒を遅延することが示されている (Anstead (1998) Adv. Wound Care 11 :277-285)。そのうえ、創傷液と非治癒性創傷の間でコルチゾールのレベル上昇に相関がある (E P 特許出願第0 9 0 2 2 8 8号)。最近公開された特許出願は、ある種の11 - H S D 1 阻害剤が、創傷治癒の促進に有用でありうることを示唆している (P C T / U S 2 0 0 6 / 0 4 3 , 9 5 1)。

【0015】

本明細書に実証したように、11 - H S D 1 を阻害する、新しく、改良された薬物が引き続き求められている。本発明の新規な化合物は、11 - H S D 1 の有効な阻害剤である。

【0016】

本発明の別の実施態様は、式 (I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If^{*})、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)、(I^{1 ~ 3})、(Im^{1 ~ 3})、(In^{1 ~ 3})、(Io^{1 ~ 2})、(Ip^{1 ~ 9})、(Iq^{1 ~ 9})、(Ir^{1 ~ 9})若しくは(Is^{1 ~ 3})で示される化合物、又はそれらの薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体若しくはジアステレオマー (ここで、以下の条件の任意の一つが当てはまる)、又はそれらの任意の組み合わせである。

【発明の概要】

【0017】

10

20

30

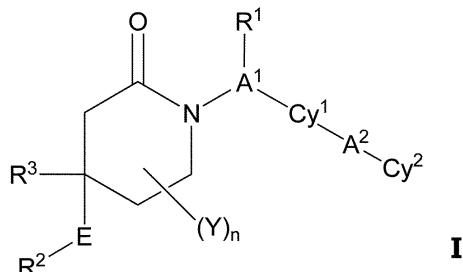
40

50

現在、式(I)の化合物又はその薬学的に許容しうる塩若しくはプロドラッグが、11-HSD1の有効な阻害剤であることが見出されている。第1実施態様において、式(I)及びその構成員は、本明細書において以下：

【0018】

【化1】



10

[式中、

R¹は、(a)存在しないか、又は(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、又は(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)アルキルから選択され、そして場合により、フッ素、シアノ、オキソ、R⁴、R⁴O-、(R⁴)₂N-、R⁴O₂C-、R⁴S、R⁴S(=O)-、R⁴S(=O)₂-、R⁴C(=O)NR⁴-、(R⁴)₂N(C(=O))-、(R⁴)₂NC(=O)O-、(R⁴)₂NC(=O)NR⁴-、R⁴O(C(=O)NR⁴-)、(R⁴)₂NC(=N)N(C(=O)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-、R⁴O(C(=O)NHS(=O)₂-)、R⁴O(C(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴O(C(=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、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される4個以下の基で置換されており；

A¹は、(a)結合、又は(b)(C₁-C₃)アルキレン、CH₂CH₂O(ここで、酸素は、Cy¹に結合している)、若しくはCH₂C(=O)(ここで、カルボニル炭素は、Cy¹に結合している)であり；

Cy¹は、アリール、ヘテロアリール、单環式シクロアルキル又は单環式ヘテロシクリルであり、そして場合により、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

30

40

50

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、(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)アルキル及びジ(C₃ - C₆)シクロアルキルアミノカルボニル(C₁ - C₆)アルキルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

A²は、(a)結合、O、S若しくはNR⁴；又は(b)(C₁ - C₃)アルキレン若しくは(C₁ - C₂)アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル若しくはオキソから独立して選択される1~4個の基で置換されおり；

Cy²は、(a)水素、又は(b)アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル若しくはヘテロシクリルであり、そして場合により、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、(C₁ - C₆)

$C_3 - C_6$) 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、 $(C_1 - C_6)$ 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、ヘテロシクロスルホニル、 $(C_1 - C_6)$ 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、 $(C_1 - C_6)$ アルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_3 - C_6)\}$ シクロアルキルアミノカルボニル、 $\{(C_1 - C_6)\}$ アルキル} $\{(C_1 - C_6)\}$ アミノカルボニル、ジ($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(C_3 - C_6)\}$ シクロアルキルアミノスルホニル、 $\{(C_1 - C_6)\}$ アルキル} $\{(C_1 - C_6)\}$ アミノスルホニル、ジ($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノスルホニル、シアノ($C_1 - C_6$) アルキル、アミノカルボニル($C_1 - C_6$) アルキル、 $(C_1 - C_6)$ アルキルアミノカルボニル($C_1 - C_6$) アルキル、ジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニル($C_1 - C_6$) アルキル、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルアミノカルボニル($C_1 - C_6$) アルキル、 $\{(C_3 - C_6)\}$ シクロアルキルアミノカルボニル($C_1 - C_6$) アルキル} $\{(C_1 - C_6)\}$ アルキル} $\{(C_1 - C_6)\}$ アミノカルボニル($C_1 - C_6$) アルキル及びジ($C_3 - C_6$) シクロアルキルアミノカルボニル($C_1 - C_6$) アルキルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；
 Yは、 $(C_1 - C_6)$ アルキル又はハロ($C_1 - C_6$) アルキニルであり；
 nは、0、1又は2であり；
 Eは、(a)結合、又は(b) $(C_1 - C_3)$ アルキレン若しくは $(C_1 - C_2)$ アルキレニルオキシであり、ここで、Oは、 R^2 に結合しており、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される1~4個の基で置換されており；
 R^2 は、 $(C_2 - C_6)$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、そして場合により、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、 $(C_1 - C_6)$ 10
 $(C_1 - C_6)$ 20
 $(C_1 - C_6)$ 30
 $(C_1 - C_6)$ 40
 $(C_1 - C_6)$ 50

1 - 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、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、H₂NC₆O、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} {(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) アルキル及びジ(C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル(C₁ - C₆) アルキルから独立して選択される4個以下の基で置換されており；

R^3 は、 ($C_2 - C_6$) アルキル、 ($C_2 - C_6$) アルケニル、 ($C_2 - C_6$) アルキニル、 ($C_3 - C_5$) シクロアルキル ($C_1 - C_4$) アルキル、 ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルコキシ、又は ($C_1 - C_3$) アルコキシ ($C_1 - C_3$) アルキルから選択され、そして場合により、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 、 $R^4S(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2^-$ 、 $R^4C(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O^-$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OC(=O)NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NC(=N)CN)NR^4^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O^-$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O^-$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NR^4^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O^-$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4^-$ 、 $R^4OS(=O)_2O^-$ 50

)₂ NHC(=O)-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)O-、R⁴OS(=O)₂NHC(=O)NR⁴-、(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-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、スピロシクロアルキル、ヘテロシクリル(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン又はオキソで置換されていてもよい)、ヘテロアリール(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)、アリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド及びN,N-ジアルキル置換アミドで置換されていてもよい)及びヘテロアリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)から独立して選択される4個以下の基で置換されており;

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)アルキル及び(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルから独立して選択される]のように定義されるか、或いは

その薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0019】

本発明の第2実施態様において、式(I)及びその構成員は、本明細書において以下のように定義される:

R¹は、(a)存在しないか、又は(b)(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル、又は(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)アルキルから選択され、ここで、各々は、場合により、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)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-、R⁴OCC(=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-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OCC(=O)NHS(=O)₂NR⁴-、(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、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される4個以下の基で置換されており;

10

20

30

40

50

A^1 は、(a) 結合、又は(b) ($C_1 - C_3$) アルキレン、 CH_2CH_2O (ここで、酸素は、 Cy^1 に結合している)、若しくは $CH_2C(=O)$ (ここで、カルボニル炭素は、 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、単環式シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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($C_4 - C_7$) 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、($C_1 - C_6$) 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、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) 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、アルコキシ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ($C_2 - C_6$) アルコキシ及び($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

A^2 は、(a) 結合、O、S 若しくは NR^4 ；又は(b) ($C_1 - C_3$) アルキレン若しくは($C_1 - C_2$) アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル若しくはオキソから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

Cy^2 は、(a) 水素、又は(b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル若しくはヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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($C_1 - C_6$)

₆) 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、ジ (C₁ - C₆) アルキルアミノ (C₂ - C₆) アルコキシ及び (C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており ;

Y は、(C₁ - C₆) アルキル又はハロ (C₁ - C₆) アルキルであり ;

n は、0、1 又は 2 であり ;

E は、(a) 結合、又は (b) (C₁ - C₃) アルキレン若しくは (C₁ - C₂) アルキレニルオキシであり、ここで、O は、R² に結合しており、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル又はオキソから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており ;

R² は、(C₂ - C₆) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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) 10
20
30
40
50

6) 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、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(C₄ - C₇) シクロアルカンスルホニル、(C₁ - C₆) 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(C₄ - C₇) シクロ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、ジ(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₂ - C₆) アルコキシ及び(C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される 4 個以下の基で置換されており；

R³ は、(C₂ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル及び(C₁ - C₃) アルコキシ(C₁ - C₃) アルキルから選択され、ここで、各々は、場合により、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 - 、R⁴O₂C(= O)NR⁴ - 、(R⁴)₂NC(= N C N)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)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、R⁴O₂C(= O)NHS(= O)₂ - 、R⁴O₂C(= O)NHS(= O)₂O - 、R⁴O₂C(= O)NHS(= O)₂ - 、(R⁴)₂NC(= O)NHS(= O)₂NR⁴、ヘテロシクリル(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル又はオキソで置換されていてよい)、ヘテロアリール(これも同様に、場合により、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 - モノアルキル置換アミド、N, N - ジアルキル置換アミド、又はオキソで置換されていてよい)、アリールアミノ(これも同様に、場合により、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 - モノアルキル置換アミド及びN, N - ジアルキル置換アミドで置換されていてよい)及びヘテロアリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド、又はオキソで置換されていてもよい)から独立して選択される4個以下の基で置換されており;

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)アルキル及び(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキルから独立して選択される;或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0020】

本発明の別の実施態様は、糖尿病を有する対象を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式(I)の化合物を投与する工程を含む方法である。

【0021】

本発明の別の実施態様は、心血管危険因子を有する対象を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式(I)の化合物を投与する工程を含む方法である。

【0022】

本発明の別の実施態様は、不安及び/又は抑うつを有する対象を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式(I)の化合物を投与する工程を含む方法である。

【0023】

本発明の別の実施態様は、緑内障を有する対象を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式(I)の化合物を投与する工程を含む方法である。

【0024】

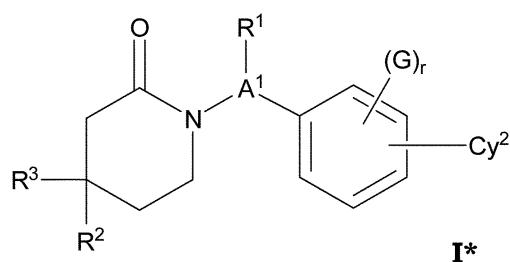
本発明の別の実施態様は、骨粗鬆症を有する対象を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式(I)の化合物を投与する工程を含む方法である。

【0025】

本発明の第3実施態様は、式(I^{*}):

【0026】

【化2】



[式中、

R¹は、(a)存在しないか、又は(b)(C₁-C₆)アルキルから選択され、これは場合により、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)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)O-

10

20

30

40

50

O_2 NH C (=O) NR⁴ - 、 R⁴ OS (=O) $_2$ NH C (=O) - 、 R⁴ OS (=O) $_2$ NH C (=O) O - 、 R⁴ OS (=O) $_2$ NH C (=O) NR⁴ - 、 (R⁴) $_2$ NS (=O) $_2$ NH C (=O) - 、 (R⁴) $_2$ NS (=O) $_2$ NH C (=O) NR⁴ - 、 R⁴ C (=O) NHS (=O) $_2$ - 、 R⁴ C (=O) NHS (=O) $_2$ O - 、 R⁴ C (=O) NHS (=O) $_2$ NR⁴ - 、 R⁴ OC (=O) NHS (=O) $_2$ O - 、 R⁴ OC (=O) NHS (=O) $_2$ NR⁴ - 、 (R⁴) $_2$ NC (=O) NHS (=O) $_2$ - 、 (R⁴) $_2$ NC (=O) NHS (=O) $_2$ NR⁴ - 、 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、アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される4個以下の基で置換されており； 10

A¹ は、(a) 結合、又は(b) (C₁ - C₃) アルキレンであり；

r は、0、1、2、3 又は4 であり；

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、(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、(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、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルカンスルホニル、(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、H₂ NCO、H₂ NSO₂、(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、(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、ジ(C₁ - C₆) アルキルアミノ(C₂ - C₆) アルコキシ及び(C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択され；そして 40

G が、A¹ にメタ又はパラに結合する場合、 G は、(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヒドロキシ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキル、ヘテロアリールからも選択され； 50

Cy^2 は、(a) 水素、又は(b) アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル若しくはヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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 10
、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、H₂NC₆O、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、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、(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)アルコキシ及び(C₁ - C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基で置換されており； 20
R²は、場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、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、ハロ(C₁ - C₆)アルキニル、(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、(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 30
50

2 R²は、場合により、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、シアノ、ニトロ、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、ハロ(C₁ - C₆)アルキニル、(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、(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 40
50

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、H₂NC₆O、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、(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)アルコキシ及び(C₁ - C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される4個以下の基で置換されている、フェニルであり；

R³は、置換C₂アルキル、又は場合により置換されている(C₃ - C₆)アルキルであり、ここで、R³で表される置換されている基の各々は、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-、R⁴OOC(=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)NR⁴-、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-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂NR⁴、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂O-、(R⁴)₂NC(=O)NHS(=O)₂NR⁴、ヘテロシクリル(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル又はオキソで置換されていてもよい)、ヘテロアリール(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてもよい)、アリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてもよい)及びヘテロアリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてもよい)から独立して選択される2個以下の置換基を有しており；

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)

C_6) アルキルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 - C_6$) アルキル及び ($C_1 - C_6$) アルコキシ ($C_1 - C_6$) アルキルから独立して選択されるが ;

但し、Eが、結合又は C_1 アルキレンであり、R²が、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、A¹が、(C_1) アルキレンであり、R³が、場合によりフッ素化されている ($C_1 - C_5$) アルキル、($C_2 - C_5$) アルケニル又は ($C_2 - C_6$) アルキニルであり、そして Cy¹が、場合により置換されているフェニルである場合、Cy¹は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキルによりオルト位置で置換されていない] で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【 0027 】

10

本発明の別の実施態様は、糖尿病を有する対象を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式 (I) の化合物を投与する工程を含む方法であり、ここで、

A² は、(a) 結合、O若しくはS ; 又は (b) ($C_2 - C_3$) アルキレン若しくは ($C_1 - C_2$) アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル若しくはオキソから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

R² は、($C_1 - C_6$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで各々は、場合により、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、($C_4 - C_7$) シクロアルキルチオアルキルチオ、ハロ ($C_1 - C_6$) 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、($C_1 - C_6$) 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、H₂NC₆O、H₂NSO₂、($C_1 - C_6$) 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、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルアミノ ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニルアミノ、($C_1 - C_6$) 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、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 ($C_1 - C_6$)

20

30

40

50

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) アルコキシ及び (C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される 4 個以下の基で置換されており；

R³ は、(C₁ - C₆) アルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル及び (C₁ - C₃) アルコキシ (C₂ - C₃) アルキルから選択され、ここで、各々は、場合により、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)NR⁴、(R⁴O)₂P (=O)O -、(R⁴O)₂P (=O)NR⁴ -、R⁴OS (=O)₂NR⁴ -、(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)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)NH (=O)₂O -、(R⁴)₂NC (=O)NHS (=O)₂NR⁴、ヘテロシクリル (これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル又はオキソで置換されていてもよい)、ヘテロアリール (これも同様に、場合により、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 - モノアルキル置換アミド、N, N - ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてもよい)、アリールアミノ (これも同様に、場合により、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 - モノアルキル置換アミド及び N, N - ジアルキル置換アミドで置換されていてもよい) 及びヘテロアリールアミノ (これも同様に、場合により、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 - モノアルキル置換アミド、N, N - ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてもよい) から独立して選択される 4 個以下の基で置換されており；そして

残りの変数は、上記のとおりであるが；

但し、E が、結合又は C₁ アルキレンであり、R² が、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、A¹ が、(C₁) アルキレンであり、R³ が、場合によりフッ素化されている (C₁ - C₅) アルキル、(C₂ - C₅) アルケニル又は (C₂ - C₆) アルキニルであり、そして Cy¹ が、場合により置換されているフェニルである場合、Cy¹ は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキルによりオルト位置で置換されていない。

【0028】

本発明の別の実施態様は、心血管疾患を有する対象を処置する方法であって、対象に、有効量の構造式 (I) の化合物を投与する工程を含む方法であり、ここで、

A¹ は、(a) 結合、又は (b) (C₁) アルキレン、CH₂CH₂O (ここで、酸素は、Cy¹ に結合している)、若しくは CH₂C (=O) (ここで、カルボニル炭素は、Cy¹ に結合している) であり；

A² は、(a) 結合、O 若しくは S；又は (b) (C₂ - C₃) アルキレン若しくは (C₁ - C₂) アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル若しくはオキソから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

10

20

30

40

50

R²は、(C₂-C₆)アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、それぞれフッ素、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、ハロ(C₃-C₆)シクロアルカンスルホニル、ハロ(C₄-C₇)シクロアルカンスルホニル、(C₁-C₆)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、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)アルコキシ及び(C₁-C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される4個以下の基で置換されており；

R³は、(C₂-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル及び(C₁-C₃)アルコキシ(C₂-C₃)アルキルから選択され、ここで、各々は、場合により、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)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)O-、(R⁴)₂NS(=O)₂NHC(=O)NR⁴、R⁴C(=O)NHS(=O)₂-、R⁴C(=O) 40

50

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 N R ⁴ 、 (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 、 ヘテロシクリル (これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル又はオキソで置換されていてもよい)、ヘテロアリール (これも同様に、場合により、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、C O ₂ H、C O N H ₂ 、N - モノアルキル置換アミド、N, N - ディアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてもよい)、アリールアミノ (これも同様に、場合により、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、C O ₂ H、C O N H ₂ 、N - モノアルキル置換アミド及びN, N - ディアルキル置換アミドで置換されていてもよい) 及びヘテロアリールアミノ (これも同様に、場合により、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、C O ₂ H、C O N H ₂ 、N - モノアルキル置換アミド、N, N - ディアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてもよい) から独立して選択される 10 4個以下の基で置換されているが；

但し、Eが、結合又はC ₁ アルキレンであり、R ² が、アリール、ヘテロアリール又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ている (C ₁ - C ₅) アルキル、(C ₂ - C ₅) アルケニル又は(C ₂ - 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ているフェニルである場合、C y ¹ は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキルによりオルト位置で置換されておらず；ならびに 20

但し、A ¹ が及びA ² が、両方とも結合であり、そしてC y ¹ が、ピペリジニルである場合、C y ² は、場合により置換されているキナゾリン-4-アミンではなく；そして残りの値は、構造式(I)に記載されたとおりである。

【0029】

本発明の別の実施態様は、不安及び/又は抑うつを有する対象を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式(I)の化合物を投与する工程を含む方法であり、ここで、 30

C y ¹ は、アリール、2-若しくは3-チエニル、2-若しくは3-フラニル、2-若しくは3-ピロリル、2-、3-若しくは4-ピリジル、2-ピラジニル、2-、4-若しくは5-ピリミジニル、3-若しくは4-ピリダジニル、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-若しくは8-キナゾリニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-若しくは8-キノキサリニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-若しくは8-イソキノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-若しくは8-イソキノリニル、2-、4-若しくは5-チアゾリル、2-、3-、4-若しくは5-ピラゾリル、2-、3-、4-若しくは5-イミダゾリル、単環式シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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、 40

50

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、($C_1 - C_6$)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($C_1 - C_6$)アルコキシカルボニル、 H_2NCO 、 H_2NSO_2 、($C_1 - C_3$)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、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$)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($C_1 - C_6$)アルキルアミノ($C_2 - C_6$)アルコキシ、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ($C_2 - C_6$)アルコキシ及び($C_1 - C_6$)アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

A^2 は、(a)結合、O、S若しくはNR⁴；又は(b)($C_1 - C_3$)アルキレン若しくは($C_1 - C_2$)アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル若しくはトリフルオロメチルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

Eは、(a)結合、又は(b)($C_1 - C_2$)アルキレンオキシであり、ここで、Oは、R²に結合し、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル若しくはオキソから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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、($C_4 - C_7$)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-アルキルアルカンスルホニル、($C_1 - C_6$)アルキル

10

20

30

40

50

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、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$)アルキルカルボニルアミノ($C_1 - C_6$)アルキル、($C_1 - C_6$)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、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ($C_2 - C_6$)アルコキシ及び($C_1 - C_6$)アルキルカルボニルから独立して選択される4個以下の基で置換されており；

R^3 は、($C_1 - C_6$)アルキル、($C_2 - C_6$)アルケニル、($C_2 - C_6$)アルキニル及び($C_1 - C_3$)アルコキシ($C_2 - C_3$)アルキルから選択され、ここで、各々は、場合により、フッ素、シアノ、オキソ、 R^4 、 R^4O 、 $(R^4)_2N$ 、 R^4O_2C 、 R^4S 、 $R^4S(=O)$ 、 $R^4S(=O)_2$ 、 $R^4C(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)$ 、 $(R^4)_2NC(=O)O$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NR^4$ 、 $R^4OC(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=N)CN$ 、 $(R^4O)_2P(=O)O$ 、 $(R^4O)_2P(=O)NR^4$ 、 $R^4OS(=O)_2NR^4$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NR^4$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)O$ 、 $R^4S(=O)_2NHC(=O)NR^4$ 、 $R^4OS(=O)_2NHC(=O)NR^4$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2O$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)O$ 、 $(R^4)_2NS(=O)_2NHC(=O)NR^4$ 、 $R^4C(=O)NHS(=O)_2$ 、 $R^4C(=O)NH$ 、 $R^4S(=O)_2O$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2O$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2O$ 、 $R^4OC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NH$ 、 $(R^4)_2O$ 、 $(R^4)_2NC(=O)NHS(=O)_2NR^4$ 、ヘテロシクリル(これも同様に、場合により、アルキル、ハロアルキル又はオキソで置換されていてよい)、ヘテロアリール(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてよい)、アリールアミノ(これも同様に、場合により、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-モノアルキル置換アミド、N,N-ジアルキル置換アミド又はオキソで置換されていてよい)から独立して選択される4個以下の基で置換されており；そして

残りの値は、構造式(I)に記載されたとおりである。

【0030】

本発明の別の実施態様は、緑内障を有する対象を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式(I)の化合物を投与する工程を含む方法であり

10

20

30

40

50

、ここで、

A^1 は、(a) 結合、又は(b) (C_1) アルキレン、 CH_2CH_2O (ここで、酸素は、 Cy^1 に結合している)、若しくは $CH_2C(=O)$ (ここで、カルボニル炭素は、 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、単環式シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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、($C_1 - C_6$) 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 、($C_1 - C_3$) 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、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) 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($C_2 - C_6$) アルコキシ及び($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

A^2 は、(a) 結合、O、S 若しくは NR^4 ；又は(b) ($C_1 - C_3$) アルキレン若しくは($C_1 - C_2$) アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル若しくはトリフルオロメチルから独立して選択される1~4個の基で置換されており；

Cy^1 は、アリール、ヘテロアリール、単環式シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、各々は、場合により、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($C_1 - C_6$)

$C_3 - C_6$) 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、($C_1 - C_6$) 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 、($C_1 - C_3$) 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、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$) 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、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、ジ ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ ($C_2 - C_6$) アルコキシ及び ($C_1 - C_6$) アルキルカルボニルから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；
 A^2 は、(a) 結合、O、S 若しくは NR^4 ; 又は (b) ($C_1 - C_3$) アルキレン若しくは ($C_1 - C_2$) アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル若しくはオキソから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；
 残りの値は、構造式 (I) に記載されたとおりである。

【0031】

本発明の別の実施態様は、対象の骨粗鬆症を処置する方法であって、そのような処置を必要とする対象に、有効量の構造式 (I) の化合物を投与する工程を含む方法であり、ここで、

A^2 は、(a) 結合、O 若しくは S ; 又は (b) ($C_1 - C_3$) アルキレン若しくは ($C_1 - C_2$) アルキレンオキシであり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、トリフルオロメチル若しくはオキソから独立して選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；そして

残りの値は、構造式 (I) に記載されたとおりである。

【発明を実施するための形態】

【0032】

第 4 実施態様は、式 (I) 又は式 (Ia ~ g) のいずれか一つの化合物であり、ここで R^1 は、存在しないか、又はメチル若しくはエチルであり；
 A^1 は、結合又は CH_2 であるか、或いは R^1 が、存在する場合、 A^1 は CH であり；
 Cy^1 は、場合により、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

10

20

30

40

50

、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、メチルスルホニル及びメチルスルホニルアミノから独立して選択される1~4個の基で置換されている、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、チアゾリル又はピリミジニルであり；

A^2 は、結合、O、 OCH_2CO 又は $C=O$ であり；

Cy^2 は、(a)水素、又は(b)場合により、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-ヒドロキシエチル及び1-アミノエチルから独立して選択される1~4個の基で置換されている、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-ジヒドロピリジルであり；

n は、0であり；

E は、結合又は CH_2 であり；

R^2 は、イソプロピル、チエニル、フェニル又はピリジルであり、各々、場合により、ハロ、メチル、メチルチオ又は(4-モルホリノ)メチルで置換されており；

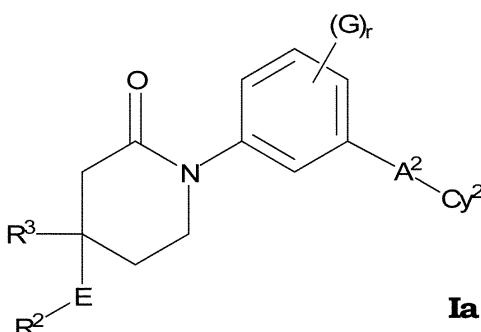
R^3 は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ビニル、アリル又はエトキシエチルであり、各々、場合により、 $HO-$ 、 $MeO-$ 、 H_2N- 、 $MeC(=O)NH-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、 $H_2NC(=O)-$ 、 $MeNHC(=O)-$ 、 HO_2C- 、 $(HO)_2P(=O)O-$ 、 $H_2NS(=O)_2O-$ 、 $H_2NS(=O)_2NH-$ 、 $MeNHC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=O)O-$ 、オキソ、シアノ、 HO_2C- 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、4-モルホリノ、 $HOCH_2C(=O)NH-$ 、 $H_2NCH_2C(=O)NH-$ 、 $EtNHC(=O)NH$ 、 $MeOC(=O)NH-$ 、 $MeNHC(=NC)NH-$ 、 $Me-$ 、 $MeS-$ 、 $MeSO_2-$ 、 $MeSO_2N(Me)-$ 、 $MeS(=O)_2NH-$ 、イミダゾリルアミノ-、イミダゾリル、テトラゾリル、 $H_2NCONH-$ 、 H_2NCO_2- 、 $HOCH_2CH_2O-$ 、 $MeNH-$ 、 Me_2N- 及び $MeCONMe$ から独立して選択される2個以下の基で置換されている。

【0033】

別の実施態様は、式(Ia)：

【0034】

【化3】



[式中、

A^2 、 Cy^2 、 E 、 R^2 及び R^3 は、上記式(I)と同義であり；

r は、0、1、2、3又は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-C_6)アルキル、ヒドロキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_6

10

20

30

40

50

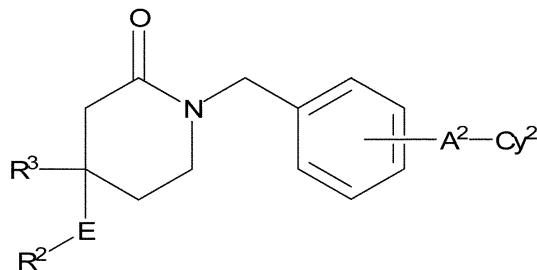
) シクロアルキル、ヒドロキシ (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₂ - C₆) アルケニル、ハロ (C₂ - C₆) アルケニル、ヒドロキシ (C₂ - C₆) アルケニル、(C₂ - C₆) アルキニル、(C₃ - C₆) シクロアルキル (C₂ - C₁) アルキニル、ハロ (C₁ - C₆) アルキル、ハロ (C₃ - C₆) シクロアルキル、ハロ (C₄ - C₇) シクロアルキルアルキル、(C₁ - C₆) アルコキシ、(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、ハロ (C₁ - C₆) アルコキシ、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、(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、(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) アルコキシ又は (C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される] で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0035】

別の実施態様は、式 (Ib) :

【0036】

【化4】



Ib

[式中、A²、C_y²、E、R² 及び R³ は、上記式 (I) と同義である] で示される化

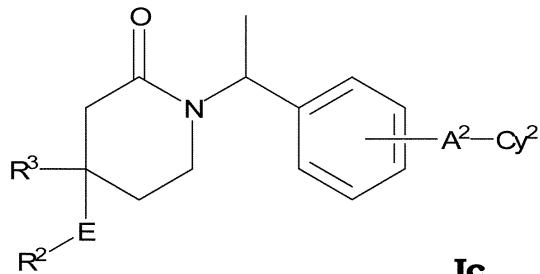
合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0037】

別の実施態様は、式(Ic)：

【0038】

【化5】



[式中、A²、Cy²、E、R²及びR³は、上記式(I)と同義である]で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

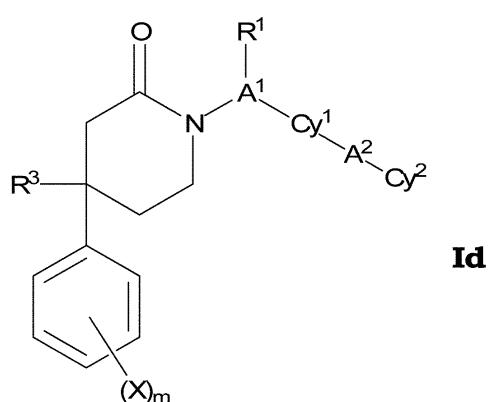
【0039】

別の実施態様は、式(Id)：

【0040】

【化6】

20



[式中、

A¹、R¹、Cy¹、A²、Cy²及びR³は、上記式(I)と同義であり；

mは、0、1、2、3又は4であり；そして

置換基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

40

50

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、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、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、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₂ - C₆)アルコキシ及び(C₁ - C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

〔 0 0 4 1 〕

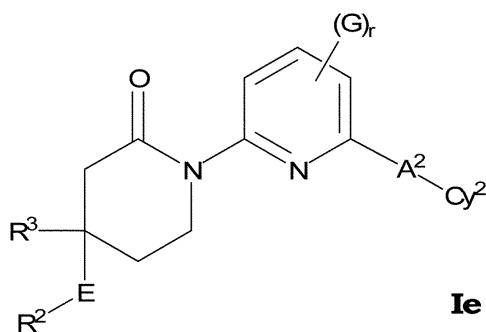
特定の実施態様において、 $A^2 - Cy^2$ は、 $-A^1$ に結合している炭素原子に対して、メタ又はパラである。

〔 0 0 4 2 〕

別の実施態様は、式（I e）：

【 0 0 4 3 】

【化 7 】



[式中、

A^2 、 Cy^2 、 E 、 R^2 及び R^3 は、上記式 (I) と同義であり；

r は、 0、 1、 2、 3 又は 4 であり；そして

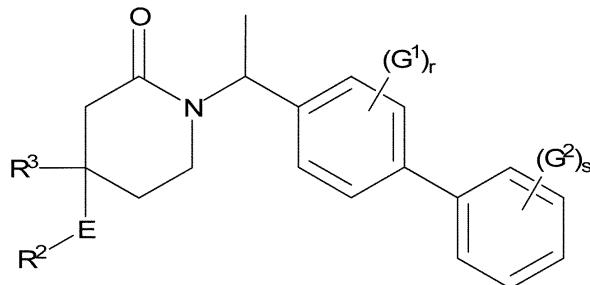
- C₆) アルコキシ、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルコキシ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルコキシ、(C₁ - C₆) アルキルチオ、(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、ハロ(C₁ - C₆) アルキルチオ、ハロ(C₃ - C₆) シクロアルキルチオ、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルキルアルキルチオ、(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、(C₃ - C₆) シクロアルカンスルフィニル、(C₄ - C₇) シクロアルキルアルカンスルフィニル、ハロ(C₁ - C₆) アルカンスルフィニル、ハロ(C₄ - C₇) シクロアルカンスルフィニル、(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、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、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) アルコキシ及び(C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0044】

別の実施態様は、式(I^f)：

【0045】

【化8】



If

[式中、

E、R²及びR³は、上記式(I)と同義であり；

r及びsは、独立して0、1、2、3又は4であり；そして

G¹及び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) アルケニル、ハロ(C₂ - C₆) アルケニル、ヒド

10

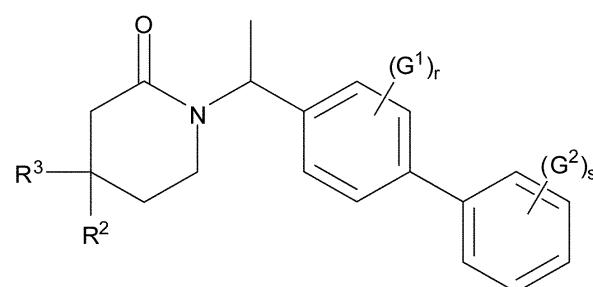
20

30

40

50

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、ハロ (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、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、(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) アルコキシ及び (C₁ - C₆) アルキルカルボニルから独立して選択される] で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。
 【0046】
 さらに別の実施態様は、構造式 (If*) :
 【0047】
 【化9】



If*

[式中、

r 及び s は、独立して 0、1、2、3 又は 4 であり；そして

G¹ 及び 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

10

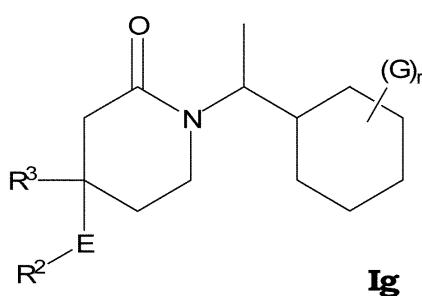
20

30

40

50

、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、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)アルキル、ジ(C₁ - 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)アルコキシ及び(C₁ - C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。
 【0048】
 別の実施態様は、式(Ig)：
 【0049】
 【化10】



[式中、

E、R²及びR³は、上記式(I)と同義であり；

r は、0、1、2、3 又は 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、ジ(C₁ - C₆)アルキルアミノ(C₂ - C₆)アルコキシ及び(C₁ - C₆)アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される化合物、或いは

その薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0050】

別の実施態様は、式(Ih)：

【0051】

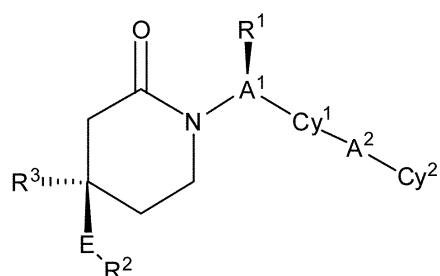
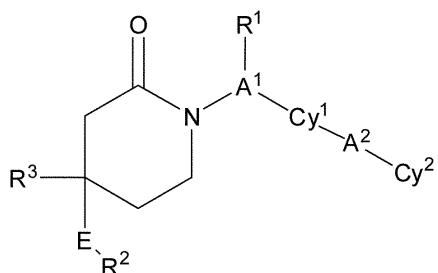
10

20

30

40

【化11】



10

[式中、 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 、 R^2 、 E 及び R^3 は、上記の式(I)について記載された第1、第2、第3又は第4実施態様と同義であり、そして少なくとも一方、好ましくは両方の立体中心が、描かれた配置に存在する]で示される化合物である。

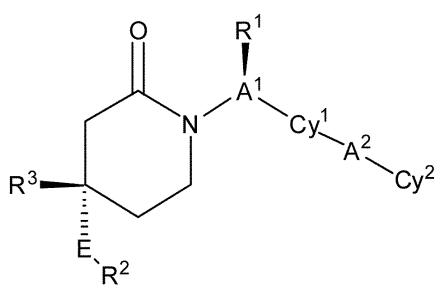
20

【0052】

別の実施態様は、式(Ii)：

【0053】

【化12】



30

[式中、 Cy^1 、 A^1 、 R^1 、 A^2 、 Cy^2 、 R^2 、 E 及び R^3 は、上記の式(I)について記載された第1、第2、第3又は第4実施態様と同義であり、そして少なくとも一方、好ましくは両方の立体中心が、描かれた配置に存在する]で示される化合物である。

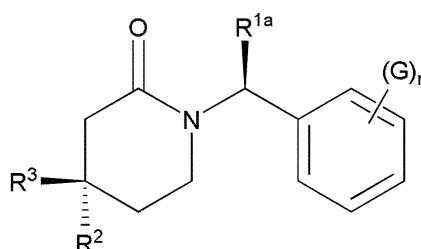
【0054】

別の実施態様は、式(Ij)：

40

【0055】

【化13】



Ij

50

[式中、

R^2 及び R^3 は、上記の式 (I) について記載された第1又は第2実施態様と同義であり；

R^1^a は、メチル又はエチルであり、

r は、0、1、2、3又は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、($C_1 - C_6$)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($C_4 - C_7$)シクロアルキルチオアルキルチオ、($C_1 - C_6$)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、($C_1 - C_6$)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、ヘテロシクロスルホニル、($C_1 - C_6$)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、ヘテロアリール、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、ジ($C_1 - C_6$)アルキルアミノ($C_2 - C_6$)アルコキシ及び($C_1 - C_6$)アルキルカルボニルから独立して選択される]で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0056】

代替的には、式 (Ij) において、

R^2 及び R^3 は、上記の式 (I) について記載された第1又は第2実施態様と同義であり；

R^1^a は、メチル又はエチルであり、

r は、0、1、2、3又は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、($C_1 - C_6$)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 (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、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) アルキル及びジ (C₃ - C₆) シクロアルキルアミノカルボニル (C₁ - C₆) アルキルから独立して選択される；或いは

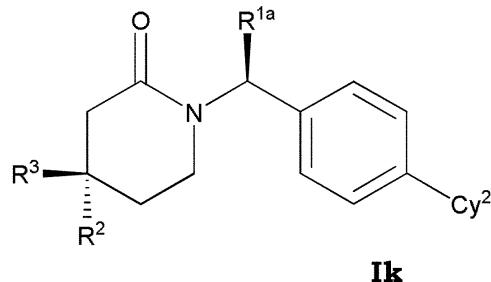
その薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0057】

別の実施態様は、式(Ik)：

【0058】

【化14】



10

【式中、

Cy²、R²及びR³は、上記の式(I)について記載された第1又は第2実施態様と同義であり、そして

R^{1a}は、メチル又はエチルである]で示される化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0059】

別の実施態様は、R^{1a}が、メチル又はエチルであり、R²が、場合により、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル及びシアノから選択される2個以下の基で置換されているフェニルであり、R³が、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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり、そしてCy²が、式(I f)のG²について記載されたもの及びオキソから独立して選択される3個以下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、式(Ia)の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

20

【0060】

別の実施態様は、R^{1a}が、メチル又はエチルであり、R²が、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル及びシアノから選択される2個以下の基で場合により置換されているフェニルであり、R³が、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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり、そしてCy²が、場合により、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及び(C₁-C₄)アルキルカルボニルアミノから独立して選択される3個以下の基で置換されている、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾリル、3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾリル、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-チアジアゾリル、1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル、2,3-ジヒドロ-3-オキソピリジニル、1,2-ジヒドロ-2-オキソピリミジニル、3,4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル又は1,2-ジヒドロ-2-オキソピラジニルである、式(Ia)の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

30

【0061】

別の実施態様は、R^{1a}が、メチル又はエチルであり、R²が、場合により、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル及びシアノから選択される2個以下の基で置換されているフェニルであり、R³が、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり、そしてCy²が、場合により、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-

40

50

C_4)シクロアルキル、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル及びハロゲンから独立して選択される2個以下の基で置換されている、1,2-ジヒドロ-2-オキソピリジル、2,3-ジヒドロ-3-オキソピリダジニル、1,2-ジヒドロ-2-オキソピリミジニル、3,4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル又は1,2-ジヒドロ-2-オキソピラジニルである、式(Ik)の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0062】

別の実施態様は、 R^{1a} が、メチル又はエチルであり、 R^2 が、場合により、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル及びシアノから選択される2個以下の基で置換されているフェニルであり、 R^3 が、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり、そして Cy^2 が、場合により、($C_1 - C_4$)アルキル、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル、ハロゲン、シアノ、 $CONH_2$ 、($C_1 - C_4$)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及び($C_3 - C_5$)シクロアルキルアミノカルボニルから独立して選択される2個以下の基で置換されているヘテロアリールである、式(Ik)の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。別の実施態様において、 Cy^2 は、場合により、($C_1 - C_4$)アルキル、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル、ハロゲン、シアノ、 $CONHMe$ 及び $CONMe_2$ から選択される1つの基で置換されているヘテロアリールであるか；或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。代替的な実施態様において、 $CONH_2$ は、 Cy^2 がピリジン又はチアゾールである場合、許容される置換基から除外される。さらに別の実施態様において、 Cy^2 は、場合により、($C_1 - C_4$)アルキル、ハロ($C_1 - C_4$)アルキル、ハロゲン、シアノから選択される1つの基で置換されているヘテロアリールであるか；或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

【0063】

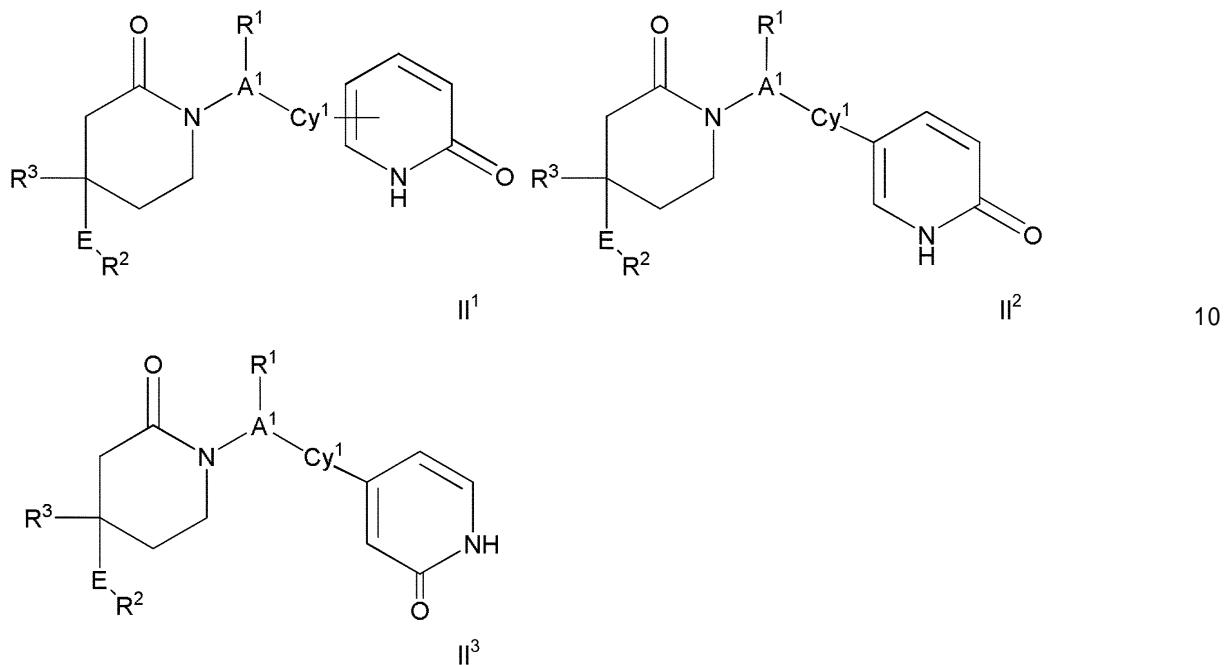
別の実施態様は、 R^{1a} が、メチル又はエチルであり、 R^2 が、フェニル又はフルオロフェニルであり、 R^3 が、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり、そして Cy^2 が、場合により、メチル、フッ素、塩素、シアノ、 $CONH_2$ 、 $CONHMe$ 、 $CONMe_2$ 、 $CONHt-Bu$ 又は $CONHc-Pr$ で置換されている、ピリジン、ピリジンN-オキシド、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、チアゾール、ピラゾール又はチアジアゾールである式(Ik)の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。代替的な実施態様において、 $CONH_2$ は、 Cy^2 がピリジン又はチアゾールである場合、許容される置換基から除外される。

【0064】

本発明の別の実施態様は、式(I1^{1~3})：

【0065】

【化 1 5 】



で示されるいずれか一つの化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体又はジアステレオマーである。

〔 0 0 6 6 〕

式(I 1^{1 ~ 3})において、式(I 1^{1 ~ 3})のオキソジヒドロピリジル環は、場合により、C y²について上記の4個以下の置換基で置換されている(水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している環窒素原子における置換が含まれ、すなわち、「置換されうる環窒素原子」である)。C y²に適した置換基及びR¹、R²、R³、A¹、C y¹及びEに適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同義である。或いは、式(I 1^{1 ~ 3})のC y¹及びオキソジヒドロピリジル環に適した置換基は、式(I f)のG¹及びG²についてそれぞれ記載されたとおりであり、そしてR¹、R²、R³、A¹、C y¹及びEの値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同義である。或いは、C y¹に適した置換基には、(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、シアノ及びニトロが含まれ；式(I 1^{1 ~ 3})のオキソジヒドロピリジル環の置換されうる環窒素原子に適した置換基には、(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)アルキル及び(C₁ - C₄)ハロアルキルが含まれ；式(I 1^{1 ~ 3})のオキソジヒドロピリジル環の環炭素原子に適した置換基には、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及び(C₁ - C₄)アルキルアミノカルボニルアミノが含まれ；そしてR¹、R²、R³、A¹、C y¹及びEに適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同義である。

〔 0 0 6 7 〕

前の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルである。

〔 0 0 6 8 〕

式 (I 1 ¹ ~ ³) の直後の段落に記載された各々の実施態様に関して、R ¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして R ³ は、M e S O , N H C H , C H , C H ₂ , H ₂ 50

$\text{NC} (= \text{O}) \text{CH}_2 \text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2 \text{NC} (= \text{O}) \text{CMe}_2 \text{CH}_2$ 、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 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0069】

式($\text{I} 1^1 \sim 3$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり；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 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0070】

式($\text{I} 1^1 \sim 3$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、場合により、ハロ、シアノ、 CONH_2 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$)アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$)ハロアルキル及び $\text{SO}_2 \text{Me}$ から選択される1、2又は3つの置換基で置換されているフェニルであり；そして R^3 は、 $\text{MeSO}_2 \text{NHCH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2 \text{NC} (= \text{O}) \text{CH}_2 \text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2 \text{NC} (= \text{O}) \text{CMe}_2 \text{CH}_2$ 、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 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0071】

式($\text{I} 1^1 \sim 3$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、場合により、ハロ、シアノ、 CONH_2 、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$)アルキル、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$)ハロアルキル及び $\text{SO}_2 \text{Me}$ から選択される1、2又は3つの置換基で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 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0072】

式($\text{I} 1^1 \sim 3$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして R^3 は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0073】

式($\text{I} 1^1 \sim 3$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、フェニル又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 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0074】

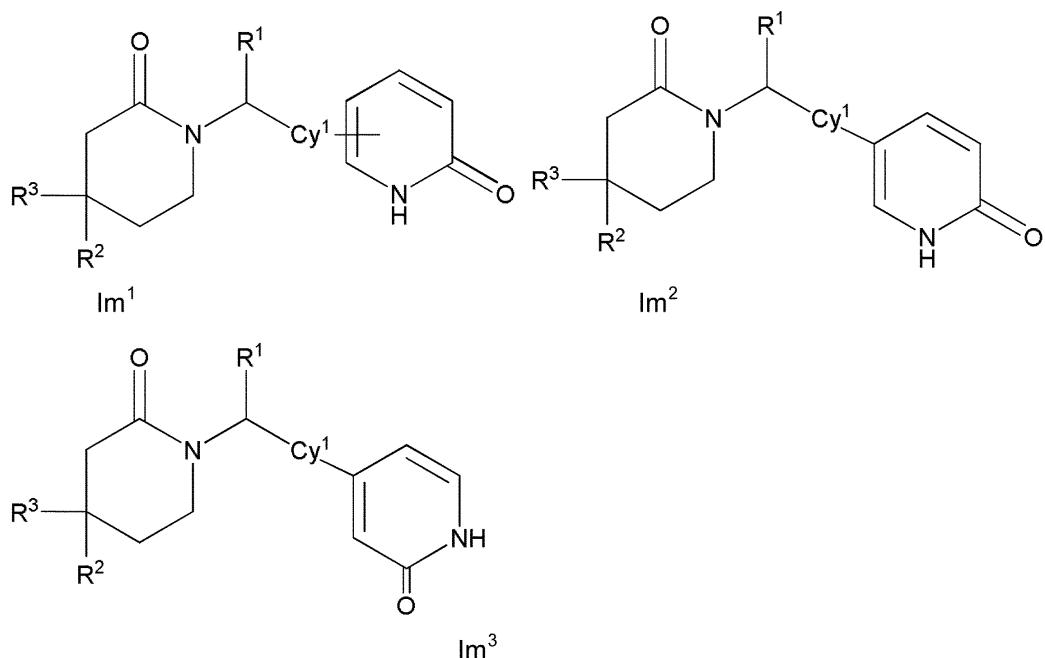
式($\text{I} 1^1 \sim 3$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、フェニル又はフルオロフェニルであり； R^3 は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり、式($\text{I} 1^1 \sim 3$)のオキソジヒドロピリジル環の置換されうる環窒素原子の置換基は、($\text{C}_1 \sim \text{C}_4$)アルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_4$)シクロアルキル、($\text{C}_3 \sim \text{C}_4$)シクロアルキル($\text{C}_1 \sim \text{C}_2$)アルキル又は($\text{C}_1 \sim \text{C}_2$)ハロアルキルであり；式($\text{I} 1^1 \sim 3$)のオキソジヒドロピリジル環の1又は2個の環炭素原子は、場合により、メチル又はエチルで置換されている。

【0075】

本発明の別の実施態様は、式($\text{I} m^1 \sim 3$)：

【0076】

【化16】



10

20

で示されるいずれか一つの化合物又はその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体若しくはジアステレオマーである。

【0077】

式(Im¹ ~ ³)において、オキソジヒドロピリジル環は、場合により、Cy²について上記の4個以下の置換基で置換されている(水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している窒素原子における置換が含まれ、すなわち、「置換されうる環窒素原子」である)。Cy²に適した置換基ならびにR¹、R²、R³及びCy¹に適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同義である。或いは、式(Im¹ ~ ³)のCy¹及びオキソジヒドロピリジル環に適した置換基は、式(If)のG¹及びG²についてそれぞれ記載されたとおりであり、そしてR¹、R²、R³及びCy¹の値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同義である。或いは、Cy¹に適した置換基には、(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、シアノ及びニトロが含まれ；式(Im¹ ~ ³)のオキソジヒドロピリジル環の置換されうる環窒素原子に適した置換基には、(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)アルキル及び(C₁ - C₄)ハロアルキルが含まれ；式(Im¹ ~ ³)のオキソジヒドロピリジル環の環炭素原子に適した置換基には、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及び(C₁ - C₄)アルキルアミノカルボニルアミノが含まれ；そしてR¹、R²、R³及びCy¹に適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同義である。

30

40

【0078】

前の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルである。

【0079】

式(Im¹ ~ ³)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり、そしてR³は、MeSO₂NHCH₂CH₂CH₂、H₂NC(=O)CH₂CH₂、H₂NC(=O)CMe₂CH₂、3-ヒドロキシプロピル

50

、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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0080】

式($Im^{1 \sim 3}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0081】

式($Im^{1 \sim 3}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、場合により、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)ハロアルキル及び SO_2Me から選択される1、2又は3つの置換基で置換されているフェニルであり；そして 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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0082】

式($Im^{1 \sim 3}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、場合により、ハロ、シアノ、 $CONH_2$ 、($C_1 - C_4$)アルキル、($C_1 - C_4$)ハロアルキル及び SO_2Me から選択される1、2又は3つの置換基で置換されているフェニルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0083】

式($Im^{1 \sim 3}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0084】

式($Im^{1 \sim 3}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、フェニル又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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0085】

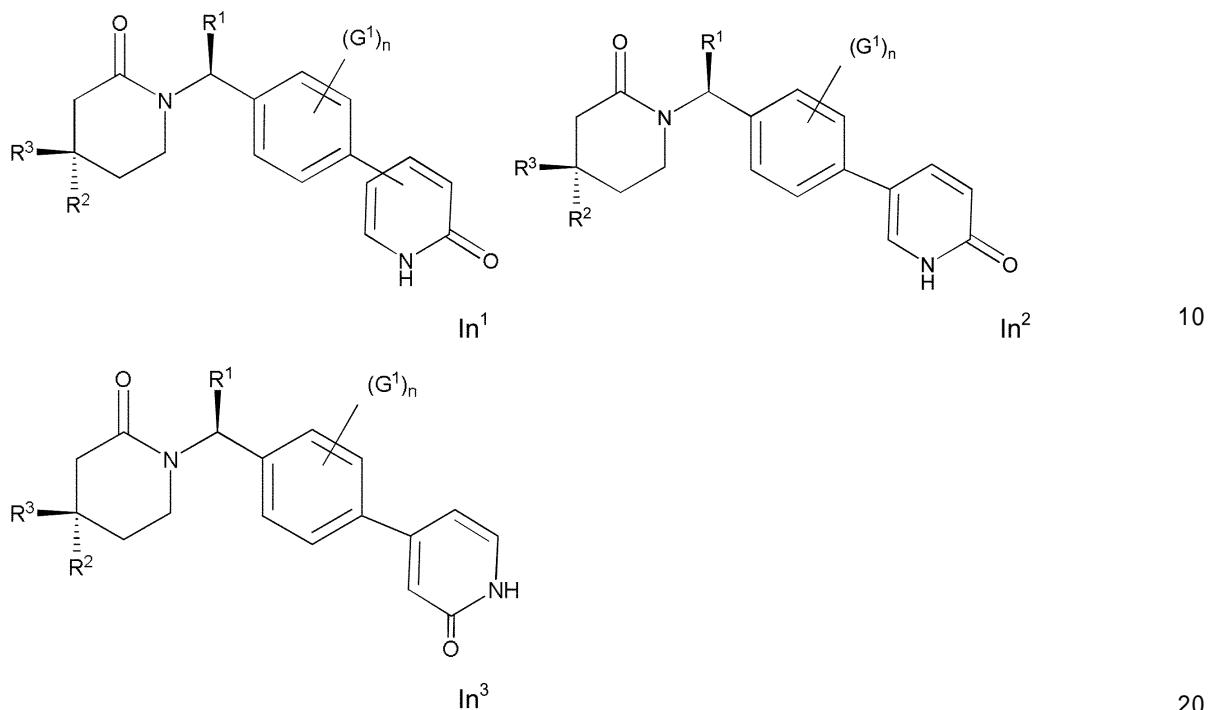
式($Im^{1 \sim 3}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、フェニル又はフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式($Im^{1 \sim 3}$)のオキソジヒドロピリジル環の置換されうる環窒素原子の置換基は、($C_1 - C_4$)アルキル、($C_3 - C_4$)シクロアルキル、($C_3 - C_4$)シクロアルキル($C_1 - C_2$)アルキル又は($C_1 - C_2$)ハロアルキルであり、式($Im^{1 \sim 3}$)のオキソジヒドロピリジル環の1又は2個の環炭素原子は、場合により、メチル又はエチルで置換されている。

【0086】

本発明の別の実施態様は、式($In^{1 \sim 3}$)：

【0087】

【化17】



で示されるいづれか一つの化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0088】

式($In^{1 \sim 3}$)において、式($In^{1 \sim 3}$)のオキソジヒドロピリジル環は、場合により、 Cy^2 についての上記の4個以下の置換基で置換されており(水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している窒素原子における置換が包含され、すなわち、「置換されうる環窒素原子」である) ; G^1 に適した値は、式(If)の G^1 について記載されたとおりであり ; n は、0、1、2又は3であり ; そして Cy^2 に適した置換基及び R^1 、 R^2 及び R^3 に適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいづれか一つと同様である。或いは、 n は、0、1、2又は3であり ; G^1 に適した値及び式($In^{1 \sim 3}$)のオキソジヒドロピリジル環の置換基は、式(If)の G^1 及び G^2 についてそれぞれ記載されたとおりであり ; R^1 、 R^2 及び R^3 の値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいづれか一つと同様である。或いは、 n は、0、1、2又は3であり ; G^1 に適した値には、(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、シアノ及びニトロが含まれ ; 式($In^{1 \sim 3}$)のオキソジヒドロピリジル環の置換されうる環窒素原子に適した置換基には、 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)アルキル及び C_1 - C_4 ハロアルキルが含まれ ; そして、 R^1 、 R^2 及び R^3 に適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいづれか一つと同様である。

【0089】

前の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルである。

【0090】

式($In^{1 \sim 3}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり ; そして 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 - メチルプロピル又は2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0091】

式($In^{1 \sim 3}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルである。

30

40

50

くはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0092】

式(Ⅰn¹~³)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、場合により、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル及びSO₂Meから選択される1、2又は3つの置換基で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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。10

【0093】

式(Ⅰn¹~³)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、場合により、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄)アルキル、(C₁-C₄)ハロアルキル及びSO₂Meから選択される1、2又は3つの置換基で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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0094】

式(Ⅰn¹~³)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；そしてR³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。20

【0095】

式(Ⅰn¹~³)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そしてR³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0096】

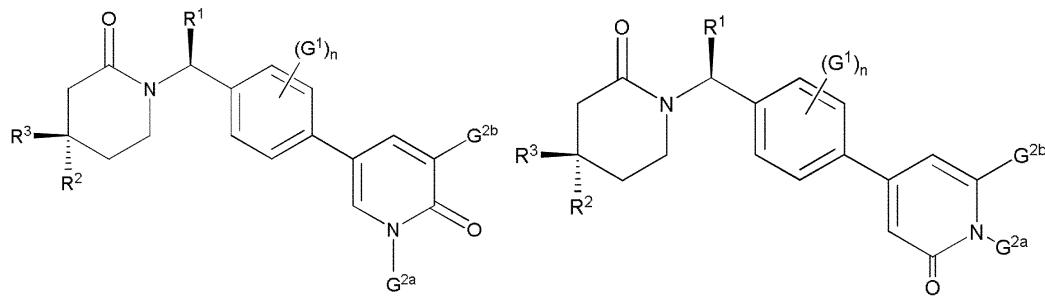
式(Ⅰn¹~³)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、フェニル又はフルオロフェニルであり；R³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式(Ⅰn¹~³)のオキソジヒドロピリジル環の置換されうる環窒素原子の置換基は、(C₁-C₄)アルキル、(C₃-C₄)シクロアルキル、(C₃-C₄)シクロアルキル(C₁-C₂)アルキル又は(C₁-C₂)ハロアルキルであり；そして式(Ⅰn¹~³)のオキソジヒドロピリジル環の1~2個の環炭素原子は、場合により、メチル又はエチルで置換されている。30

【0097】

本発明の別の実施態様は、式(Ⅰo¹~²)：

【0098】

【化18】



I o¹

I o²

のいずれか一つにより表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0099】

式(Ⅰo¹ ~ ²)において、G¹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、シアノ又はニトロであり；nは、0、1又は2であり；G²^aは、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₄)シクロアルキル又は(C₁ - C₄)ハロアルキルであり；G²^bは、水素、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又は(C₁ - C₄)アルキルカルボニルアミノであり；そしてR¹、R²及びR³に適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同様である。
10

【0100】

前の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルである。

【0101】

式(Ⅰo¹ ~ ²)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。
20

【0102】

式(Ⅰo¹ ~ ²)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0103】

式(Ⅰo¹ ~ ²)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、場合により、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル及びSO₂Meから選択される1、2又は3つの置換基で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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。
30

【0104】

式(Ⅰo¹ ~ ²)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、場合により、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄)アルキル、(C₁ - C₄)ハロアルキル及びSO₂Meから選択される1、2又は3つの置換基で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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。
40

【0105】

式(Ⅰo¹ ~ ²)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；そしてR³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0106】

式(Ⅰo¹ ~ ²)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そしてR³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである
50

。

【0107】

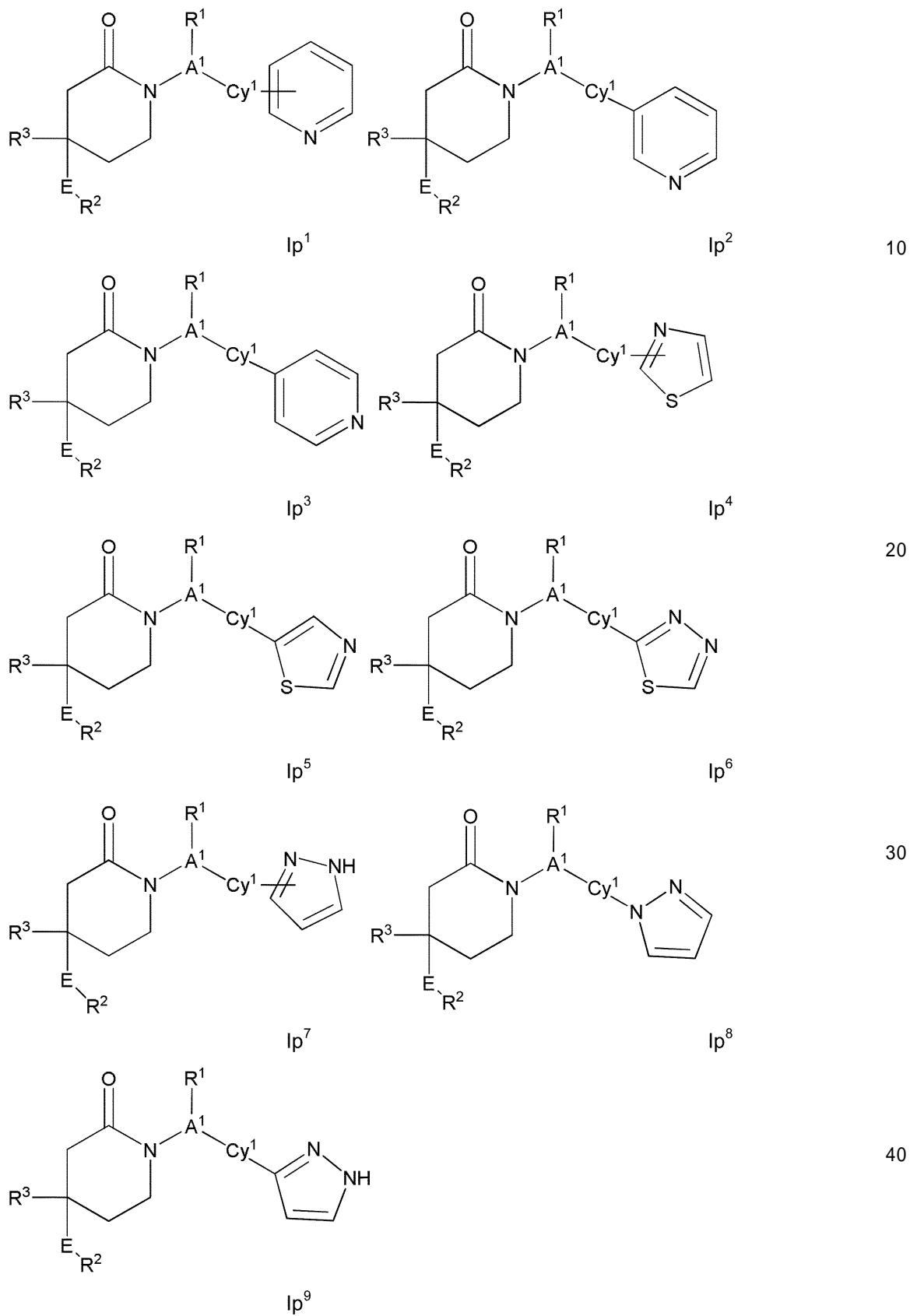
式 (I o¹ ~ ²) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、フェニル又はフルオロフェニルであり；R³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；置換基G^{2a} は、(C₁ - C₄)アルキル、(C₃ - C₄)シクロアルキル、(C₃ - C₄)シクロアルキル(C₁ - C₂)アルキル及び(C₁ - C₂)ハロアルキルから選択され；そしてG^{2b} は、場合により、水素、メチル又はエチルから選択される。

【0108】

本発明の別の実施態様は、式 (I p¹ ~ ⁶) :

【0109】

【化 1 9】



のいずれか一つの化合物又はその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体若しくはジアステロマーである。

【 0 1 1 0 】

式 (I p^{1 ~ 9}) において、式 (I p^{1 ~ 9}) のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環は、場合により、C y² について上記の 4 個以下の置換基で置換されている（水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している環窒素原子における置換が包含され、すなわち、「置換されうる環窒素原子」である）。或いは、- C H O、N H₂ - S O₂ N H₂、- C O O H 及び - C O N H₂ は、式 (I p^{1 ~ 9}) の上記に記載された特定の実施態様の全てにおいて、C y² に対応する位置のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環に許容される置換基から除外される。C y² に適した置換基及び R¹、R²、R³、A¹、C y¹ 及び E に適した値は、第 1、第 2、第 3 又は第 4 実施態様のいずれか一つと同様である。或いは、式 (I p^{1 ~ 9}) の C y¹ ならびにピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環に適した置換基は、式 (I f) の G¹ 及び G² についてそれぞれ記載されたとおりであり、R¹、R²、R³、A¹、C y¹ 及び E の値は、第 1、第 2、第 3 又は第 4 実施態様のいずれか一つと同様である。或いは、C y¹ に適した置換基には、(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、シアノ及びニトロが含まれ；式 (I p^{1 ~ 9}) のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環の環炭素原子に適した置換基には、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、C O N H₂、(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} アミノカルボニル及び (C₁ - C₄) アルキルカルボニルアミノが含まれ；式 (I p^{1 ~ 3}) のピリジン環の環窒素は、場合により、オキソで置換されており；そして R¹、R²、R³、A¹、C y¹ 及び E に適した値は、第 1、第 2、第 3 又は第 4 実施態様のいずれか一つと同様である。
10

【0111】

前の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルである。

【0112】

式 (I p^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして R³ は、M e S O₂ N H C H₂ C H₂ C H₂、H₂ N C (= O) C H₂ C H₂、H₂ N C (= O) C M e₂ C H₂、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。
30

【0113】

式 (I p^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして R³ は、H₂ N C (= O) C M e₂ C H₂、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0114】

式 (I p^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、場合により、ハロ、シアノ、C O N H₂、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル及び S O₂ M e から選択される 1、2 又は 3 つの置換基で置換されているフェニルであり；そして R³ は、M e S O₂ N H C H₂ C H₂ C H₂、H₂ N C (= O) C H₂ C H₂、H₂ N C (= O) C M e₂ C H₂、3 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。
40

【0115】

式 (I p^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、場合により、ハロ、シアノ、C O N H₂、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル及び S O₂ M e から選択される 1、2 又
50

は 3 つの置換基で置換されているフェニルであり；そして R^3 は、 $H_2NC(=O)CM$
 e_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
 又は 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0116】

式 (Ip^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0117】

式 (Ip^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、フェニル又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-メチルプロピル又は 2-シアノ-2-メチルプロピルである。
 10

【0118】

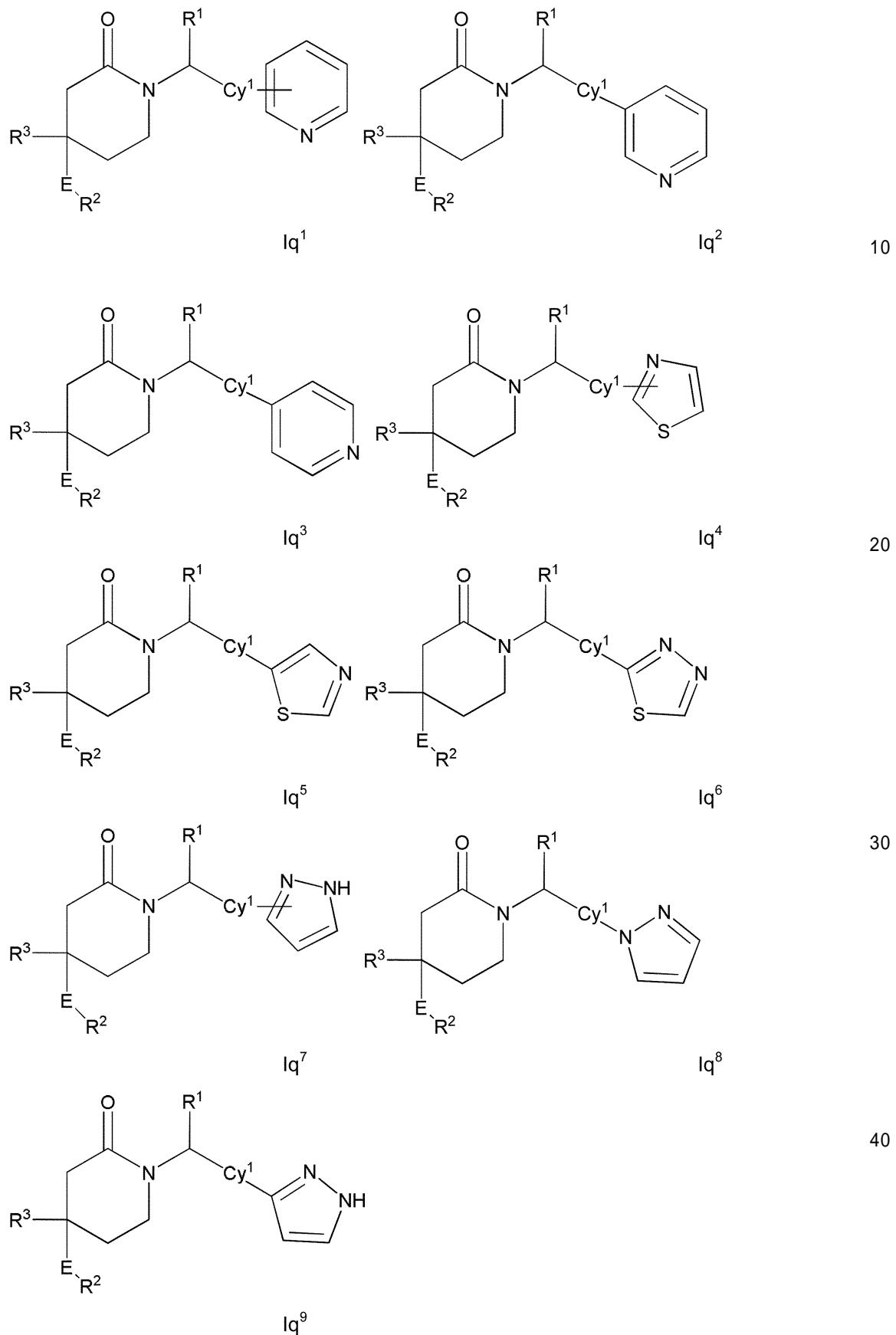
式 (Ip^{1 ~ 6}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、フェニル又はフルオロフェニルであり； R^3 は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は 2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式 (Ip^{1 ~ 9}) のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環の 1 又は 2 個の環炭素原子は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、メトキシ、エトキシ、メチル、エチル又は CF₃ で置換されており；式 (Ip^{1 ~ 3}) のピリジン環の環窒素は、場合により、オキソで置換されている。
 20

【0119】

本発明の別の実施態様は、式 (Iq^{1 ~ 9}) :

【0120】

【化 2 0】



で示されるいずれか一つの化合物又はその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体若しくはジアステレオマーである。

【0121】

式 (I q^{1 ~ 6}) において、式 (I q^{1 ~ 9}) のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環は、場合により、Cy² について上記の 4 個以下の置換基で置換されている（水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している環窒素原子における置換が包含され、すなわち、「置換されうる環窒素原子」である）。Cy² に適した置換基及び R¹、R²、R³、Cy¹ 及び E に適した値は、第 1、第 2、第 3 又は第 4 実施態様のいずれか一つと同様である。或いは、-CHO、NH₂-SO₂NH₂、-COOH 及び -CONH₂ は、式 (I q^{1 ~ 9}) の上記に記載された特定の実施態様の全てにおいて、Cy² に対応する位置のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環に許容される置換基から除外される。或いは、式 (I q^{1 ~ 9}) の Cy¹ ならびにピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環に適した置換基は、式 (I f) の G¹ 及び G² についてそれぞれ記載されたとおりであり、そして R¹、R²、R³、Cy¹ 及び E の値は、第 1、第 2、第 3 又は第 4 実施態様のいずれか一つと同様である。或いは、Cy¹ に適した置換基には、(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、シアノ及びニトロが含まれ；式 (I q^{1 ~ 9}) のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環の環炭素原子に適した置換基には、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、{(C₁-C₄) アルキル} {(C₃-C₄) シクロアルキル} アミノカルボニル及び (C₁-C₄) アルキルカルボニルアミノが含まれ；式 (I q^{1 ~ 3}) のピリジンの環窒素は、場合により、オキソで置換されており；そして R¹、R²、R³、Cy¹ 及び E に適した値は、第 1、第 2、第 3 又は第 4 実施態様のいずれか一つと同様である。

【0122】

前の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルである。

【0123】

式 (I q^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0124】

式 (I q^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0125】

式 (I q^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、場合により、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₄) ハロアルキル及び SO₂Me から選択される 1、2 又は 3 つの置換基で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-メチルプロピル又は 2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0126】

式 (I q^{1 ~ 9}) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁-C₄) アル

10

20

30

40

50

キル、(C₁ - C₄)ハロアルキル及びSO₂Meから選択される1、2又は3つ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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0127】

式(Iq¹ ~ ⁹)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；そしてR³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0128】

式(Iq¹ ~ ⁹)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そしてR³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。
。

【0129】

式(Iq¹ ~ ⁹)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹は、好ましくはメチル又はエチルであり；R²は、フェニル又はフルオロフェニルであり；R³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルであり；式(Iq¹ ~ ⁹)のピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環の1又は2個の環炭素原子は、場合により、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、エチル又はCF₃で置換されており；式(Iq¹ ~ ³)のピリジン環の環窒素は、場合により、オキソで置換されている。

【0130】

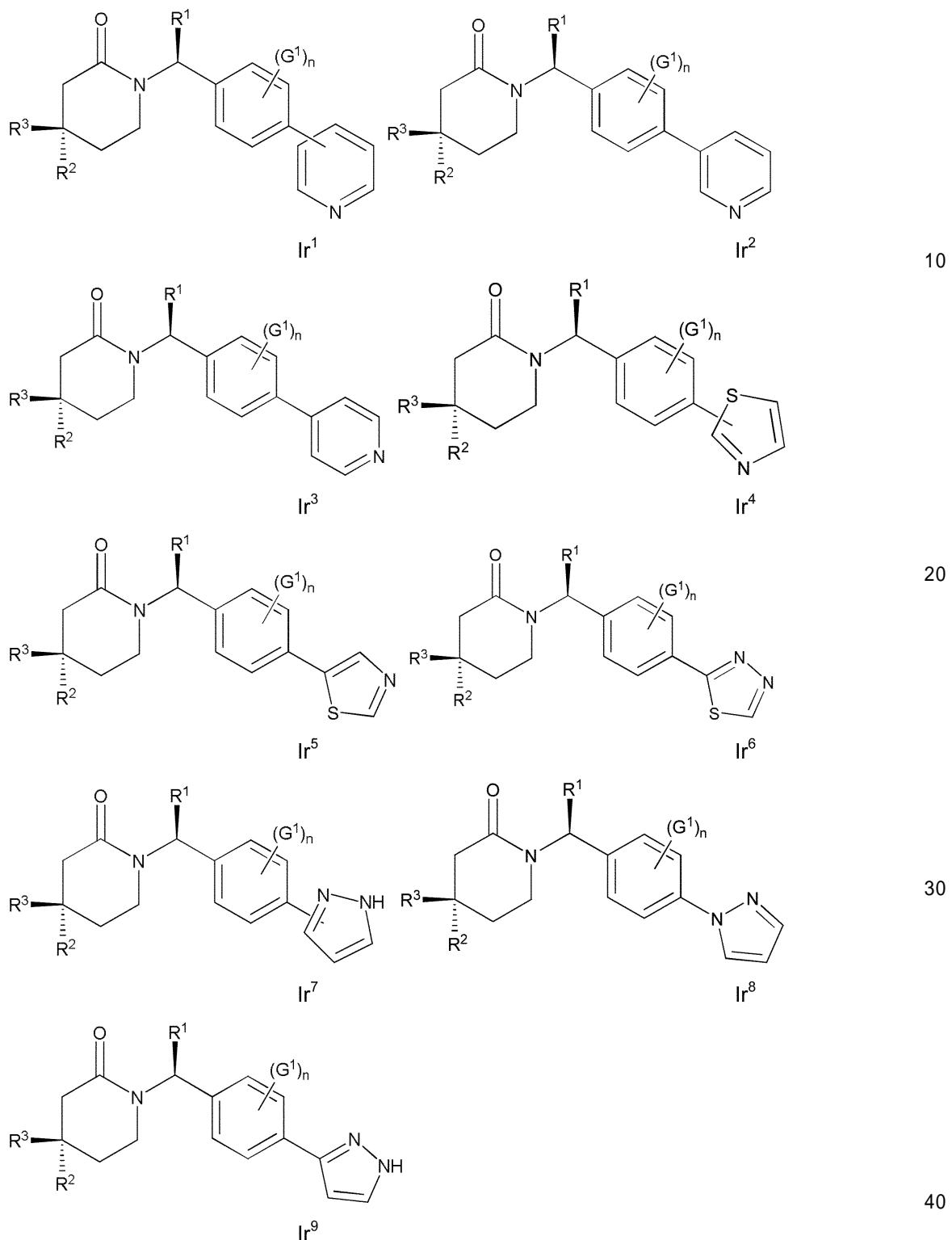
本発明の別の実施態様は、式(Ir¹ ~ ⁹)：

【0131】

10

20

【化21】



で示されるいずれか一つの化合物又はその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体若しくはジアステレオマーである。

【0132】

式(Ir¹ ~ ⁹)において、式(Ir¹ ~ ⁹)のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環は、場合により、Cycl²について上記の4個以下の置換基で置換されている(水素に結合している環炭素及び水素原子に結合している環窒素原子における置換が含まれされ、すなわち、「置換されうる環窒素原子」である)。或いは、-CHO、NH

SO_2NH_2 、 COOH 及び CONH_2 は、式($\text{Ir}^{1 \sim 9}$)の上記に記載された特定の実施態様の全てにおいて、 Cy^2 に対応する位置のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環に許容される置換基から除外される。 G^1 に適した値は、式(If)に記載されたとおりであり； n は、0、1又は2であり； Cy^2 の置換基及び R^1 、 R^2 及び R^3 に適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同様である。或いは、 n は、0、1又は2であり；式($\text{Ir}^{1 \sim 9}$)の G^1 に適した値ならびに式($\text{Ir}^{1 \sim 9}$)のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環に適した置換基は、式(If)の G^1 及び G^2 についてそれぞれ記載されたとおりであり；そして R^1 、 R^2 及び R^3 の値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同様である。或いは、 n は、0、1又は2であり、 G^1 に適した置換基には、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルコキシ、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)ハロアルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ及びニトロが含まれ；式($\text{Ir}^{1 \sim 9}$)のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環の環炭素原子に適した置換基には、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、($\text{C}_3 - \text{C}_4$)シクロアルキル、($\text{C}_3 - \text{C}_4$)シクロアルキル($\text{C}_1 - \text{C}_2$)アルキル、ハロ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルコキシ、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)ハロアルコキシ、 CONH_2 、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキルアミノカルボニル、ジ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキルアミノカルボニル、($\text{C}_3 - \text{C}_4$)シクロアルキルアルキルアミノカルボニル、{($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル} {($\text{C}_3 - \text{C}_4$)シクロアルキル} アミノカルボニル及び($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキルカルボニルアミノが含まれ；式($\text{Ir}^{1 \sim 3}$)のピリジンの環窒素は、場合により、オキソで置換されており；そして R^1 、 R^2 及び R^3 に適した値は、第1、第2、第3又は第4実施態様のいずれか一つと同様である。
10

【0133】

前の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルである。

【0134】

式($\text{Ir}^{1 \sim 9}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。
20

【0135】

式($\text{Ir}^{1 \sim 9}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0136】

式($\text{Ir}^{1 \sim 9}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、場合により、ハロ、シアノ、 CONH_2 、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)ハロアルキル及び SO_2Me から選択される1、2又は3つの置換基で置換されているフェニルであり；そして R^3 は、 $\text{MeSO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{CMe}_2\text{CH}_2$ 、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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。
40

【0137】

式($\text{Ir}^{1 \sim 9}$)の直後の段落に記載された各々の実施態様について、 R^1 は、好ましくはメチル又はエチルであり； R^2 は、場合により、ハロ、シアノ、 CONH_2 、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)アルキル、($\text{C}_1 - \text{C}_4$)ハロアルキル及び SO_2Me から選択される1、2又は3つの置換基で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
50

又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0138】

式 (I r¹ ~ ⁹) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そして R³ は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0139】

式 (I r¹ ~ ⁹) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そして R³ は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルである。

【0140】

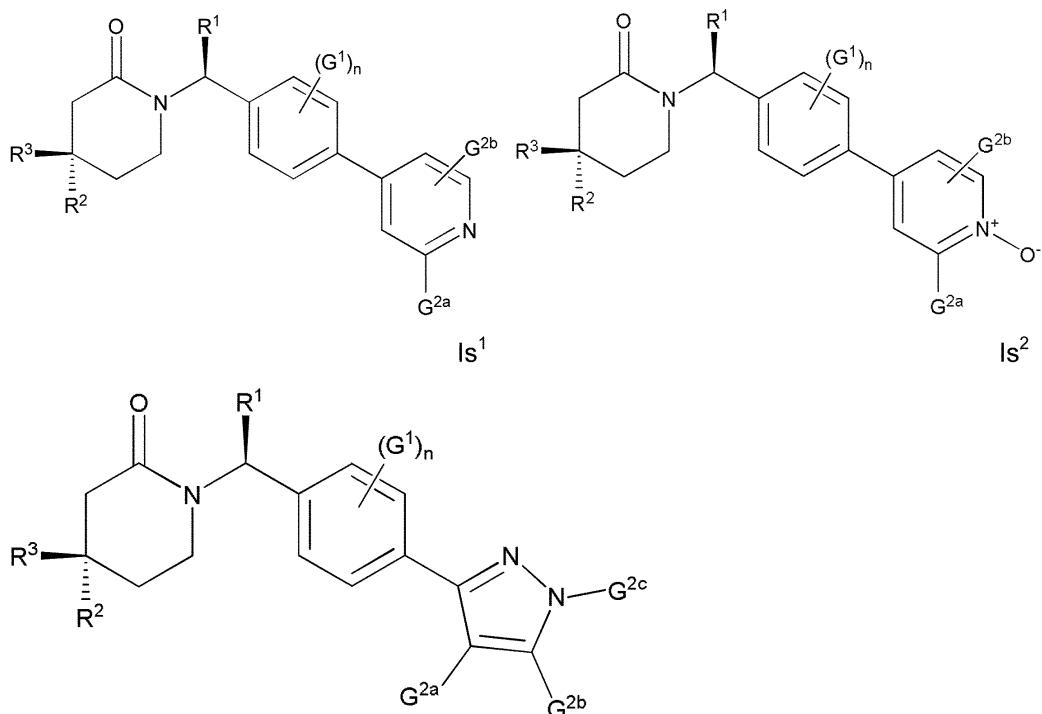
式 (I r¹ ~ ⁹) の直後の段落に記載された各々の実施態様について、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、フェニル又はフルオロフェニルであり；R³ は、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル又は 2 - シアノ - 2 - メチルプロピルであり；式 (I r¹ ~ ⁹) のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環の 1 又は 2 個の環炭素原子は、場合により、フルオロ、クロロ、シアノ、CONH₂、CONHMe、CONMe₂、CONHc-Pr、メチル、エチル又はCF₃ で置換されており；式 (I r¹ ~ ³) のピリジン環の環窒素は、オキソで場合により置換されている。

【0141】

本発明の別の実施態様は、式 (I s¹ ~ ³) :

【0142】

【化22】



のいずれか一つにより表される化合物又はその薬学的に許容しうる塩である。

【0143】

式 (I s¹ ~ ³) において、G¹ 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、シアノ及びニトロであり；n は、0、1 又は 2 であり；G^{2a} 及び G^{2b} は、水素、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) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ及びニトロであり；G^{2c} は、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ及びニトロである。

式 (I s¹ ~ ³) において、G¹ 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、シアノ及びニトロであり；n は、0、1 又は 2 であり；G^{2a} 及び G^{2b} は、水素、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) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ及びニトロであり；G^{2c} は、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル、ハロ (C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル、(C₁ - C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、シアノ及びニトロである。

10

20

30

40

50

- 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} アミノカルボニル及び(C₁ - C₄) アルキルカルボニルアミノから独立して選択され；G^{2c} は、(C₁ - C₄) アルキル、(C₃ - C₄) シクロアルキル又は(C₁ - C₄) ハロアルキルであり；そしてR¹、R² 及びR³ に適した値は、第1、第2、第3 又は第4 実施態様のいずれか一つと同様である。

【0144】

前の段落に記載された各々の実施態様に関して、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルである。

10

【0145】

式(I_s^{1 ~ 3})の直後の段落に記載された各々の実施態様に関して、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0146】

式(I_s^{1 ~ 3})の直後の段落に記載された各々の実施態様に関して、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

20

【0147】

式(I_s^{1 ~ 3})の直後の段落に記載された各々の実施態様に関して、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、場合により、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル及びSO₂Me から選択される1、2 又は3 つの置換基で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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0148】

30

式(I_s^{1 ~ 3})の直後の段落に記載された各々の実施態様に関して、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、場合により、ハロ、シアノ、CONH₂、(C₁ - C₄) アルキル、(C₁ - C₄) ハロアルキル及びSO₂Me から選択される1、2 又は3 つの置換基で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-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0149】

式(I_s^{1 ~ 3})の直後の段落に記載された各々の実施態様に関して、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；そしてR³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

40

【0150】

式(I_s^{1 ~ 3})の直後の段落に記載された各々の実施態様に関して、R¹ は、好ましくはメチル又はエチルであり；R² は、フェニル又はフルオロフェニルであり；そしてR³ は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は2-シアノ-2-メチルプロピルである。

【0151】

或いは、-CHO、NH₂、-SO₂NH₂、-COOH 及び-CONH₂ は、式(I_p^{1 ~ 9})、(I_q^{1 ~ 9})、(I_r^{1 ~ 9}) 及び(I_s^{1 ~ 3}) の上記の特定の実施態様の全てにおいて、Cy² に対応する位置のピリジン、ピラゾール、チアゾール及びチアジアゾール環に許容される置換基から除外される。

50

【0152】

本発明は、更に、11-HSD1を本発明の式(I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If^{*})、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)、(Il^{1~3})、(Im^{1~3})、(In^{1~3})、(Io^{1~2})、(Ip^{1~9})、(Iq^{1~9})、(Ir^{1~9})又は(Is^{1~3})の化合物と接触させることによって、11-HSD1を阻害する方法を提供する。

【0153】

本発明は、更に、本発明の式(I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If^{*})、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)、(Il^{1~3})、(Im^{1~3})、(In^{1~3})、(Io^{1~2})、(Ip^{1~9})、(Iq^{1~9})、(Ir^{1~9})又は(Is^{1~3})の化合物を使用して、細胞におけるコルチゾンからコルチゾールへの変換を阻害又は低減する方法を提供する。 10

【0154】

本発明は、更に、本発明の式(I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)又は(If)の化合物を使用して、細胞におけるコルチゾールの產生を阻害又は低減する方法を提供する。

【0155】

本発明は、更に、本発明の式(I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If^{*})、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)、(Il^{1~3})、(Im^{1~3})、(In^{1~3})、(Io^{1~2})、(Ip^{1~9})、(Iq^{1~9})、(Ir^{1~9})又は(Is^{1~3})の化合物を使用して、その必要性のある対象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。 20

【0156】

本発明は、更に、本発明の式(I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If^{*})、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)、(Il^{1~3})、(Im^{1~3})、(In^{1~3})、(Io^{1~2})、(Ip^{1~9})、(Iq^{1~9})、(Ir^{1~9})又は(Is^{1~3})の化合物を使用して、11-HSD1の発現の活性に関連する疾患を有する対象を処置する方法を提供する。

【0157】

本発明の特定の実施態様において、上記構造式における変数は、以下の値を有する。 30

【0158】

A¹は、結合である。或いは、A¹は、(C₁-C₃)アルキレンである。別の特定の実施態様において、A¹は、メチレンである。別の特定の実施態様において、R¹が、存在する場合、A¹は、CHである。

【0159】

R¹は、(a)存在しないか、又は(b)(C₁-C₆)アルキル、(C₂-C₆)アルケニル、(C₂-C₆)アルキニル又は(C₁-C₃)アルコキシ(C₁-C₃)アルキルから選択され、ここで、各々は、場合により、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-、R⁴OOC(=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-、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)NH₂-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂O-、R⁴OOC(=O)NHS(=O)₂ 40

50

(= O)₂ O - 、 R⁴ O C (= O) N H S (= O)₂ N R⁴ - 、 (R⁴)₂ N C (= O) N H S (= O)₂ - 、 (R⁴)₂ N C (= O) N H S (= O)₂ O - 、 (R⁴)₂ N C (= O) N H S (= O)₂ N R⁴ - 、 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、 アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される 4 個以下の基で置換されている。或いは、 R¹ は、 (a) 存在しないか、 又は (b) (C₁ - C₆) アルキル、 (C₂ - C₆) アルケニル、 (C₂ - C₆) アルキニル又は (C₁ - C₃) アルコキシ (C₁ - C₃) アルキルから選択され、 ここで、 各々は、 場合により、 フッ素、 シアノ、 オキソ、 R⁴ 、 R⁴ O - 、 (R⁴)₂ N - 、 R⁴ O₂ C - 、 R⁴ S 、 R⁴ S (= O) - 、 R⁴ S (= O)₂ - 、 R⁴ C (= O) N R⁴ - 、 (R⁴)₂ N C (= O) - 、 (R⁴)₂ N C (= O) O - 、 (R⁴)₂ N C (= O) N R⁴ - 、 R⁴ O C (= O) N R⁴ - 、 (R⁴)₂ N C (= N C N) N R⁴ - 、 (R⁴ O)₂ P (= O) O - 、 (R⁴ O)₂ P (= O) N R⁴ - 、 R⁴ O S (= O)₂ N R⁴ - 、 (R⁴)₂ N S (= O)₂ O - 、 (R⁴)₂ N S (= O)₂ N R⁴ - 、 R⁴ S (= O)₂ N R⁴ - 、 R⁴ S (= O)₂ N H C (= O) - 、 R⁴ S (= O)₂ N H C (= O) O - 、 R⁴ S (= O)₂ N H C (= O) N R⁴ - 、 R⁴ O S (= O)₂ N H C (= O) - 、 R⁴ O S (= O)₂ N H C (= O) O - 、 R⁴ O S (= O)₂ N H C (= O) N R⁴ - 、 (R⁴)₂ N S (= O)₂ N H C (= O) O - 、 (R⁴)₂ N S (= O)₂ N H C (= O) N R⁴ - 、 R⁴ C (= O) N H S (= O)₂ - 、 R⁴ C (= O) N H S (= O)₂ O - 、 R⁴ C (= O) N H S (= O)₂ N R⁴ - 、 R⁴ O C (= O) N H S (= O)₂ - 、 R⁴ O C (= O) N H S (= O)₂ N R⁴ - 、 (R⁴)₂ N C (= O) N H S (= O)₂ - 、 (R⁴)₂ N C (= O) N H S (= O)₂ O - 、 (R⁴)₂ N C (= O) N H S (= O)₂ N R⁴ - 、 ヘテロシクリル、 ヘテロアリール、 アリールアミノ及びヘテロアリールアミノから独立して選択される 4 個以下の基で置換されている。別の代替案において、 R¹ は、 (C₁ - C₆) アルキルである。或いは、 R¹ は、 メチル又はエチルである。

【 0160 】

C_y¹ は、 場合により置換されているアリール、 又は場合により置換されているヘテロアリールである。或いは、 C_y¹ は、 場合により置換されているフェニル、 又は場合により置換されているピリジルである。別の代替案において、 C_y¹ は、 場合により置換されている単環式シクロアルキルである。別の代替案において、 C_y¹ は、 場合により置換されているシクロヘキシルである。別の代替案において、 C_y¹ は、 場合により置換されているフェニルである。さらに別の特定の実施態様において、 C_y¹ は、 フッ素、 塩素、 臭素、 メトキシ、 メトキシカルボニル、 カルボキシ、 メチル、 トリフルオロメチル又はジフルオロメトキシで置換されている。さらに別の特定の実施態様において、 C_y¹ は、 フッ素又は臭素で置換されている。別の実施態様において、 A² は、 結合であり、 C_y² は、 H であり、 そして C_y¹ は、 場合により置換されている単環式シクロアルキルである。別の実施態様において、 A² は、 結合であり、 C_y² は、 H であり、 そして C_y¹ は、 場合により置換されているシクロヘキシルである。別の実施態様において、 A² は、 結合であり、 C_y² は、 H であり、 そして C_y¹ は、 場合により置換されているフェニル又は場合により置換されているピリジルである。さらに別の特定の実施態様において、 A² は、 結合であり、 C_y² は、 H であり、 そして C_y¹ は、 フッ素、 塩素、 臭素、 メチル、 メトキシカルボニル、 トリフルオロメチル、 ヒドロキシメチル又は 2 - ヒドロキシ - 2 - プロピルで置換されているフェニルである。

【 0161 】

A² は、 結合であり、 そして C_y² は、 水素である。或いは、 A² は、 結合であり、 そして C_y² は、 シクロプロピルである。或いは、 A² は、 結合であり、 そして C_y² は、 場合により置換されているアリール、 又は場合により置換されているヘテロアリールである。別の特定の実施態様において、 A² は、 結合であり、 そして C_y² は、 場合により置換されているフェニル又は場合により置換されているピリジルである。さらに別の特定の実施態様において、 A² は、 結合であり、 そして C_y² は、 場合により置換されているフェニルである。さらに別の特定の実施態様において、 A² は、 結合であり、 そして C_y² は、 場合により置換される 1 ~ 4 個の基で置換されている。さらに別の

特定の実施態様において、 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。さらに別の特定の実施態様において、 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。さらに別の特定の実施態様において、 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、チアゾリル又は2-オキソ-1,2-ジヒドロ-5-ピリジルである。さらに別の特定の実施態様において、 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、フェニル又はチエニルである。

【0162】

特定の実施態様において、 E は、結合である。別の特定の実施態様において、 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、又は場合により置換されているシクロアルキルである場合、 E は、結合である。別の特定の実施態様において、 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、又は場合により置換されているピリジルである場合、 E は、結合である。さらに別の特定の実施態様において、 R^2 が、場合により置換されているフェニルである場合、 E は、結合である。

【0163】

R^3 は、ヒドロキシ(C_2-C_5)アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシブチル又は3-ヒドロキシ-3-メチルブチルである。或いは、 R^3 は、ジヒドロキシ(C_3-C_5)アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、2,3-ジヒドロキシプロピルである。別の特定の実施態様において、 R^3 は、- $H_2NCO(C_1-C_3)$ アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、 $H_2NC(=O)CH_2CH_2-$ である。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、(C_1-C_2)アルコキシ(C_1-C_3)アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、 $H_2NSO_2O(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、 $H_2NSO_2NH(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、オキソ(C_2-C_4)アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、 $MeCOCH_2$ である。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、アルケニルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、アリルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、 $MeC(=O)NH(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、 $MeOC(=O)NH(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、シアノアルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、アルキルスルホニルアミノアルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、 $MeSO_2NH(C_2-C_4)$ アルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、 $MeSO_2NHCH_2CH_2CH_2-$ である。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、ヒドロキシアルコキシアルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、アミノカルボニルアミノアルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、アミノカルボキシアルキルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、2-(4-モルホリノ)エチルである。さらに別の特定の実施態様において、 R^3 は、2-(1-イミダゾリル)エチルである。

【0164】

R^2 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、又はシクロアルキル又はアルキルである。一つの特定の実施態様において、 R^2 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、又は場合により置換されているチエニルである。別の実施態様において、 R^2 は、場合により置換されているアルキルである。別の特定の実施態様において、 R^2 は、場合により置換されているイソプロピルである。一つの特定の実施態様において、 R^2 は、である。別の特定の実施態様において、 R^2 は、場合により置換されているフェニルである。さらに別の特定の

10

20

30

40

50

実施態様において、R²はフルオロフェニルである。

【0165】

本発明の別の実施態様は、式(I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If^{*})、(Ig)、(Ih)、(Ij)、(Ik)、(Il¹～³)、(Im¹～³)、(In¹～³)、(Io¹～²)、(Ip¹～⁹)、(Iq¹～⁹)、(Ir¹～⁹)若しくは(Is¹～³)の化合物、或いはその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体若しくはジアステレオマーであが、但し以下の条件が本明細書に開示されている化合物及びその使用方法に適用される。

【0166】

Eが、結合、又はC₁アルキレンであり、R²が、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、A¹が、(C₁)アルキレンであり、R³が、場合によりフッ素化されている(C₁～C₅)アルキル、(C₂～C₅)アルケニル、又は(C₂～C₆)アルキニルであり、そしてC_y¹が、場合により置換されているフェニルである場合、C_y¹は、場合により置換されているアリール、ヘテロアリール又はシクロアルキルによりオルト位置で置換されていない。

【0167】

本発明の別の実施態様は、処置の必要な哺乳動物において11-HSD1活性を阻害するための医薬の製造のための、式(I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If^{*})若しくは(Ig)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体若しくはジアステレオマーの使用、或いは本明細書に記載されている他の任意の使用である。

【0168】

本発明の別の実施態様は、11-HSD1の発現の活性に関連する疾患有する対象を処置するための医薬の製造のための、式(I)、(I^{*})、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If^{*})若しくは(Ig)の化合物、又はその薬学的に許容しうる塩、鏡像異性体若しくはジアステレオマーの使用、或いは本明細書に記載されている他の任意の使用である。

【0169】

定義

用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味し、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-デシルなどが含まれる。

【0170】

用語「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子を有する単環式、二環式又は三環式の飽和炭化水素環を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、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、アダマンチルなどが含まれる。

【0171】

用語「アリール」は、フェニル基、ナフチル基、インダニル基又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。置換される場合、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ことができる。例示的な置換基には、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-モノアルキル置換アミド及びN,N-ジアルキル置換アミドが含まれる。

【0172】

用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される0～4個のヘテロ原子を含有する飽和又は不飽和環に場合により縮合しうる、5員及び6員ヘテロ芳香族基を意味し、例えば、2-又は3-チエニル、2-又は3-フラニル、2-又は3-ピロリル、2-、

10

20

30

40

50

3 - 又は 4 - ピリジル、2 - ピラジニル、2 - 、4 - 又は 5 - ピリミジニル、3 - 又は 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 - 又は 8 - キナゾリニル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は 8 - キノキサリニル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は 8 - キノリニル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - 又は 8 - イソキノリニル、2 - 、4 - 又は 5 - チアゾリル、2 - 、3 - 、4 - 又は 5 - ピラゾリル、2 - 、3 - 、4 - 又は 5 - イミダゾリルであるヘテロ芳香族基が含まれる。置換される場合、ヘテロアリールは、1 ~ 4 個の置換基で場合により置換されていることができる。例示的な置換基には、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 - モノアルキル置換アミド及びN, N - ディアルキル置換アミドが含まれるか又はオキソを含んでN - オキシドを形成する。

【0173】

用語「ヘテロシクリル」は、N、O及びSから独立して選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する4員、5員、6員及び7員飽和又は部分不飽和複素環を意味する。例示的なヘテロシクリルには、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 - デヒドロピリミジン - 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、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 - ジオキシド及びイソチアゾリジン 1, 1 - ジオキシドが含まれる。置換される場合、ヘテロシクリルは、場合により、1 ~ 4 個の置換基で置換されていることができる。例示的な置換基には、アルキル、ハロアルキル及びオキソが含まれる。

【0174】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」及び「患者」は交換可能に使用することができ、処置の必要な哺乳動物、例えば、愛玩用動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。典型的には、対象は、処置の必要なヒトである。

【0175】

開示された化合物の特定のものは、多様な立体異性体形態で存在することができる。立体異性体は、その立体配置のみが異なる化合物である。鏡像異性体は、鏡像を重ね合わすことができない一対の立体異性体であり、それは、最も一般的には、キラル中心として作用する不斉置換炭素原子を含有するからである。「鏡像異性体」は、互いに鏡像であり、重ね合わすことができない一対の分子の一方を意味する。ジアステレオマーは、鏡像に関係しない立体異性体であり、それは、最も一般的には、2 個以上の不斉置換炭素原子を含有するからである。構造式中の符号「*」は、キラル炭素中心の存在を表す。「R」及び「S」は、1 個以上のキラル炭素原子の周りの置換基の立体配置を表す。したがって、「R」及び「S」は、1 個以上のキラル炭素原子の周りの置換基の相対的立体配置を示す。

【0176】

「ラセミ化合物」又は「ラセミ混合物」は、等モル量の2つの鏡像異性体の化合物を意味し、そのような混合物は、光学活性を示さず、すなわち、偏光面を回転しない。

【0177】

10

20

30

40

50

「幾何異性体」は、炭素-炭素二重結合に対して、シクロアルキル環に対して又は架橋二環式系に対して置換基原子の配向が異なる異性体を意味する。炭素-炭素二重結合の両側の原子(H以外)は、E(置換基が炭素-炭素二重結合の反対側にある)又はZ(置換基が同じ側に配向されている)配置であることができる。

【0178】

「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「シス」、及び「トランス」は、コア分子に対する立体配置を示す。

【0179】

本発明の化合物は、異性体特異的合成又は異性体混合物からの分割によって個別の異性体として調製することができる。従来の分割技術には、光学的に活性な酸を使用して異性体対のそれぞれの異性体の遊離塩基の塩を形成すること(続いて、遊離塩基を分別結晶化及び再生すること)、光学的に活性なアミンを使用して、異性体対のそれぞれの異性体の酸形態の塩を形成すること(続いて、遊離酸を分別結晶化及び再生すること)、光学的に純粋な酸、アミン若しくはアルコールを使用して異性体対のそれぞれの異性体のエステル若しくはアミドを形成すること(続いて、キラル助剤をクロマトグラフィー分離及び除去すること)又は多様な周知のクロマトグラフ法を使用して出発材料若しくは最終生成物の異性体混合物を分割することが含まれる。

10

【0180】

開示されている化合物の立体化学が命名されるか又は構造により表示される場合、命名された又は表示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%又は99.9重量%の純度を有する。単一の鏡像異性体が命名されるか又は構造により表示される場合、表示された又は命名された鏡像異性体は、少なくとも60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%又は99.9重量%の光学的純度を有する。光学純度重量%は、鏡像異性体の重量+その光学異性体の重量に対する鏡像異性体の重量の比率である。

20

【0181】

開示されている化合物が、立体化学を示すことなく命名されるか又は構造により表示される場合及び化合物が少なくとも1つのキラル中心を有する場合、名称又は構造は、対応する光学異性体を含まない化合物の1つの鏡像異性体、化合物のラセミ混合物及び対応する光学異性体に対して1つの鏡像異性体を多く含む混合物を包含することが理解されるべきである。

30

【0182】

開示されている化合物が、立体化学を示すことなく命名されるか又は構造により表示される場合及び化合物が少なくとも2つのキラル中心を有する場合、名称又は構造は、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一対のジアステレオマー、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に対して多く含まれているジアステレオマーの混合物及び1つのジアステレオマー対が他のジアステレオマー対に対して多く含まれているジアステレオマー対の混合物を包含することが理解されるべきである。

【0183】

40

本発明の化合物は、薬学的に許容しうる塩の形態で存在することができる。医薬における使用では、本発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容しうる塩」を意味する。薬学的に許容しうる塩形態には、薬学的に許容しうる酸性/アニオン性又は塩基性/カチオン性の塩が含まれる。

【0184】

薬学的に許容しうる酸性/アニオン性の塩には、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、エデト酸カルシウム、カンシレート、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、イデシレート、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グリセブテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネット、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ

50

化物、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、メシレート、硫酸メチル、粘液酸塩、ナプシレート、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、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、トシレート及びトリエチルヨード塩が含まれる。

【0185】

薬学的に許容しうる塩基性／カチオン性の塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ジエタノールアミン、n-メチル-D-グルカミン、L-リシン、L-アルギニン、アンモニウム、エタノールアミン、ピペラジン及びトリエタノールアミンの塩が含まれる。

10

【0186】

以下の略語は示された意味を有する：

【0187】

【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
DCM	ジクロロメタン
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, HC1, 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
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸
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
HOEt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
	2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-
HATU	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 又は 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
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
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
PCC	クロロクロム酸ピリジニウム
Quant	定量的収率
Satd	飽和
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	
TBSCl	t-ブチルジメチルシリルクロリド	
TBDPSCl	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E t ₃ N	
TEMPO	2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ遊離ラジカル	10
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	
TMS	トリメチルシリル	20
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	
<i>t</i> _R	保持時間	
TsOH	p-トルエンスルホン酸	

【0188】

合成方法の一般的記載

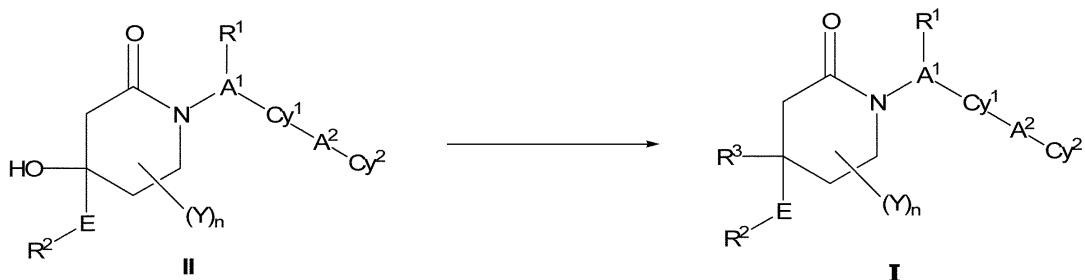
式(I)の化合物は、幾つかの方法により調製することができる。下記の考察において、A¹、A²、Cy¹、Cy²、E、R¹、R²、R³、Y及びnは、特に示されない限り、上記に示された意味を有する。下記に記載される式(I)の合成中間体及び最終生成物が、所望の反応に干渉しうる潜在的に反応性の官能基、例えば、アミノ、ヒドロキシ、チオール及びカルボン酸基を含有する場合、中間体の保護形態を用いることが有利である。保護基の選択、導入及び後の脱離の方法は、当業者には周知である。(T.W. Green and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999)。そのような保護基の操作は、下記の考察において想定されており、特に明確に記載されてはいない。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、特定の場合には、反応を完了させるために1つの試薬の過剰量を使用することが望ましい場合がある。このことは、過剰量の試薬が蒸発又は抽出によって容易に除去されうる場合には、特に当てはまる。反応混合物中のHClを中和するために用いられる塩基は、一般に、実質的にやや過剰量(1.05~5当量)で使用される。

【0189】

第1の方法において、式(I) [式中、R³は、アリルである]で示される化合物は、式(II)で示される化合物から、TiCl₄の存在下でのアリルトリメチルシランとの反応により調製することができる:

【0190】

【化23】



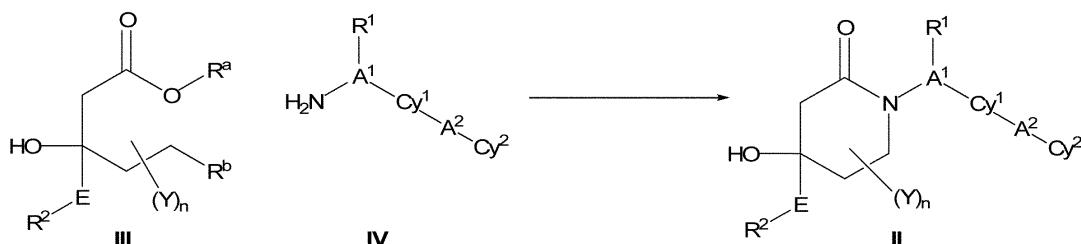
【0191】

10

式(II)で示される化合物は、式(III) [式中、R^aは、メチル又はエチルのような低級アルキル基であり、そしてR^bは、塩化物、臭化物、アルカンスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩又はハロアルカンスルホン酸塩のような離脱基である]で示される化合物と式(IV)で示されるアミンとの反応により調製することができる。

【0192】

【化24】



20

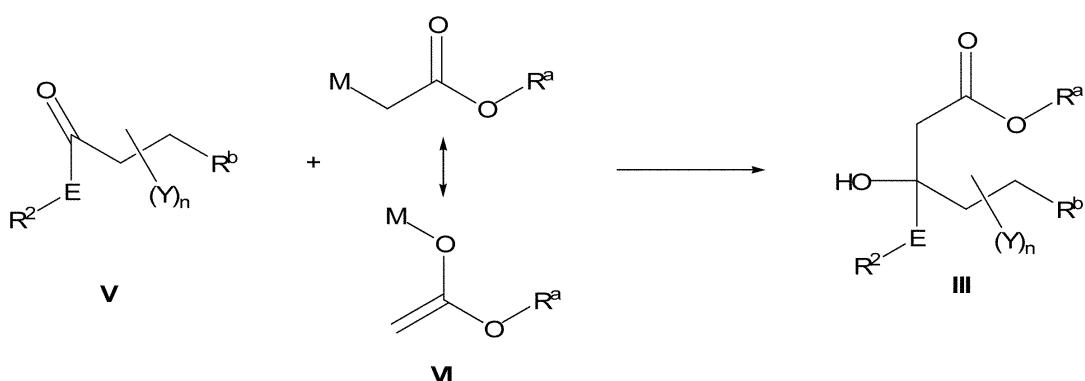
【0193】

式(III)で示される化合物は、式(V)で示されるケトンと、式(VI) [式中、Mは、例えばZnBrである]で示される酢酸エステルエノレートとの反応(レフォルマトスキ-反応)により調製することができる。式(VI) [式中、Mは、ZnBrである]で示される酢酸エステルエノレートは、プロモ酢酸のエステルと亜鉛金属から調製される。

【0194】

30

【化25】



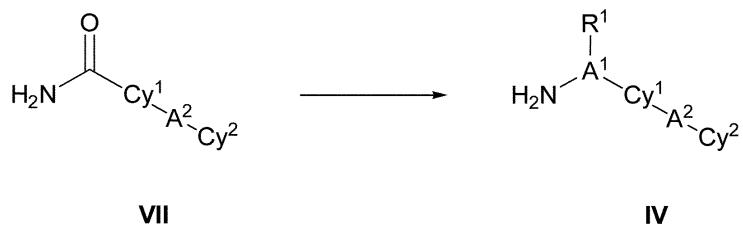
40

【0195】

式(IV) [式中、A¹ = CH₂であり、そしてR¹は、存在しない]で示されるアミン中間体は、THF又はDMEのような不活性のエーテル性溶媒中、20~100で1時間~48時間、BH₃·THF溶液、BH₃·Me₂S又はLiAlH₄のような水素化物試薬を使用する、式(VII)で示されるアミドの還元により調製することができる:

【0196】

【化 2 6】

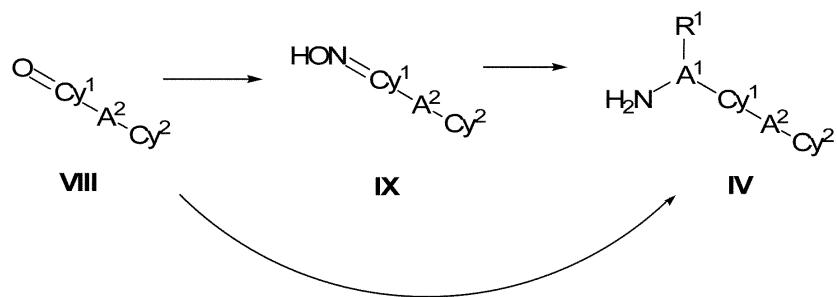


【 0 1 9 7 】

式 (IV) [式中、A¹は、結合であり、R¹は、存在せず、そしてC y¹は、芳香族又はヘテロ芳香族環ではない]で示されるアミン中間体は、式 (VII) で示されるケトンから式 (IX) で示されるオキシムを介して、或いは、式 (VIII) で示されるケトンのアンモニアによる還元的アミノ化により、調製することができる：

【 0 1 9 8 】

【化 2 7】



【 0 1 9 9 】

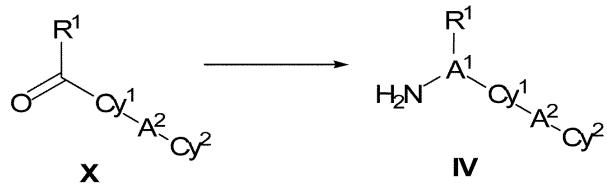
ケトンをオキシムに変換する方法は、Smith, M. B. and March, J. "March's Advanced Organic Chemistry" pp 1194-1195, 5th Edition, Wiley, New York, NY, 2001に記載されている。オキシムを第一級アミンに還元する方法は、Smith, M. B. and March, J. "March's Advanced Organic Chemistry" p 1555, 5th Edition, Wiley, New York, NY, 2001に記載されている。ケトンの還元的アミノ化の方法は、Baxter, 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。

【 0 2 0 0 】

式(IV) [式中、A¹は、CHである]で示されるアミン中間体は、式(X)で示されるケトンから、アンモニアによる還元的アミノ化により調製することができる。

【 0 2 0 1 】

【化 2 8】



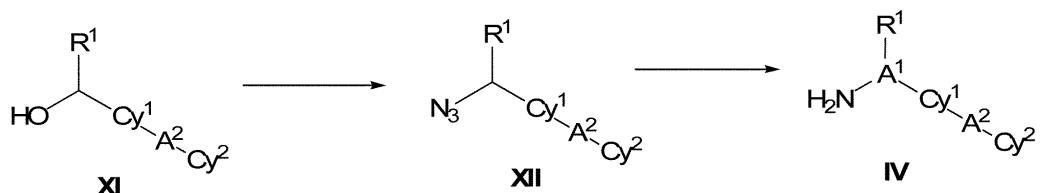
【 0 2 0 2 】

式(IV) [式中、A¹は、CHである]で示されるアミン中間体は、式(XI)で示されるアルコールから、式(XII)で示されるアジドを介して調製することができる。式(XI)で示されるアルコールの式(XII)で示されるアジドへの変換は、例えばジフェニルホスホリルアジドにより達成することができる。式(XII)で示されるアジドを、式(IV)で示されるアミンに還元することは、例えば、パラジウム触媒の存在下での水素化により又は湿潤THFにおけるトリフェニルホスフィンにより実施することができる。

きる。

【0203】

【化29】



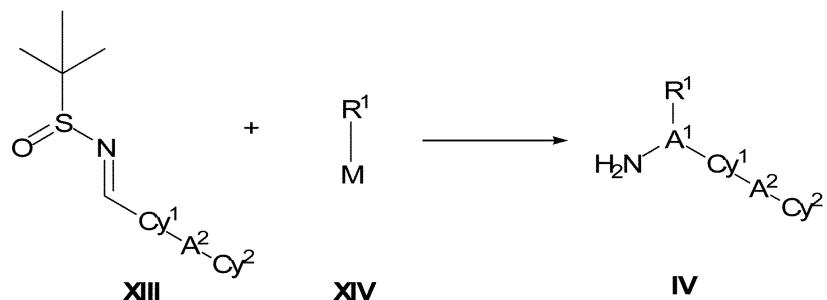
【0204】

10

式(IV) [式中、A¹は、CHである]で示されるアミン中間体は、式(XIII)で示されるスルフィミン中間体と、式(XIV) [式中、Mは、Li、MgCl、MgBr又はMgIである]で示される有機金属試薬との反応により、続いて酸での処理によるt-ブチルスルフィニル基の脱離によって、調製することができる。

【0205】

【化30】



【0206】

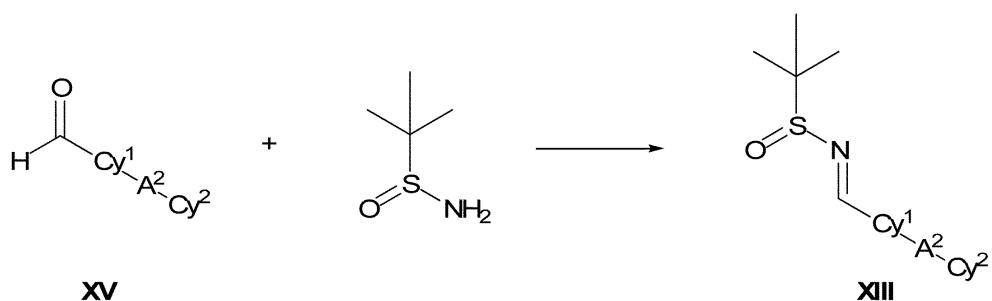
20

式(XIII)で示されるスルフィミンは、式(XV)で示されるアルデヒド中間体のt-ブチルスルフィンアミドによる処理によって調製することができる。

【0207】

【化31】

30



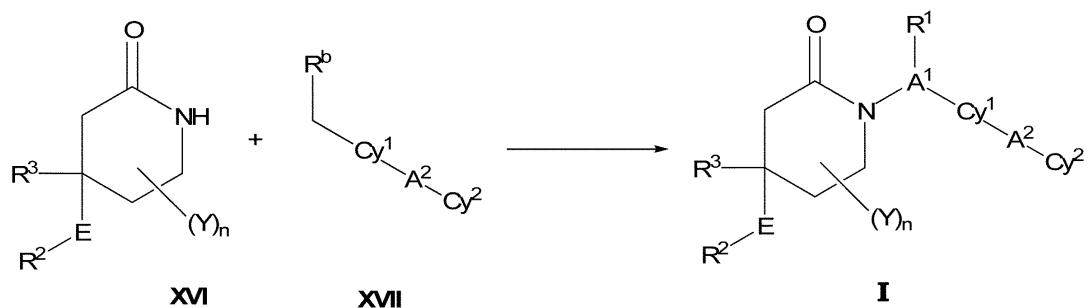
【0208】

40

第2の方法において、式(I) [式中、A¹は、CHであり、そしてR¹は、Hである]で示される化合物は、式(XIV)で示されるラクタム中間体と、式(XVII) [式中、R^bは、塩化物、臭化物、アルカンスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩又はハロアルカンスルホン酸塩のような離脱基である]で示されるアルキル化剤との反応により、水素化ナトリウムのような塩基を使用して調製することができる。

【0209】

【化32】

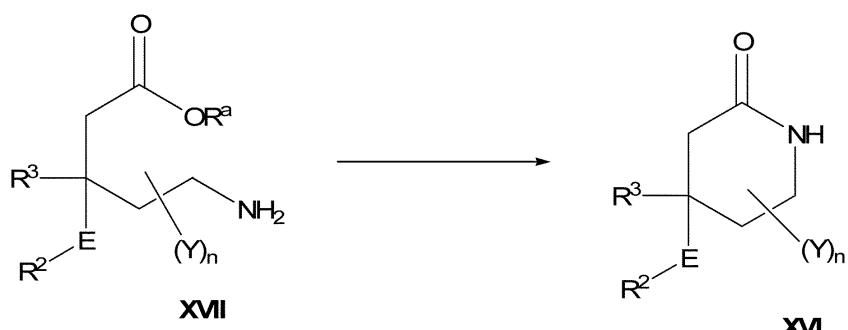


【0210】

式(XVII)で示されるラクタム中間体は、式(XVII)で示されるアミノエステル中間体から調製することができる。

【0211】

【化33】

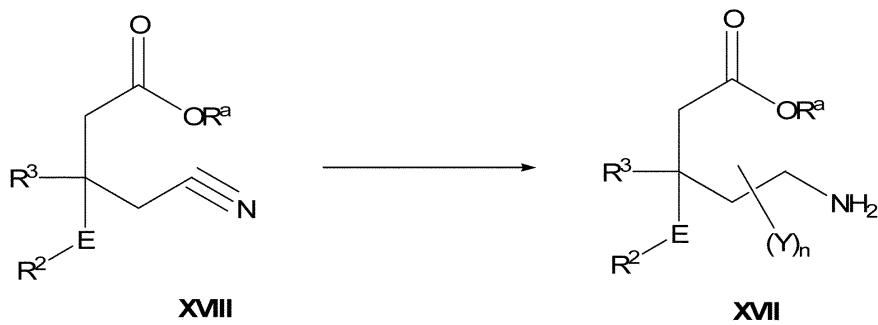


【0212】

式(XVII) [式中、n = 0である]で示されるアミノエステル中間体は、式(XVII)で示されるシアノエステルの還元により、例えば、水素ガス及びPtO₂触媒を使用して調製することができる。

【0213】

【化34】



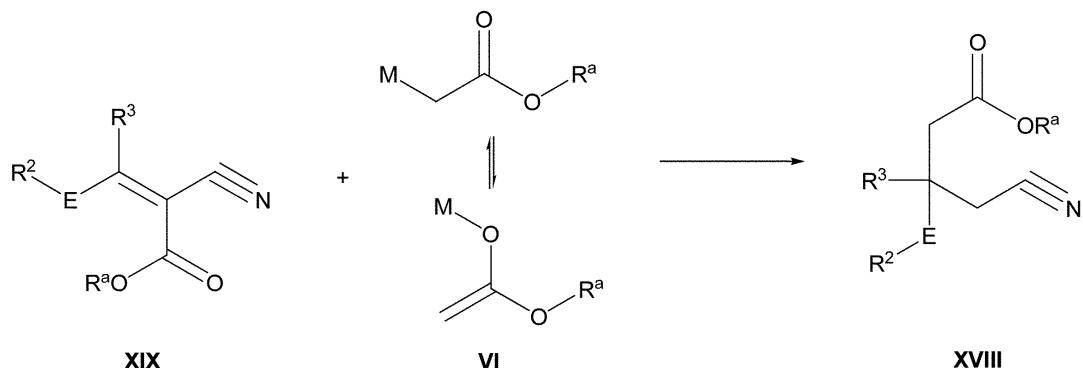
【0214】

式(XVII)で示されるシアノエステル中間体は、式(VI) [式中、M = Liである]で示される酢酸エステルエノレートの、式(XIX)で示されるエノエートへの付加により、続いて脱カルボアルコキシリ化によって調製することができる。

【0215】

40

【化35】

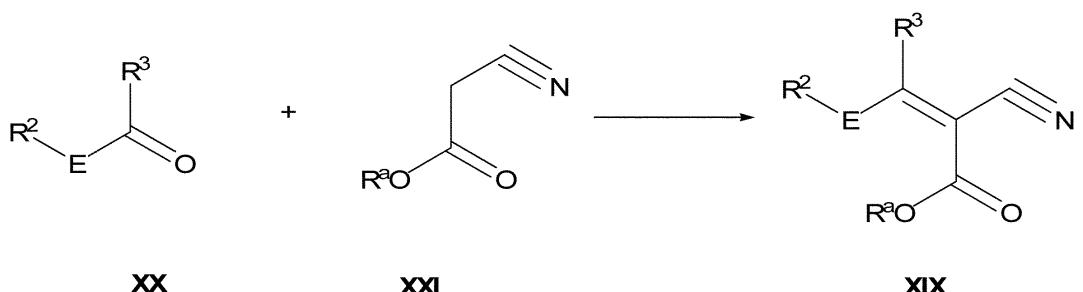


【0216】

式(XIX)で示されるエノエート中間体は、式(XX)で示されるケトンと式(XXI)で示されるシアノ酢酸エステルのクネーベナーゲル反応によって調製することができる。

【0217】

【化36】

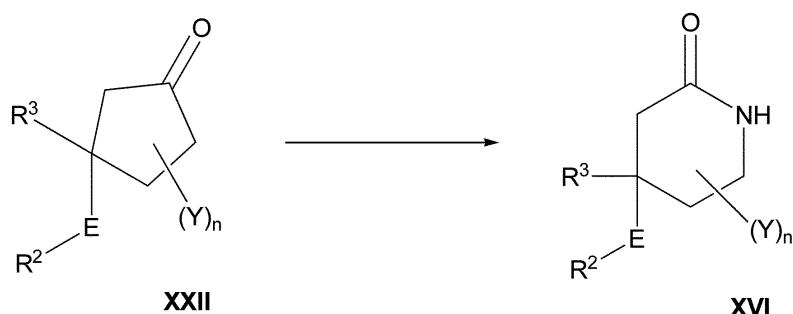


【0218】

また、式(XVII)で示されるラクタム中間体は、ヒドロキシリルアミンでの処理により対応するオキシムを形成し、続いて例えばポリリン酸などの酸触媒により、式(XXII)で示されるシクロペンタノンのベックマン転移によって調製することができる。

【0219】

【化37】



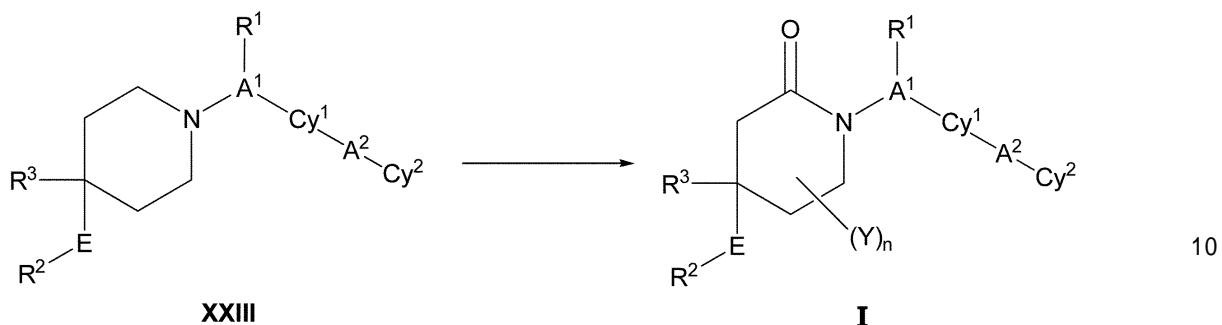
【0220】

3-メチル-3-フェニルシクロペンタノン(XXII、式中、R²=Phであり、E=結合であり、そしてR³=Meである)及び多様な他の3-アルキル-3-(場合により置換されているフェニル)シクロペンタノンは、文献において報告されている。

【0221】

第3の方法において、式(I) [式中、n=0である]で示される化合物は、式(XXII)で示されるピペリジンの酸化により調製することができる。酸化は、例えば、酢酸中のEDTA又は臭素の存在下でHg(OAc)₂を使用することによって実施できる

◦
【 0 2 2 2 】
【 化 3 8 】

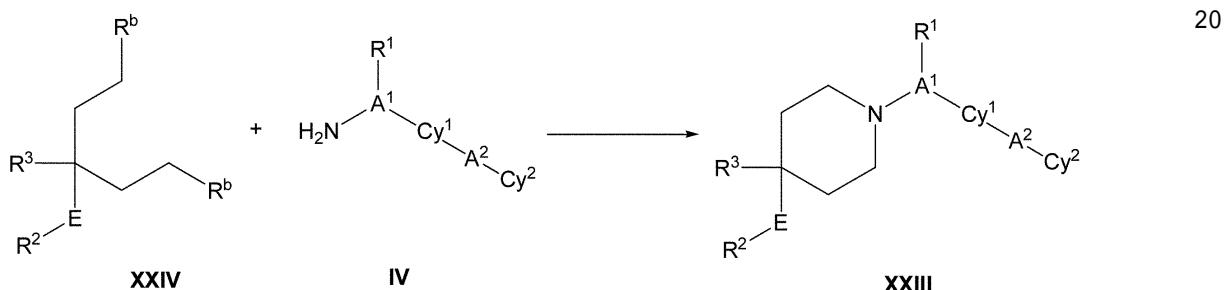


【 0 2 2 3 】

式 (X X I I I) で示されるピペリジンは、式 (X X I V) [式中、R^b は、2 個の場合で、塩化物、臭化物、アルカンスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩又はハロアルカンスルホン酸塩のような離脱基から独立して選択される] で示される中間体と、式 (I V) で示されるアミン中間体との反応により調製することができる。

【 0 2 2 4 】

【化 3 9】

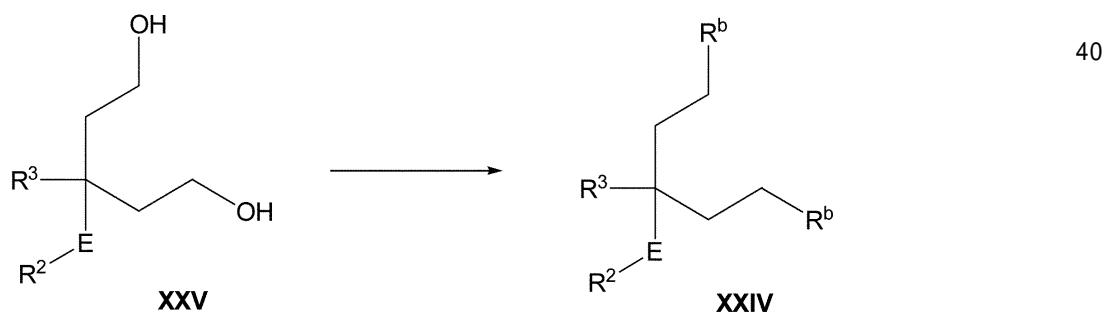


【 0 2 2 5 】

式 (X X I V) [式中、R^b は、アルカンスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩又はハロアルカンスルホン酸塩である] で示される中間体は、式 (X X V) で示されるジオールから、アルキルスルホニルハロゲン化物、例えばメタンスルホニルクロリド、アリールスルホニルハロゲン化物、例えば p - トルエンスルホニルクロリド又はハロアルカンスルホン酸無水物、例えばトリフルオロメタンスルホン酸無水物での処理によって調製することができる。式 (X X I V) [式中、R^b は、臭化物である] で示される中間体は、H O A_c 中の H B r を用いて、P h₃ P / C B r₄ を用いて又は P B r₃ を用いて式 (X X V) で示されるジオールの処理により調製することができる。

【 0 2 2 6 】

【化 4 0 】



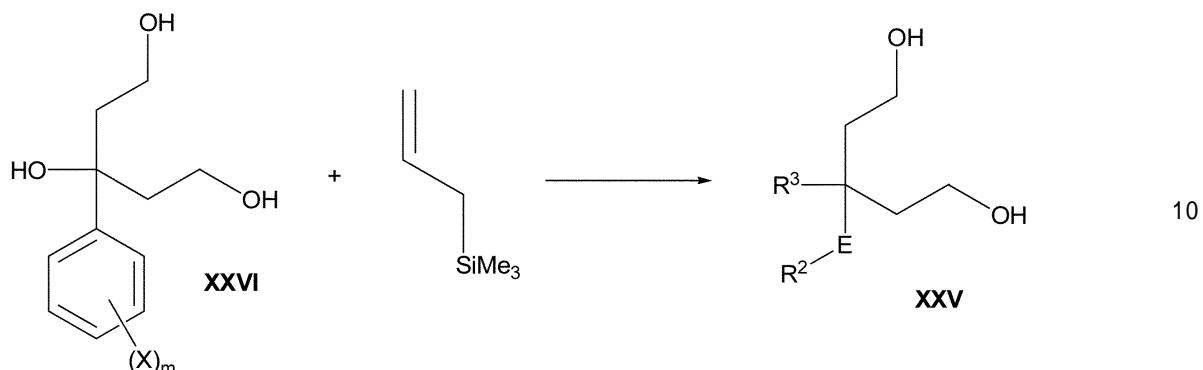
【 0 2 2 7 】

式 (X X V) [式中、R³は、アリルであり、Eは、結合であり、そしてR²は、場合により置換されているフェニルである]で示されるジオールは、ルイス酸の存在下、式(

式(XXVII)で示されるトリオールとアリルトリメチルシランとの反応により調製することができる。

【0228】

【化41】

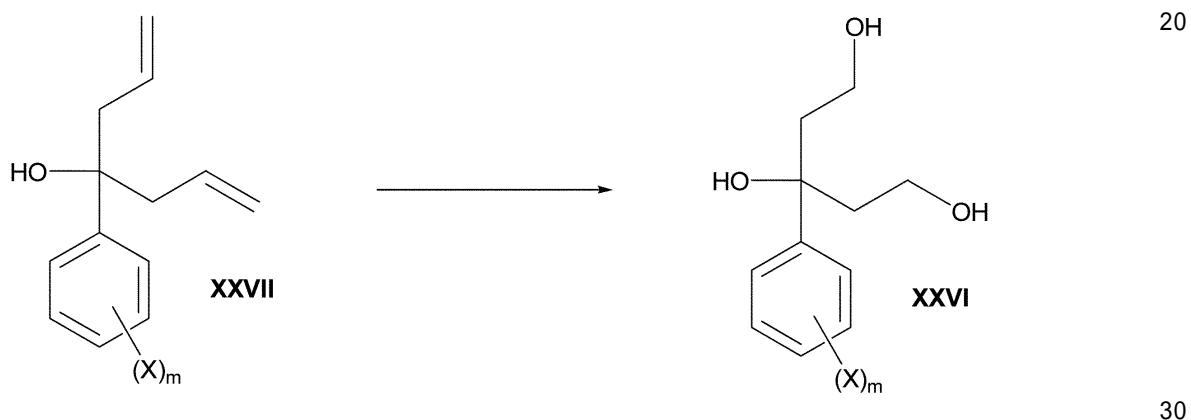


【0229】

式(XXVII)で示されるトリオールは、式(XXVII)で示されるジエンのオゾン分解及び還元により調製することができる。

【0230】

【化42】

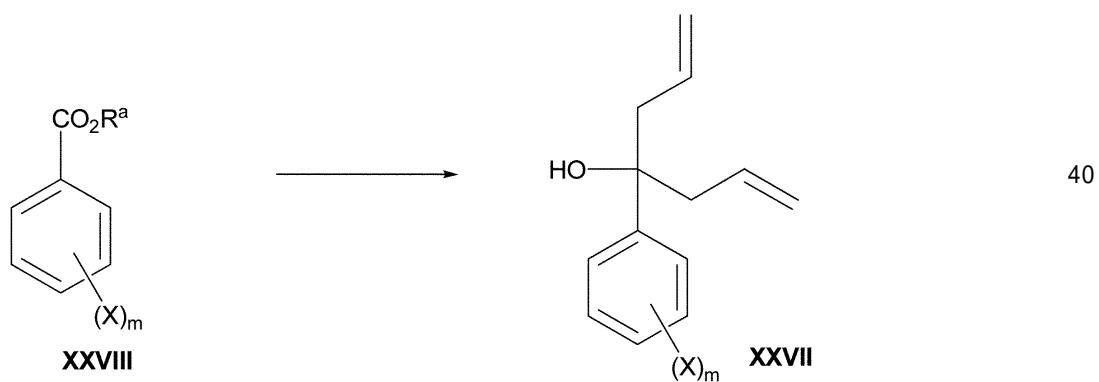


【0231】

式(XXVII)で示されるジエンは、式(XXVII)で示される安息香酸エステルへの、少なくとも2当量のアリルグリニヤールの付加によって調製することができる。

【0232】

【化43】

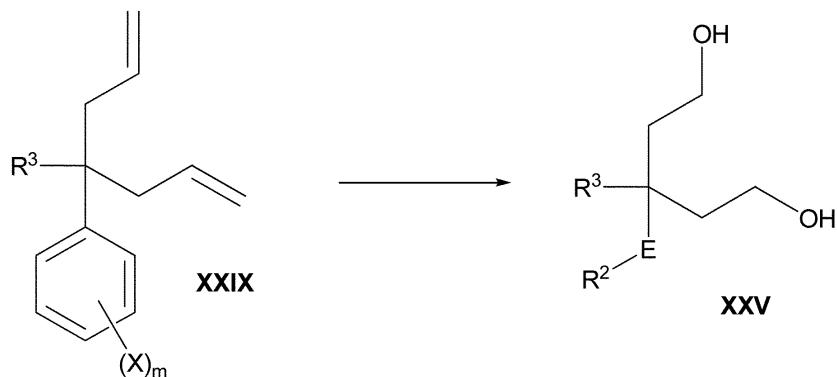


【0233】

式(XXV) [式中、R³は、アルキル基である]で示されるジオールは、式(XXV)で示されるジエンのオゾン分解及び還元により調製することができる。

【0234】

【化44】



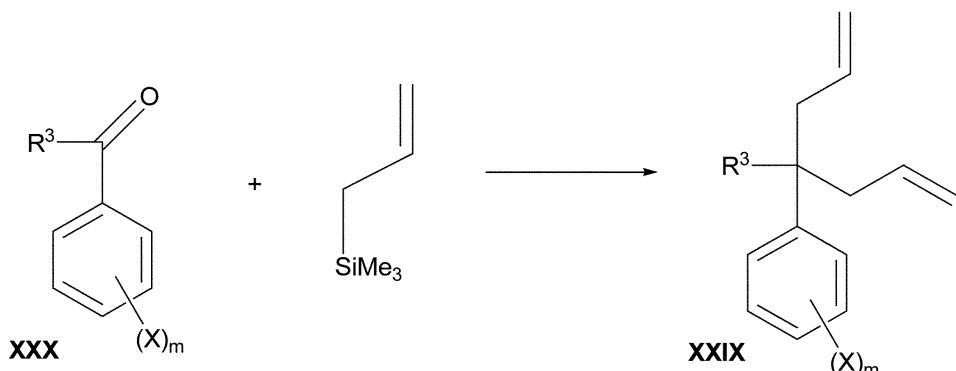
10

【0235】

式(XXIX)で示されるジエンは、式(XXX)で示されるケトンから、InCl₃又はTiCl₄のようなルイス酸の存在下でアリルトリメチルシランによる処理によって調製することができる。

【0236】

【化45】



20

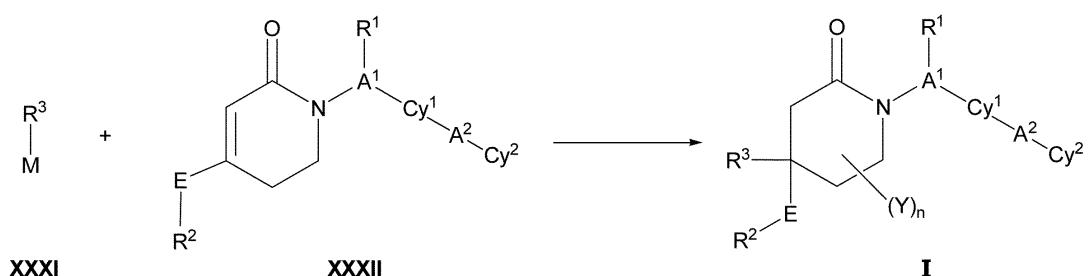
【0237】

30

第4の方法において、式(I) [式中、nは、0である]で示される化合物は、式(XXXI)で示される有機金属試薬、特に有機銅塩 [式中、Mは、CuLiR³又はCuLiCNである]の、式(XXXII)で示される-, -不飽和ラクタムへの共役付加により調製することができる。

【0238】

【化46】



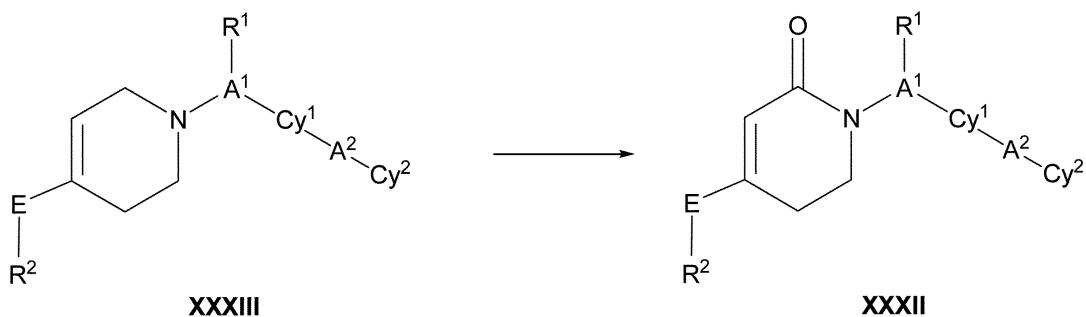
40

【0239】

式(XXXII)で示される-, -不飽和ラクタムは、式(XXXIII)で示されるテトラヒドロピリジンの酸化によって、例えばKMnO₄を用いて調製することができる。

【0240】

【化47】



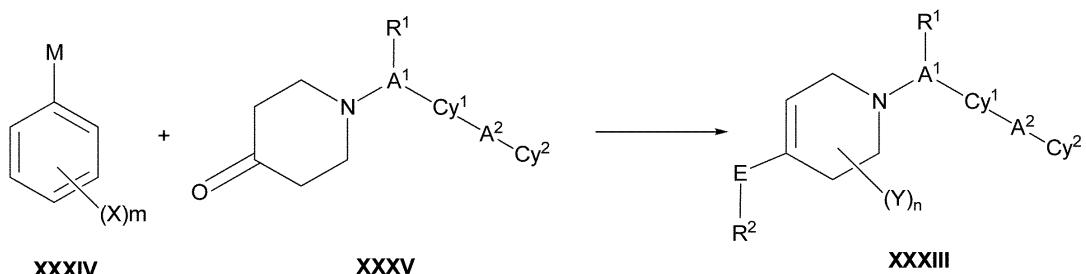
10

【0241】

式(XXXIII) [式中、Eは、結合であり、そしてR²は、場合により置換されているフェニルである]で示されるテトラヒドロピリジンは、式(XXXIV) [式中、Mは、Li、MgCl、MgBr又はMgIである]で示される有機金属試薬の、式(XXV)で示される4-オキソピペリジンへの付加により、続いて脱水により調製することができる。

【0242】

【化48】



20

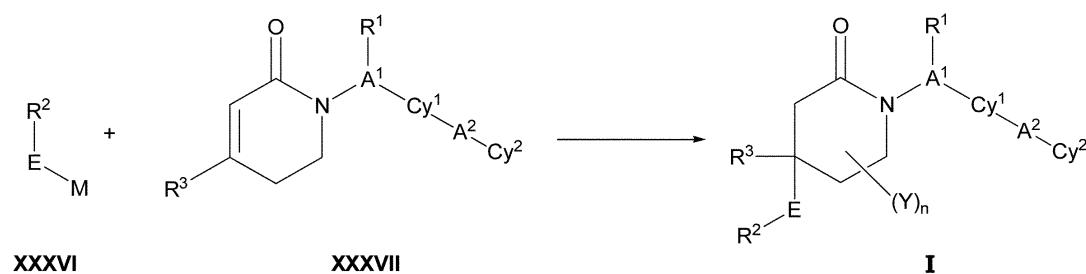
【0243】

第5の方法において、式(I) [式中、nは、0である]で示される化合物は、式(XXVI)で示される有機金属試薬、特に有機銅塩 [式中、Mは、CuLiER²又はCuLiCNである]の、式(XXXVI)で示される-, -不飽和ラクタムへの共役付加により調製することができる。

30

【0244】

【化49】



40

【0245】

式(XXXVI)で示される-, -不飽和ラクタムは、(XXXII)に記載されたものと同様の手順に従って調製することができる。

【0246】

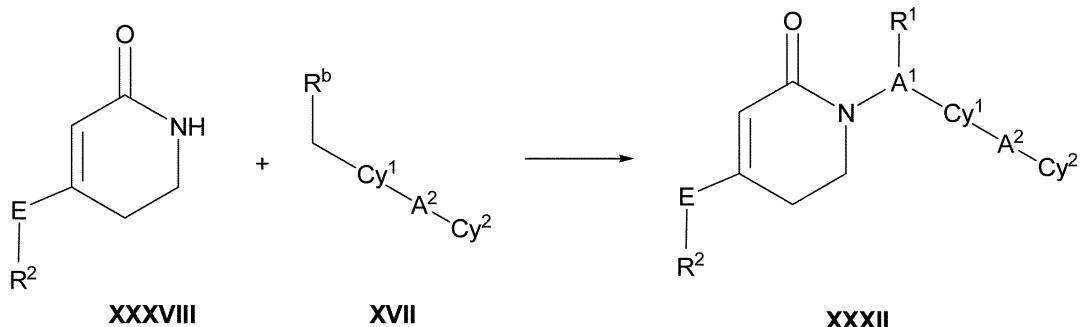
式(XXXII) [式中、A¹は、CH₂であり、そしてR¹は、存在しない]で示される-, -不飽和ラクタムは、式(XXXVII)で示される-, -不飽和ラクタムと、式(XVII) [式中、R^bは、塩化物、臭化物、アルカンスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩又はハロアルカンスルホン酸塩のような離脱基である]で示されるアルキル化剤との反応により、水素化ナトリウムのような塩基を使用して調製することができる

50

。

【0247】

【化50】



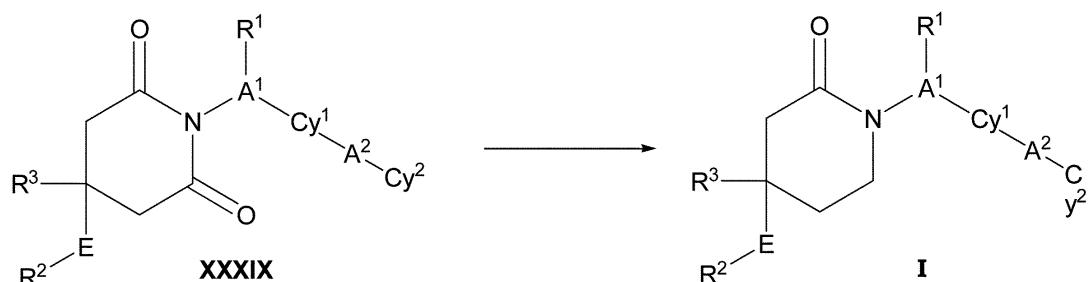
10

【0248】

第6の方法において、式(I) [式中、nは、0である]で示される化合物は、式(XXIX)で示されるイミドから、水素化物還元剤、例えばLiAlH₄での還元により調製することができる。

【0249】

【化51】



20

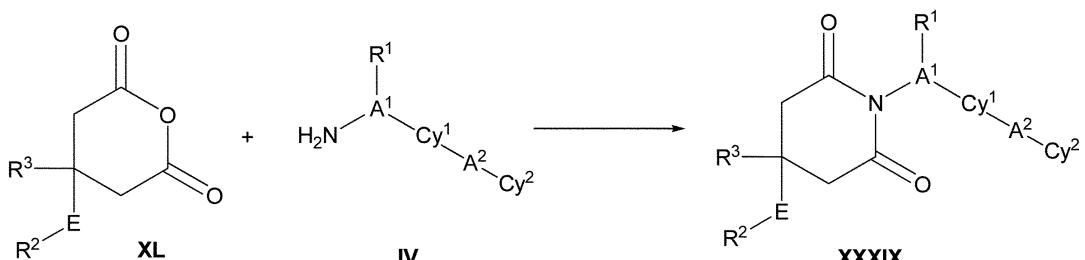
【0250】

式(XXIX)で示されるイミドは、式(XL)で示される無水物及び式(IV)で示されるアミンから調製することができる。

30

【0251】

【化52】



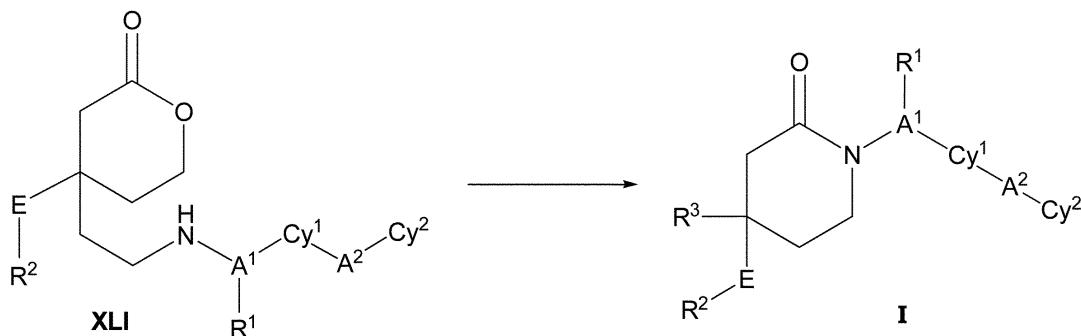
40

【0252】

第7の方法において、式(I) [式中、R³は、2-ヒドロキシエチルである]で示される化合物は、式(XLI)で示されるアミノラクトンの分子内転位により調製することができる。

【0253】

【化53】

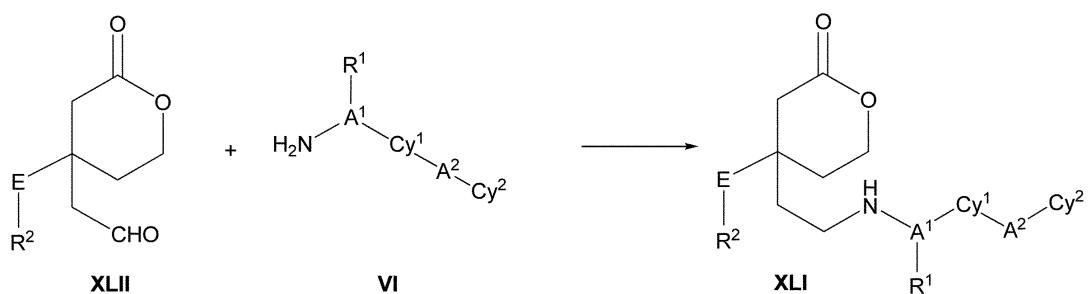


【0254】

式(XLI)で示されるアミノラクトンは、式(IV)で示されるアミンにより、例えばNaCNBH₃又はNaB(OAc)₃Hのような水素化物還元剤を使用して、式(XLII)で示されるアルデヒドの還元的アミノ化によって調製することができる。

【0255】

【化54】

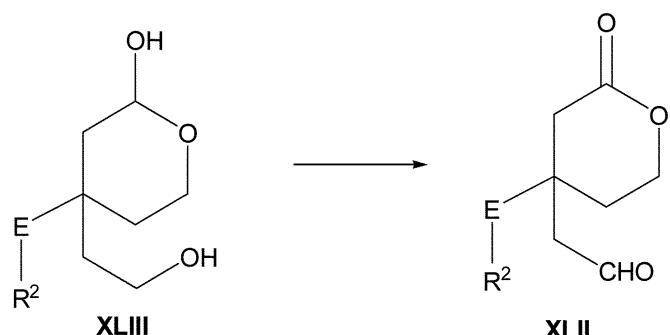


【0256】

式(XLII)で示されるアルデヒドは、式(XLIII)で示されるヒドロキシラクトールの酸化により、例えばPCCを用いて調製することができる。

【0257】

【化55】



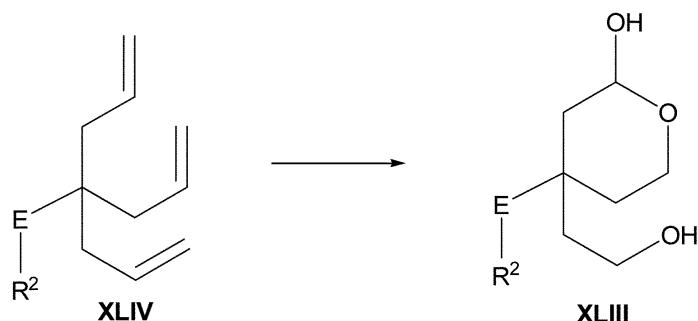
【0258】

式(XLIII)で示されるヒドロキシラクトールは、式(XLIV)で示されるトリエンのオゾン分解により調製することができる。

【0259】

40

【化56】

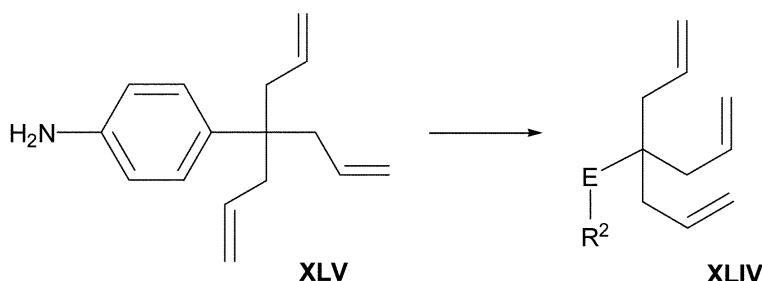


【0260】

式(XLIV) [式中、Eは、結合であり、そしてR²は、フェニルである]で示されるトリエンは、式(XLV)で示されるトリエンのジアゾ化及び次亜リン酸による還元によって調製することができる。

【0261】

【化57】



【0262】

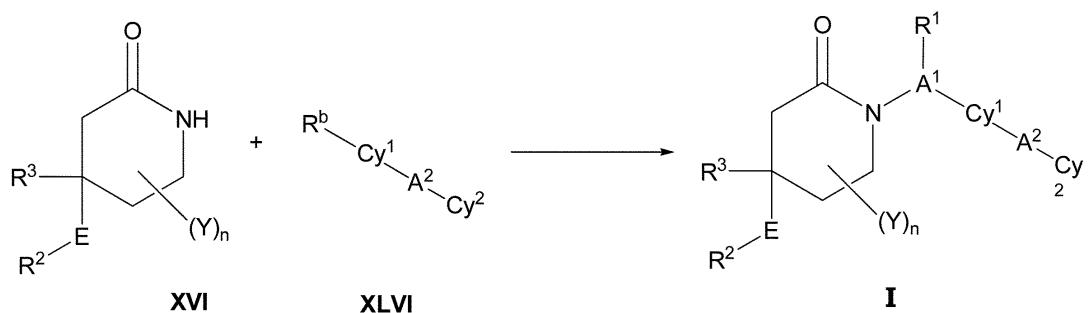
(XLV)の調製は、J. Org. Chem. 2005, 70, 7972-7978に記載されている。

【0263】

第9の方法において、式(I) [式中、A¹は、結合であり、R¹は、存在せず、そしてCy¹は、アリール又はヘテロアリールである]で示される化合物は、式(XVII)で示されるラクタムと、式(XLVII) [式中、R^bは、ハロゲン、好ましくは臭素又はヨウ素であり、そしてCy¹は、アリール又はヘテロアリールである]で示されるハロゲン化物との反応によって、銅又はパラジウム触媒の存在下で調製される。

【0264】

【化58】



【0265】

第10の方法において、式(I)で示される化合物は、式(I)の別の化合物から調製することができる。例えば下記である：

(1)式(I) [式中、Cy¹は、臭素又はヨウ素で置換されており、A²は、結合であり、そしてCy²は、水素である]の化合物を、パラジウム触媒の存在下、場合により置換されているアリール若しくはヘテロアリールホウ酸又はエステルと反応させて、式(I) [式中、A²は、結合であり、そしてCy²は、場合により置換されているアリール

50

又はヘテロアリールである]の化合物を得ることができる。

(2) 式(I) [式中、R¹又はR³は、-ヒドロキシ(C₂-C₆)アルキルである]の化合物を、ジヨーンズ試薬を使用して酸化して、式(I) [式中、R¹又はR³は、-カルボキシ(C₁-C₅)アルキルである]の化合物にすることができる。

(3) 式(I) [式中、R¹又はR³は、-カルボキシ(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を、EDCのような標準的なペプチドカップリング剤を使用してアンモニア又は(C₁-C₆)アルキルアミンとカップリングさせて、式(I) [式中、R¹又はR³は、-H₂NC(=O)(C₁-C₆)アルキル又は-{(C₁-C₆)アルキルNHC(=O)}(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を得ることができる。

(4) 式(I) [式中、R¹又はR³は、-ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を、そのメタンスルホン酸塩又はトリフルオロメタンスルホン酸塩に変換し、アジ化ナトリウムで処理し、還元して、式(I) [式中、R¹又はR³は、-アミノ(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を得ることができる。 10

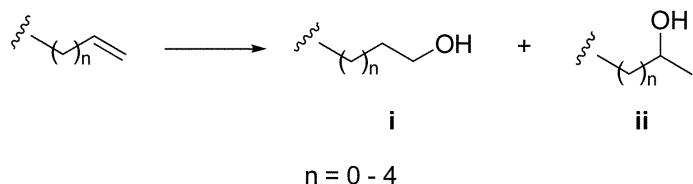
(5) 式(I) [式中、R¹又はR³は、-アミノ(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を、酢酸無水物又は塩化アセチルと反応させて、式(I) [式中、R¹又はR³は、{アセチルアミノ}(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を得ることができる。

(6) 式(I) [式中、R¹又はR³は、アミノ(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を、メタンスルホニルクロリドと反応させて、式(I) [式中、R¹又はR³は、{メタンスルホニルアミノ}(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を得ることができる。 20

(7) 式(I) [式中、R¹又はR³は、(C₂-C₆)アルケニルである]の化合物をヒドロホウ素化して、式(I) [式中、R¹又はR³は、ヒドロキシ(C₂-C₆)アルキルである]の化合物を得る。アルケンが(C₂-C₆)アルケニル基の末端にある場合、主生成物は一般に、第一級-ヒドロキシ(C₂-C₆)アルケニル(i)であり、副生成物は、第二級アルコール(ii)である。

【0266】

【化59】



$n = 0 - 4$

【0267】

(8) 式(I) [式中、R¹は、(C₂-C₆)アルケニルである]の化合物を、四酸化オスミウム及びN-メチルモルホリン-N-オキシドと反応させて、式(I) [式中、R¹は、近接ジヒドロキシ(C₂-C₆)アルキルである]の化合物を得ることができる。

(9) 式(I) [式中、R³は、(C₂-C₆)アルケニルである]の化合物を、四酸化オスミウム及びN-メチルモルホリン-N-オキシドと反応させて、式(I) [式中、R³は、近接ジヒドロキシ(C₂-C₆)アルキルである]の近接ジオール化合物を得ることができる。 40

(10) 式(I) [式中、R¹は、(C₂-C₆)アルケニルである]の化合物を、オゾンと、続いてNaBH₄と反応させて、式(I) [式中、R¹は、-ヒドロキシ(C₁-C₅)アルキルである]の化合物を得ることができる。

(11) 式(I) [式中、R³は、(C₂-C₆)アルケニルである]の化合物を、オゾンと、続いてNaBH₄と反応させて、式(I) [式中、R³は、-ヒドロキシ(C₁-C₅)アルキルである]の化合物を得ることができる。

(12) 式(I) [式中、R¹又はR³は、アミノ(C₁-C₆)アルキルである]の化合物を(C₁-C₆)アルキルイソシアネートと反応させて、式(I) [式中、R¹又 50

は R^3 は、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボニルアミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を得ることができる。

(13) 式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 アミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を($C_1 - C_6$) アルキルクロロホルメートと反応させて、式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、($C_1 - C_6$) アルコキシカルボニルアミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を得ることができる。

(14) 式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 アミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を、クロロスルホニルイソシアネート又はスルファミドと反応させて、式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 アミノスルホニルアミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を得ることができる。

(15) 式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 アミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を、($C_1 - C_6$) アルキルスルファモイルクロリドと反応させて、式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 が($C_1 - C_6$) アルキルアミノスルホニルアミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を得ることができる。

(16) 式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を、クロロスルホニルイソシアネートと反応させて、式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 アミノスルホニルオキシ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を得ることができる。

(17) 式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を、p-ニトロフェニルクロロホルメート、ペンタフルオロフェニルクロロホルメート又はカルボニルジイミダゾールと、続いてアンモニア、($C_1 - C_6$) アルキルアミン又はジ($C_1 - C_6$) アルキルアミンと反応させて、式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 アミノカルボキシ($C_1 - C_6$) アルキル、($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボキシ($C_1 - C_6$) アルキル又はジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノカルボキシ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を得ることができる。

(18) 式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 ヒドロキシ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を、 $POCl_3$ と反応させて、式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、(H_2O)₂ $P(=O)O(C_1 - C_6)$ アルキルである] の化合物を得ることができる。

(19) 式 (I) [式中、 Cy^1 は、臭素又はヨウ素で置換されており、 A^2 は、結合であり、そして Cy^2 は、水素である] の化合物を、パラジウム触媒の存在下、環状アミンと反応させて、式 (I) [式中、 A^2 は、結合であり、そして Cy^2 は、窒素原子を介して結合している環状アミン部分である] の化合物を得ることができる。

(20) 式 (I) [式中、 R^3 は、 $MeO_2C(C_1 - C_5)$ アルキルである] の化合物を、 $MeMgBr$ で処理して、式 (I) [式中、 R^3 は、 $Me_2(H_2O)C(C_1 - C_5)$ アルキルである] の化合物を得ることができる。

(21) 式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 $-H_2NCO(C_1 - C_5)$ アルキルである] の化合物を、ピリジンの存在下、 $TFAA$ と反応させて、式 (I) [式中、 R^1 又は R^3 は、 $-NH_2(C_1 - C_5)$ アルキルである] の化合物を得ることができる。

(22) 式 (I) [式中、 R^3 は、 アミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を、2-フルオロピリジンと反応させて、式 (I) [式中、 R^3 は、 2-ピリジルアミノ($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を得ることができる。

(23) 式 (I) [式中、 R^3 は、 $-OH(C_1 - C_6)$ アルキルである] の化合物を、そのメタンスルホン酸塩又はトリフルオロメタンスルホン酸塩に変換し、($C_1 - C_6$) アルキルチオールで処理し、続いて $m-CPBA$ により酸化して、式 (I) [式中、 R^3 は、($C_1 - C_6$) アルキルスルホニル($C_1 - C_6$) アルキルである] の化合物を得ることができる。

(24) 式 (I) [式中、 Cy^1 は、臭素又はヨウ素で置換されているアリール又はヘテロアリールであり、 A^2 は、結合であり、そして Cy^2 は、水素である] の化合物を、パラジウム触媒の存在下、ビス(ピナコラト)ジボロンと反応させて、ボロン酸エステルを得て、それをアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルハロゲン化物と、ここでも

パラジウム触媒の存在下で更に反応させて、式(Ⅰ) [式中、A²は、結合であり、そしてC_y²は、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである]の化合物を得ることができる。

(25) 式(Ⅰ) [式中、R³は、アリル又はホモアリルである]の化合物を、PdCl₂及びCuClの存在下、酸素と反応させて、式(Ⅰ) [式中、R³は、それぞれ2-オキソプロピル又は3-オキソブチルである]の化合物を得ることができる。

(26) 式(Ⅰ) [式中、R³は、2-オキソプロピル又は3-オキソブチルである]の化合物を、MeMgX(ここで、Xは、Cl、Br又はIである)と反応させて、式(Ⅰ) [式中、R³は、それぞれ2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル又は3-ヒドロキシ-3-メチルプロピルである]の化合物を得ることができる。
10

(27) 式(Ⅰ) [式中、R³は、-CH₂CO₂Meである]の化合物を、MeMgX(ここで、Xは、Cl、Br又はIである)で処理して、式(Ⅰ) [式中、R³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルである]の化合物を得ることができる。

(28) 式(Ⅰ) [式中、R³は、アリル又は-CH₂C(Me)=CH₂である]の化合物を、トリフェニルシラン及び多様なコバルト触媒の存在下、TSCNによりヒドロシアン化して、式(Ⅰ) [式中、R³は、それぞれ-CH₂CH(CN)Me又は-CH₂CMe₂CNである]の化合物を得ることができる。

(29) 式(Ⅰ) [式中、R³は、CH₂C(Me)₂CNである]の化合物を、PdCl₂の存在下、アセトアミドにより処理して、式(Ⅰ) [式中、R³は、CH₂CMe₂CNH₂である]の化合物を得ることができる。
20

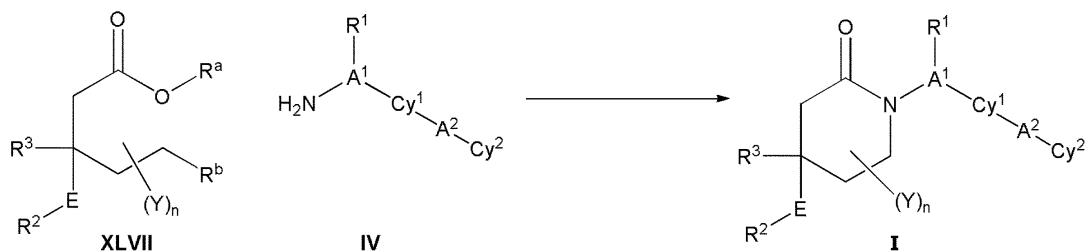
(30) 式(Ⅰ) [式中、R³は、-CH₂C(Me)=CH₂である]の化合物を、m-CPBAにより、続いてトリエチル水素化ホウ素リチウムにより処理して、式(Ⅰ) [式中、R³は、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルである]の化合物を得ることができる。

【0268】

第11の方法において、式(Ⅰ)で示される化合物は、式(XLVII) [式中、R^aは、メチル又はエチルのような低級アルキル基であり、そしてR^bは、塩化物、臭化物、アルカンスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩又はハロアルカンスルホン酸塩のような離脱基である]で示される化合物、及び式(IV)で示されるアミンから調製することができる。
30

【0269】

【化60】



【0270】

式(XLVII) [式中、R^bは、クロロであり、nは、0であり、そしてR³は、アリルである]で示される中間体は、TiCl₄の存在下でのアリルトリメチルシランによる処理によって、式(XLVIII)で示されるアルコールから調製することができる。

【0271】

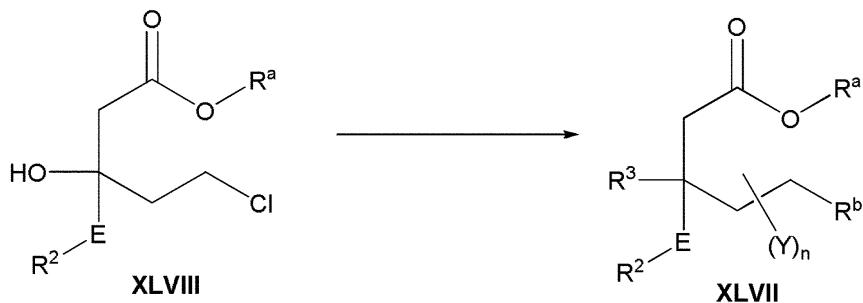
10

20

30

40

【化61】

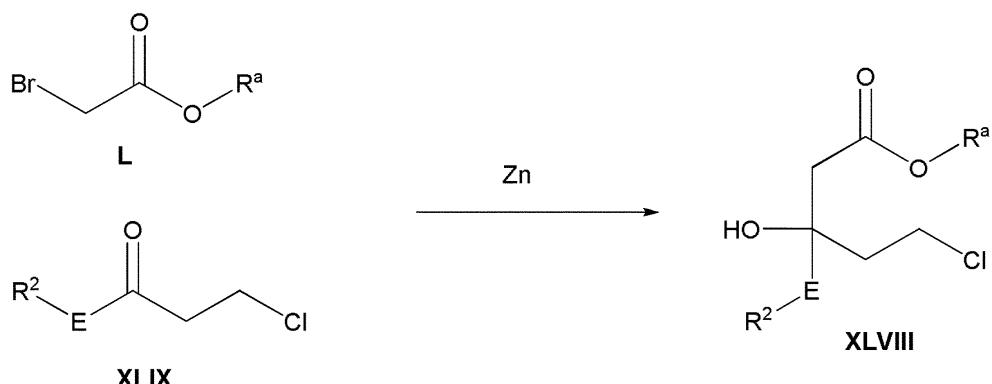


【0272】

式(XLVII)で示されるアルコールは、式(L)で示されるプロモ酢酸アルキルと式(XLIX)で示される-クロロケトンとのレフォルマトスキーレ反応により調製することができる。

【0273】

【化62】

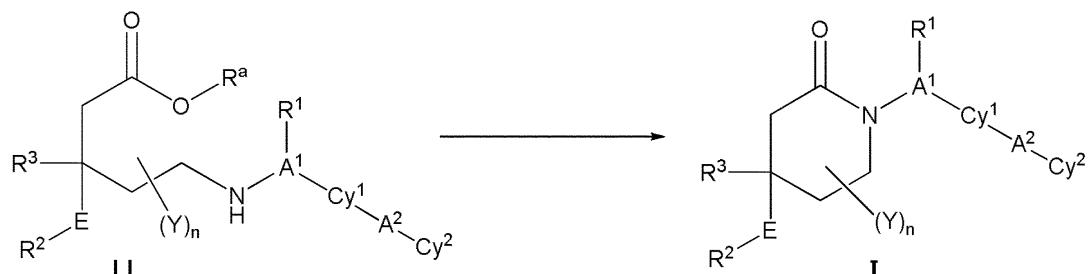


【0274】

第12の方法において、式(I)で示される化合物は、式(LI)で示されるアミノエステルから加熱することにより調製することができる。

【0275】

【化63】



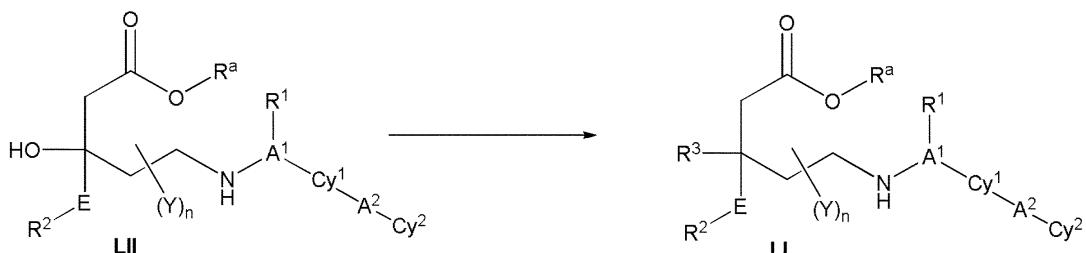
【0276】

式(LI) [式中、R³は、アリルである]で示されるアミノエステルは、TiCl₄の存在下でのアリルトリメチルシランによる処理によって、式(LII)で示される場合によりN保護されているアミノアルコールから調製することができる。

【0277】

40

【化64】



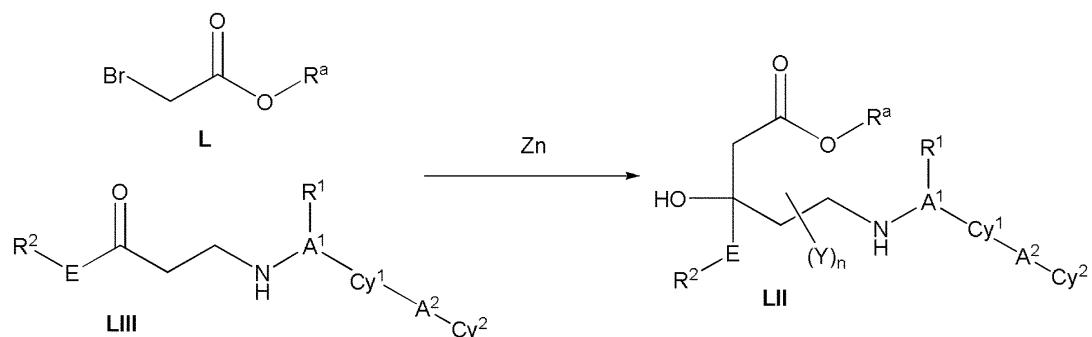
【0278】

10

式(LIII)で示される場合によりN保護されているアミノアルコールは、プロモ酢酸アルキルと式(LIV)で示される場合によりN保護されているアミノアルコールとのレフォルマトスキー反応によって、調製することができる。

【0279】

【化65】



【0280】

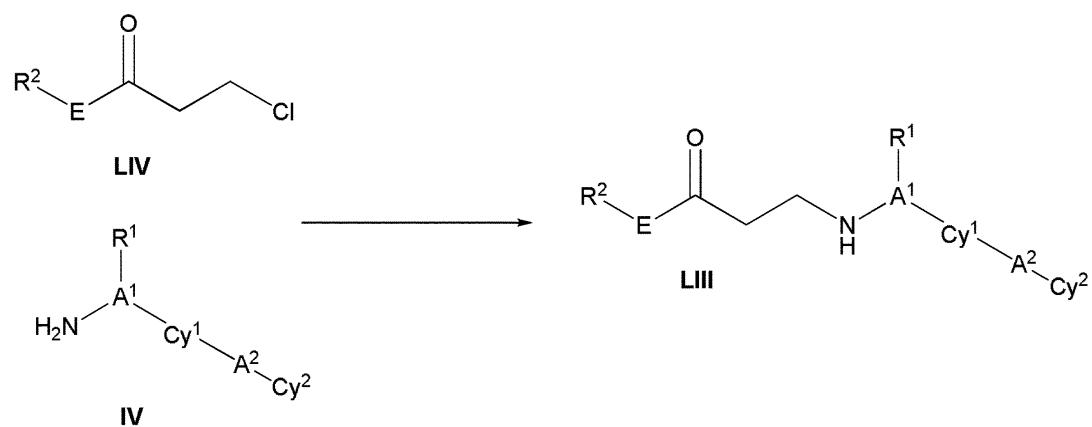
20

式(LIV)で示される場合によりN保護されているアミノアルコールは、式(IV)で示される場合によりN保護されているアミンと式(LIV)で示される-クロロケトンとの反応によって、調製することができる。

【0281】

30

【化66】



【0282】

精製方法

本発明の化合物は、高圧液体クロマトグラフィー(分取HPLC)により精製することができる。特に指定のない限り、分取HPLCは、Gilson 215系で稼働する0.01%TFAを含有する水/アセトニトリル勾配で溶離するC-18カラムの分取逆相HPLCを意味する。

【0283】

50

L C - M S 法

方法 1 (3 0 ~ 9 0)

【 0 2 8 4 】

【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		
オーブン温度	50 °C		
MS イオン化法	ESI		

10

20

【 0 2 8 5 】

方法 2 (1 0 ~ 8 0)

【 0 2 8 6 】

【表 3 】

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	90	10
	2.2	20	80
	2.5	20	80
流量	1mL/min		
波長	UV 220 nm		
オーブン温度	50 °C		
MS イオン化法	ESI		

30

40

【 0 2 8 7 】

方法 3 (3 分間)

カラム : Chromolith SpeedRod, RP-18e、50×4.6 mm ; 移動相 : A : 0.01% TFA / 水、B : 0.01% TFA / CH₃CN ; 流速 : 1 mL/分 ; 勾配 :

【 0 2 8 8 】

【表4】

時間(分)	A%	B%
0.0	90	10
2.0	10	90
2.4	10	90
2.5	90	10
3.0	90	10

10

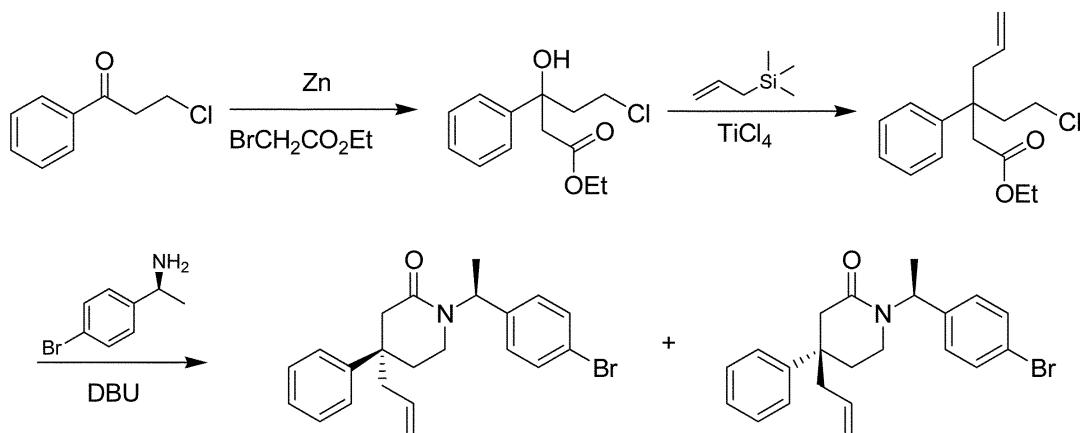
【0289】

実施例1

4 - アリル - 1 - ((1S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン

【0290】

【化67】



20

30

【0291】

工程1

T H F (200mL) 中の 3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (10g、0.059mol) と活性亜鉛粉末 (19g、0.295mol) の攪拌した懸濁液に、ヨウ素 (9g、0.035mol) を加え、次にブロモ酢酸エチル (20g、0.118mol) を室温で滴下した。形成した混合物を30分間加熱還流した。反応物を水でクエンチし、混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を E t O A c で抽出した。有機相を N a 2 S O 4 で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、5 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルペンタン酸エチル (8.0g、53%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (t, 3H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.73 (d, 1H), 2.90 (d, 1H), 3.11 (t, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.94 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.29 (m, 4H)。

40

【0292】

工程2

無水 C H₂ C l₂ (20mL) 中の 5 - クロロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルペンタン酸エチル (1.0g、3.9mmol) の - 78 に冷却した溶液に、アリルトリメチルシラン (4.5g、39mmol) を窒素下で加え、続いて C H₂ C l₂ 中の T i C l₄ の溶液 (16mL、1mol/L) を滴下した。溶液を - 78 で30分間攪拌し、次に一晩加熱還流した。反応物を N a 2 C O 3 水溶液でクエンチした。有機相を分離し、濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、3 - (2 - クロロエチル) - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エン酸エチル (0.5g、45%) を得た。¹H NMR (CDCl₃):

50

δ = 1.08 (t, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.68 (d, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.96 (q, 2H), 5.01 (m, 2H), 5.51 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.29 (m, 2H)。

【0293】

工程 3

CH_3CN (3mL) 中の 3 - (2 - クロロエチル) - 3 - フェニルヘキサ - 5 - エン酸エチル (200mg、0.712mmol)、(S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エタンアミン (160mg、0.784mmol)、及び DBU (220mg、1.45mmol) の混合物を、72時間加熱還流した。混合物を 1N HCl 水溶液で洗浄し、有機相を濃縮して、粗生成物を得、それを TLC により精製して、2つの異性体を得た。

10

【0294】

異性体 1 : (S) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (20mg、7%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ = 1.38 (d, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 6.68 (d, 2H), 7.18 (m, 5H), 7.24 (m, 2H)。

異性体 2 : (R) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (20mg、7%)。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ = 1.12 (d, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H), 4.88 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (d, 2H)。

20

【0295】

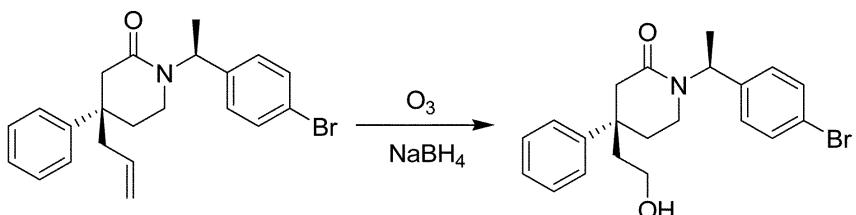
実施例 2

1 - ((1S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン

異性体 1

【0296】

【化68】



30

【0297】

塩化メチレン (20mL) 中の (S) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (20mg、0.05mmol) の溶液を、-78℃ に冷却し、青色が出現するまでオゾンを泡立て入れた。次に NaBH_4 (20mg、0.5mmol) を上記の溶液に 0℃ で加え、混合物を一晩攪拌した。反応物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、それを分取 TLC により精製して、(R) - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (2mg、10%)を得た。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) : δ = 1.38 (d, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 5.91 (m, 1H), 6.69 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 7.26 (m, 3H)。

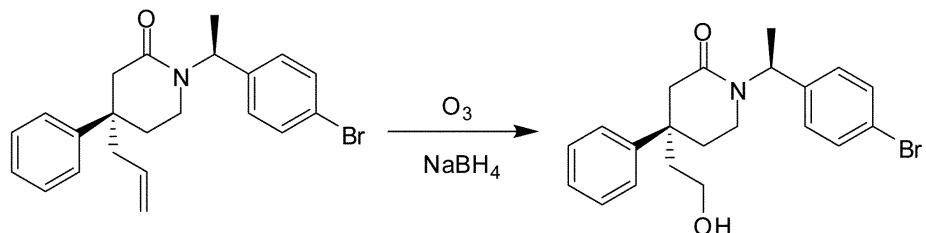
40

【0298】

異性体 2

【0299】

【化69】



【0300】

上述の手順を、(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(20mg、0.05mmol)に適用して、(S)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(2.2mg、11%)を得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (d, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.52 (m, 3H), 3.08 (dd, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.34 (m, 2H)。

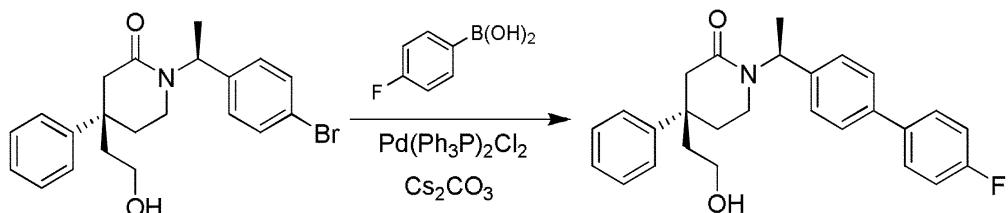
【0301】

実施例3

1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン

【0302】

【化70】



【0303】

異性体1：

1,4-ジオキサン(2mL)中の(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(30mg、0.072mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(15mg、0.11mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(5mg)、及びCs₂CO₃水溶液(0.1mL、2M)の混合物を、攪拌し、2時間加熱還流した。有機相を分離し、濃縮して、粗生成物を得、それを分取TLCにより精製して、(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(3.0mg、10%)を得た。LC-MS法2、t_R = 2.103分、m/z = 440.1。¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.46 (d, 3H), 1.83 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 6.02 (q, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.40 (m, 2H)。

【0304】

10

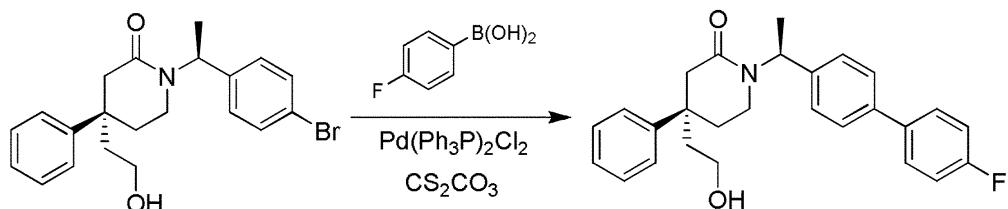
20

20

30

40

【化71】



【0305】

異性体2：

1,4-ジオキサン(2mL)中の(S)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(25mg、0.062mmol)、4-フルオロフェニルボロン酸(15mg、0.093mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(5mg)、及びCs₂CO₃水溶液(0.1mL、2M)の混合物を攪拌し、2時間加熱還流した。有機相を分離し、濃縮して、粗生成物を得、それを分取TLCにより精製して、(S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(3.0mg、12%)を得た。LC-MS法2、t_R = 2.167分、m/z = 440.1。
¹H NMR (CDCl₃): 1.18 (d, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 6.04 (q, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.46 (m, 4H)。

【0306】

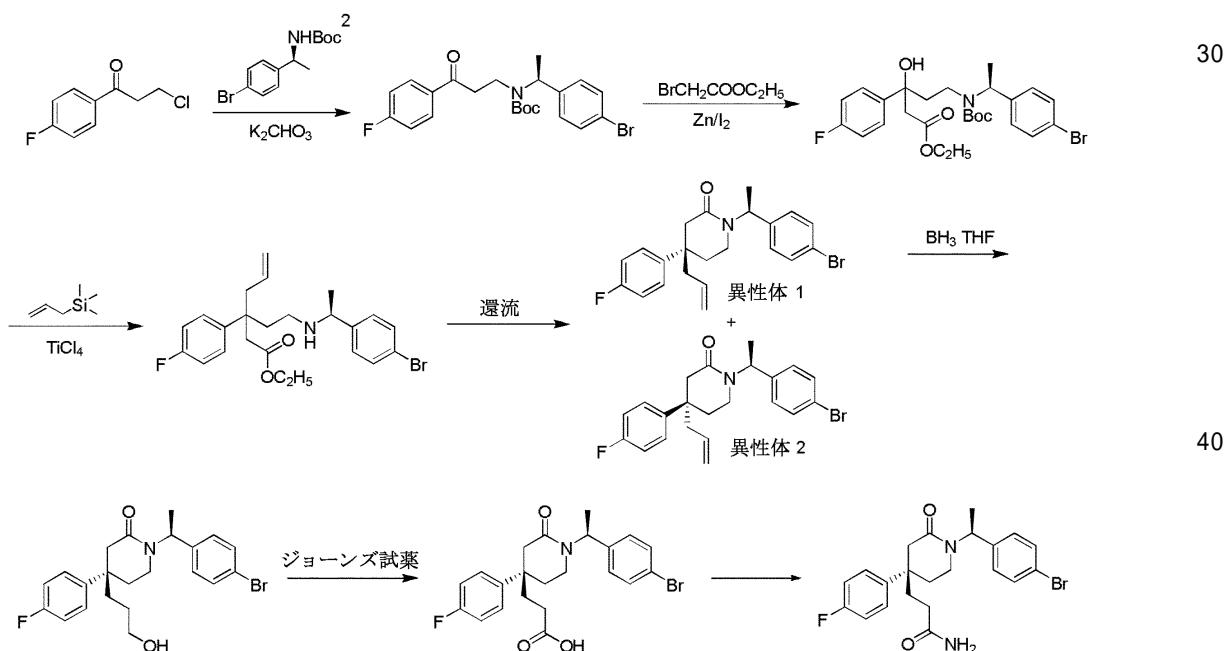
実施例4

3-(1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロパンアミド

異性体1

【0307】

【化72】



【0308】

工程1

アセトニトリル(100mL)中の3-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)プロパン-1-オン(5.4g、29mmol)の溶液に、(S)-tert-ブチル1-(4-ブロモ

10

20

30

40

50

フェニル)エチルカルバマート、29mmol)、K₂CO₃(12.4g、90mmol)及びKI(14.9g、90mmol)を加えた。混合物を一晩還流した。反応混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して、粗(S)-tert-ブチル1-(4-プロモフェニル)エチル(3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル)カルバマート(13g)を得、それを精製しないで次の工程に使用した。

【0309】

工程2

THF(200mL)中の(S)-tert-ブチル1-(4-プロモフェニル)エチル(3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル)カルバマート(13g、28.9mmol)と亜鉛粉末(9.4g、0.144mol)の攪拌した懸濁液に、ヨウ素(4.40g、0.173mol)及びプロモ酢酸エチル(9.7g、57.7mmol)を室温で加えた。混合物を2時間加熱還流し、水を加えてクエンチした。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液をEtOAcで抽出した。有機相を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシペンタン酸エチル(4.8g、31%)を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.02 (t, 3H), 1.29-1.41 (m, 12H), 1.88 (m, 1H), 2.51-2.73 (m, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.96 (q, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 4H), 7.11 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.36 (m, 3H)。

【0310】

工程3

無水CH₂Cl₂(40mL)中の5-((tert-ブトキシカルボニル)((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシペンタン酸エチル(2.0g、3.72mmol)の-78の溶液に、アリルトリメチルシラン(4.40g、37.2mmol)及びCH₂Cl₂中のTiCl₄の溶液(19mL、1M)を窒素下で加えた。溶液を-78で30分間攪拌し、室温に温め、一晩加熱還流した。反応物をNa₂CO₃水溶液でクエンチし、有機相を分離し、濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(2-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチルアミノ)エチル)-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン酸エチル(500mg、29%)を得た。¹H NMR (CDCl₃): 0.99 (t, 3H), 1.99 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.89 (q, 2H), 4.93 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.41 (m, 2H)。

【0311】

工程4

3-(2-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチルアミノ)エチル)-3-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-エン酸エチル(500mg、1.08mmol)とエタノール(20mL)の混合物を一晩加熱還流した。混合物を濃縮して、粗生成物を得、それを分取TLCにより精製して、2つのジアステレオマー生成物を得た。

【0312】

異性体1: (S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン(150mg、33%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 1.91-2.09 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 5.46 (m, 1H), 5.94 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)。

異性体2: (R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン(170mg、38%)。¹H NMR (CDCl₃): 1.21 (t, 3H), 1.79 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.91 (d, 2H), 4.92 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 6.01 (q, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.42 (m, 2H);

10

20

30

40

50

【0313】

工程5

T H F (5 mL) 中の (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) ピペリジン - 2 - オン (70 mg, 0.169 mmol) の溶液に、 B H ₃ / T H F (0.6 mL, 1 M) を窒素雰囲気下、 0 度で加えた。混合物を 2 時間攪拌し、反応物を水でクエンチした。 N a O H 水溶液 (1 M, 2 mL) 及び H ₂ O ₂ (1 mL, 30 %) を上記の混合物に加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。混合物を E t O A c で抽出し、合わせた有機相を濃縮して、粗生成物を得、それを分取 H P L C により精製して、 (S) - 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) ピペリジン - 2 - オン (30 mg, 41 %) を得た。 ¹H N M R (C D C l ₃): 1.36 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 5.92 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.14 (m, 4H)。

【0314】

工程6

アセトン (2 mL) 中の (S) - 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) ピペリジン - 2 - オン (30 mg, 0.069 mmol) の溶液に、ジョーンズ試薬 (0.3 mL, 2.5 M) を 0 度で加えた。混合物を 0.5 時間攪拌し、 E t O A c で希釈し、水で洗浄した。有機相を濃縮して、粗 3 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピペリジン - 4 - イル) プロパン酸 (28 mg, 90 %) を得、それを更に精製しないで次の工程のために使用した。

【0315】

工程7

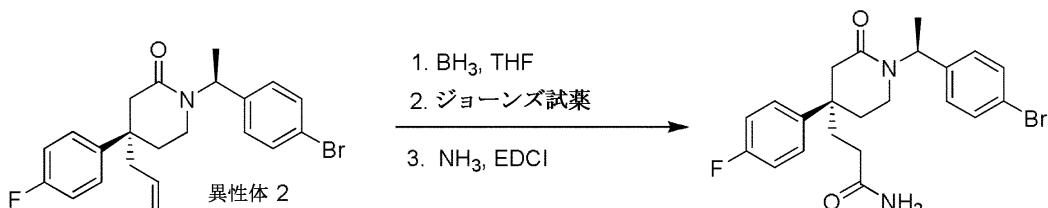
C H ₂ C l ₂ 中の 3 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピペリジン - 4 - イル) プロパン酸 (28 mg, 0.063 mmol) 、 E D C I (38 mg, 0.189 mmol) 、 H O B t (26 mg, 0.189 mmol) 、及び D I E A (82 mg, 0.63 mmol) の溶液に、 N H ₃ を 0 度で充填した。混合物を一晩攪拌し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮して、粗生成物を得、それを分取 H P L C により精製して、 3 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピペリジン - 4 - イル) プロパンアミド (6 mg, 21 %) を得た。 L C - M S 法 2 、 t _R = 1.869 分、 m / z = 447. ¹H N M R (C D C l ₃): 1.46 (d, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.14 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.51 (d, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.94 (q, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (m, 2H)。

【0316】

異性体2

【0317】

【化73】



【0318】

すぐ上の工程 5 ~ 7 に記載のそれら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) ピペリ

ジン - 2 - オンから、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 - オキソピペリジン - 4 - イル) プロパンアミドを調製した。LC - MS 法 2、 $t_R = 1.92$ 分、 $m/z = 448.7$ 。 1H NMR ($CDCl_3$) 1.24 (d, 3H), 1.71-1.84 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.11 (d, 2H), 5.44 (br, 1H), 5.89 (q, 1H), 6.11 (m, 1H), 7.01 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 7.39 (m, 2H)。

(0 3 1 9)

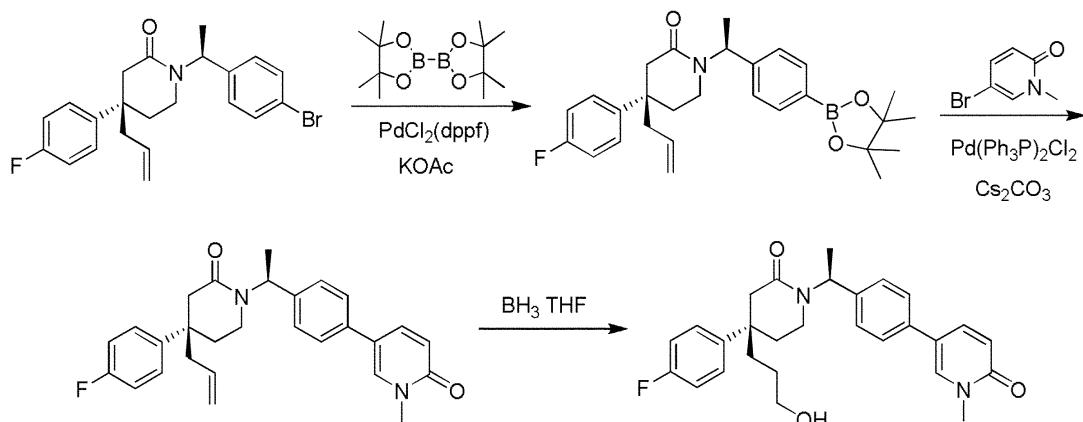
実施例 5

5 - (4 - ((1 S) - 1 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル) エチル) フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン

異性体 1

〔 0 3 2 0 〕

【化 7 4】



【 0 3 2 1 】

工程 1

D M S O (2 mL) 中の (S) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペリジン - 2 - オン (170 mg, 0.410 mmol) 、 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) (138 mg, 0.544 mmol) 、 P d C l₂ d p p f (12 mg, 0.014 mmol) 及び K O A c (141 mg, 1.435 mmol) の混合物を、 90 度 20 時間加熱した。混合物を E t O A c で希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮して、粗生成物を得、それを T L C により精製して、 (S) - 4 - アリル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 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) ピペリジン - 2 - オン (120 mg, 63%) を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.29 (s, 12H), 1.48 (d, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.26 (m, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.52 (d, 1H), 2.92 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.04 (q, 1H), 6.92 (m, 4H), 7.12 (m, 2H), 7.59 (m, 2H)。

【 0 3 2 2 】

工程 2

1,4-ジオキサン(3mL)中の(S)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-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)ピペリジン-2-オン(120mg, 0.260mmol)、5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(80mg, 0.31mmol)、PdCl₂(Ph₃P)₂(12mg)、Cs₂CO₃(0.4mL, 0.8mmol)の混合物を、2時間加熱還流した。混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮して、生成物を得、それをTLCにより精製して、5-((S)-1-((S)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-1-イル)

エチル)フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (4.5 mg、3.9%)を得た。¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.49 (d, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 4.92 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.11 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.49 (m, 1H)。

【0323】

工程3

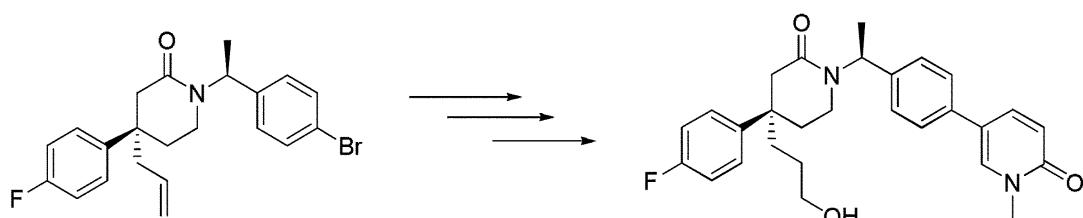
THF (3 mL) 中の 5 - (4 - ((S) - 1 - ((S) - 4 - アリル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル)エチル)フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (4.5 mg、0.10 mmol) の溶液に、BH₃ / THF (0.3 mL、1 M) を窒素雰囲気下、0°で加えた。混合物を2時間攪拌した。反応物を水でクエンチした。NaOH水溶液 (1 M、0.6 mL) 及びH₂O₂ (0.3 mL、30%) を上記の混合物に加えた。得られた混合物を1時間攪拌した。混合物をEtOAcで抽出し、合わせた有機相を濃縮して、粗生成物を得、それを分取HPLCにより精製して、5 - (4 - ((S) - 1 - ((S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル)エチル)フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (1.0 mg、2%)を得た。LC - MS法2、t_R = 1.63分、m/z = 463.1。¹H NMR (CDCl₃): 1.42 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.44 (d, 2H), 2.99 (m, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 6.01 (q, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.89 (m, 4H), 7.14 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.49 (m, 1H)。

【0324】

異性体2

【0325】

【化75】



30

【0326】

すぐ上の工程1～3に記載のそれらと同様の手順に従って、(R) - 4 - アリル - 1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)エチル) - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペリジン - 2 - オンから、5 - (4 - ((S) - 1 - ((R) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル)エチル)フェニル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オンを調製した。LC - MS法2、t_R = 1.725分、m/z = 463.1。¹H NMR (CDCl₃): 1.12 (d, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.92 (m, 3H), 2.51 (d, 1H), 2.61 (m, 3H), 3.04 (d, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.4236 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 5.93 (q, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 7.16 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (m, 1H)。

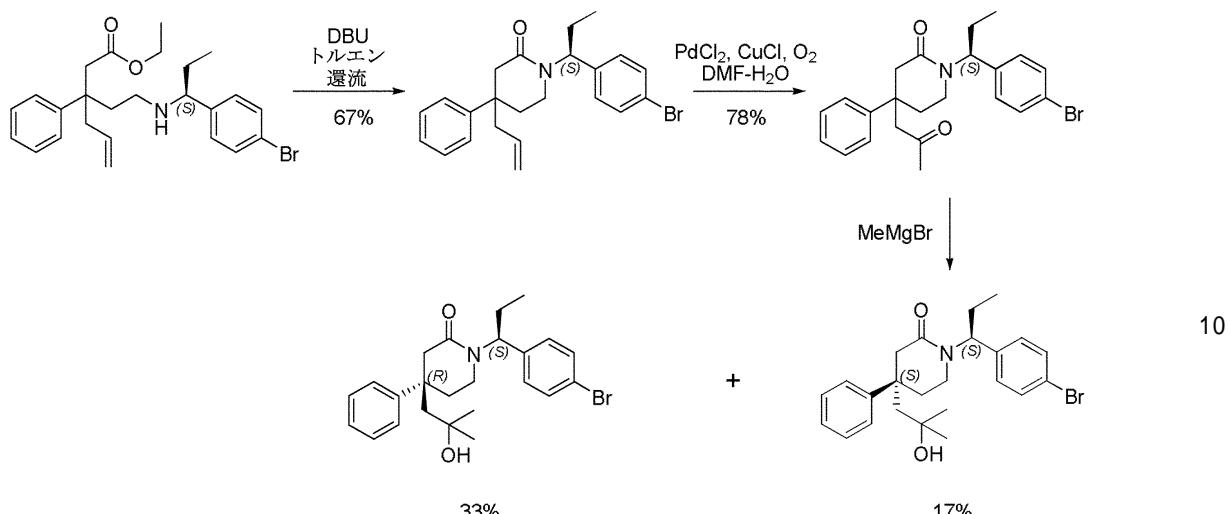
【0327】

実施例6

1 - ((S) - 1 - (4 - プロモフェニル)プロピル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン

【0328】

【化76】



【0329】

工程1. 4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン

トルエン(10mL)中の3-(2-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピルアミノ)エチル)-3-フェニルヘキサ-5-エン酸エチル(0.5028g、1.10mmol)とDBU(1.30g、8.54mmol)の混合物を、窒素下で2日間加熱還流した。反応混合物を室温に冷まし、2N HCl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出して、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物を、ヘキサン類/EtOAcで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン0.3045g(67%)を得た。LC-MS法3 t_R = 2.18、2.22分、m/z 412、414(MH⁺)。

【0330】

工程2. 1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(2-オキソプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン

丸底フラスコに塩化銅(I)(0.3100g、3.13mmol)を入れ、DMF(7.5mL)中の4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(0.3045g、0.74mmol)の溶液を加え、続いてH₂O(2mL)及び塩化パラジウム(II)(0.0670g、0.38mmol)を加えた。反応混合物を酸素バルーン下、室温で20時間激しく攪拌し、EtOAcで希釈し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物をヘキサン類/EtOAcで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(2-オキソプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン0.2475g(78%)を得た。LC-MS法3 t_R = 1.87、1.93分、m/z 428、430(MH⁺)。

【0331】

工程3. (R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン及び(S)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン

THF(5mL)中の1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(2-オキソプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(0.2475g、0.58mmol)の溶液に、Et₂O(3.0M、1.0mL、3.0mmol)中のメチルマグネシウムブロミドの溶液を窒素下、-78で加えた。-78で2時間後、反応混合物を室温でさらに1.5時間攪拌した。次に、反応物をドライアイス-アセトン浴で冷却し、飽和NH₄Cl水溶液で抽出して、ヘキサン類/EtOAcで溶離するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(0.1235g、41%)を得た。LC-MS法3 t_R = 1.87、1.93分、m/z 428、430(MH⁺)。

10

20

30

40

50

C_4Cl 水溶液 (3 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 で抽出して、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物を、逆相 HPLC (SunFire (商標) Prep C₁₈ OBD (商標) 5 μm 19 \times 250 mm カラム、10% 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 13 分、次に 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% CF_3COOH 4 分、流速 / 流量 2.5 mL/分) により精製して、2つのジアステレオマー生成物を得た。

【0332】

異性体 1： 固体として (R) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (0.0837 g、33%)。LC - MS 法 3 $t_{\text{R}} = 1.93$ 分、 $m/z = 444, 446$ (MH^+) ; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.16-7.07 (m, 7H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 17.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.08-1.76 (m, 7H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.64 (s, 3H)。 10

異性体 2： (S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) プロピル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (0.0440 g、17%)、LC - MS 法 3 $t_{\text{R}} = 1.98$ 分、 $m/z = 444, 446$ (MH^+) ; ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.57-5.53 (m, 1H), 3.43 (dd, $J = 17.9, 2.9$ Hz, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 3H), 1.52-1.44 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。 20

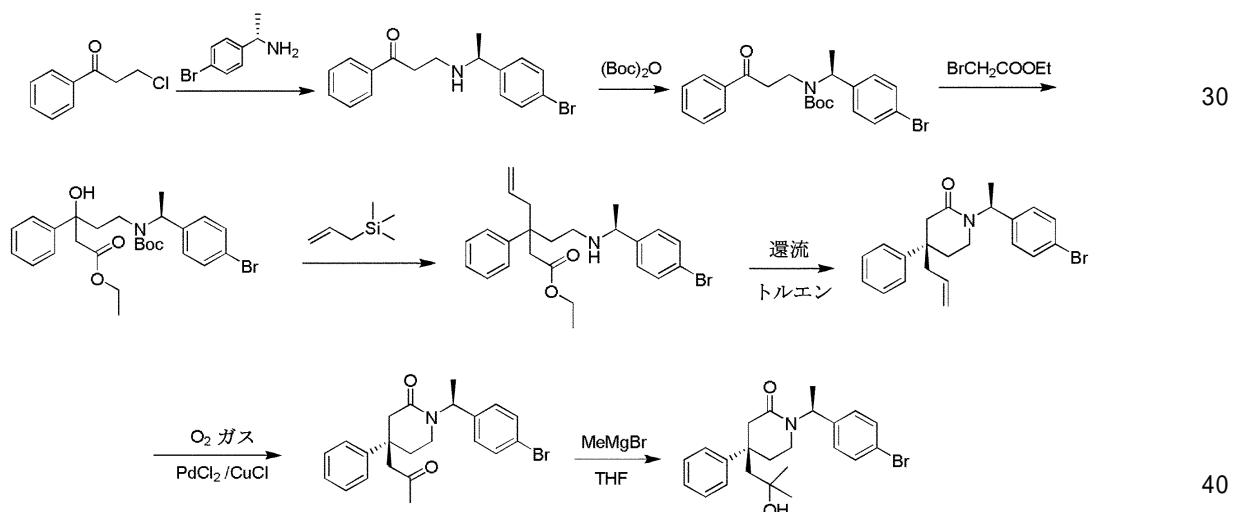
【0333】

実施例 7

(R) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン

【0334】

【化77】



【0335】

工程 1

アセトニトリル (400 mL) 中の 3 - クロロ - 1 - フェニルプロパン - 1 - オン (3.6 g、21.4 mmol) の溶液に、(S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エタンアミン (5.1 g、25.6 mmol)、 K_2CO_3 (5.9 g、42.8 mmol) 及び KI (7.1 g、42.8 mmol) を加え、混合物を一晩還流した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗 (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 (6.8 g) を得、それを精製しないで次の工程に使用した。

【0336】

工程 2

CH_2Cl_2 (500mL) 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 (50g, 151mmol) の溶液に、トリエチルアミン (46g, 453mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (49g, 226mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1N HCl 水溶液で $\text{pH} = 6 \sim 7$ に調整し、 CH_2Cl_2 で抽出した。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、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、(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)カルバマート (55g, 85%) を得た。

【0337】

10

工程 3

THF (500mL) 中の得られた (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)カルバマート (50g, 116mmol) 及び亜鉛粉末 (38g, 232mmol) の溶液に、 THF 中のヨウ素 (71g, 278mmol) 及び 2-ブロモ酢酸エチル (38.7g, 232mmol) を加えた。混合物を 2 時間加熱還流した。反応混合物を水でクエンチし、濾過した。濾液を EtOAc で抽出した。有機相を濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシ-3-フェニルペンタン酸エチル (25g, 38%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.03 (m, 3H), 1.08-1.23 (m, 3H), 1.33 (m, 9H), 1.75 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.39 (m, 1H)。

20

【0338】

工程 4

無水 CH_2Cl_2 (240mL) 中の 5-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシ-3-フェニルペンタン酸エチル (24g, 46.2mmol) の -78 に冷却した溶液に、アリルトリメチルシラン (53g, 46.2mmol) を窒素下で加え、続いて CH_2Cl_2 (236mL) 中の塩化チタン (IV) (44g, 236mmol) の溶液を滴下した。溶液を -78 で 0.5 時間攪拌し、次に室温温まるにまかせて、一晩加熱還流した。反応混合物を NaSO_4 水溶液でクエンチし、有機相を分離し、濃縮して、粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-(2-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)エチル)-3-フェニルヘキサ-5-エン酸エチル (4.67g, 22%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.03 (m, 3H), 1.15 (m, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.31 (m, 2H)。

30

【0339】

工程 5

無水トルエン (80mL) 中の 3-(2-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチルアミノ)エチル)-3-フェニルヘキサ-5-エン酸エチル (4.6g, 9.1mmol) の溶液に、2日間加熱還流した。反応物を濃縮して、粗 (S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-フェニルピペリジン-2-オンを得た。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、最終生成物 (1.2g, 33%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.13 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.42 (m, 2H)。

40

【0340】

工程 6

三口フラスコ中で、DMF 水溶液 (DMF 15mL 及び水 5mL) 中の PdCl_2 (1.80mg, 1mmol) と CuCl (500mg, 5mmol) の混合物を、酸素雰囲気下、室温で 1 時

50

間攪拌し、(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(2g、純度=65%、3.3mmol)を加えた。混合物を酸素雰囲気下、室温で24時間激しく攪拌した。反応混合物をNaHCO₃水溶液でクエンチした。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、残留物を分取TLCにより精製して、(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-オキソプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(400mg、29.6%)を得た。

【0341】

工程7

無水THF(20mL)中の(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-オキソプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(82mg、0.2mmol)の溶液に、メチルマグネシウムプロミド(0.4mL、3M)を窒素下、-78で滴下した。形成した混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃水溶液(5mL)でクエンチした。層を分離した。水層をEtOAc(3×8mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和NaCl水溶液(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧で濃縮して、粗生成物を得、それを分取HPLCにより精製して、(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(60mg、70.5%)を得た。LC-MS法2、t_R=2.131分、m/z=454。¹H NMR(CDCl₃): 0.85(s, 3H), 1.05(s, 3H), 1.46(m, 3H), 1.85-1.89(m, 1H), 1.96-2.18(m, 4H), 2.73-2.76(m, 1H), 2.89-2.94(m, 1H), 3.58-3.63(m, 1H), 5.91-5.96(m, 1H), 6.95-6.97(m, 1H), 7.21-7.34(m, 7H)。

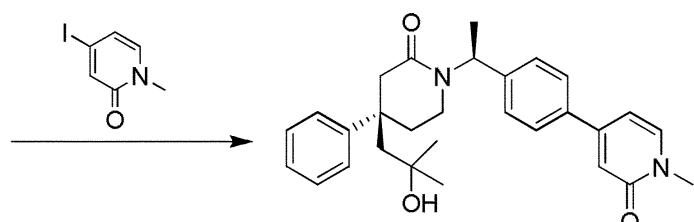
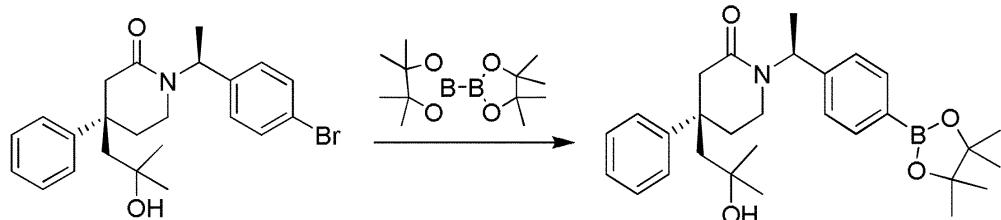
【0342】

実施例8

4-(4-((S)-1-((R)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

【0343】

【化78】



【0344】

工程1

乾燥DMSO(5mL)中の(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(150mg、0.35mmol)及び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)(133mg、0.52mmol)の溶液に、KOAc(86mg、0.875mmol)及びPd(dppf)Cl₂(80mg、0.85mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(10mL)で抽出した。水層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧で濃縮して、粗生成物を得、それを分取HPLCにより精製して、(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン(110mg、64.5%)を得た。

7.5 mmol) を加えた。添加後、混合物を 100 ℃ に 2 時間温めた。TLC が出発物質の消失を示した後、固体を濾別した。水 (8 mL) 及び EtOAc (10 mL) を加え、有機層を分離し、水層を EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R)-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)ピペリジン-2-オン (40 mg、24%)を得、それをカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0345】

工程 2

乾燥 1,4-ジオキサン (5 mL) 中の (R)-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)ピペリジン-2-オン (20 mg、0.042 mmol) 及び 4-ヨード-1-メチルピリジン-2 (1 H)-オン (7.8 mg、0.084 mmol) の溶液に、CS₂CO₃ (0.042 mL、0.084 mmol) 及び Pd(PPh₃)₂C₁ (10 mg) を加えた。添加後、混合物を窒素下、110 ℃ で 2 時間温めた。TLC が出発物質の消失を示した後、固体を濾別した。水 (20 mL) 及び EtOAc (10 mL) を加え、有機層を分離し、水層を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-(4-((S)-1-((R)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-1-メチルピリジン-2 (1 H)-オン (2.63 mg、14%)を得、それを分取 HPLC により精製した。LC-MS 法 2、t_R = 1.163 分、m/z = 459.2。¹H NMR (CDCl₃): 0.81 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.99-2.18 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 5.95 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.24 (m, 6H), 7.32 (d, 1H)。

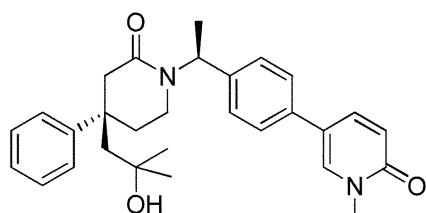
【0346】

実施例 9

5-(4-((S)-1-((R)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-1-メチルピリジン-2 (1 H)-オン

【0347】

【化79】



【0348】

実施例 8 工程 2 に記載のものと同様の手順に従って、(R)-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)ピペリジン-2-オン及び 5-ブロモ-1-メチルピリジン-2 (1 H)-オンから、標記化合物を調製した。LC-MS 法 2、t_R = 1.171 分、m/z = 459.2。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.98-2.19 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 6.00 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.62 (d, 1H)。

【0349】

実施例 10

10

20

20

30

30

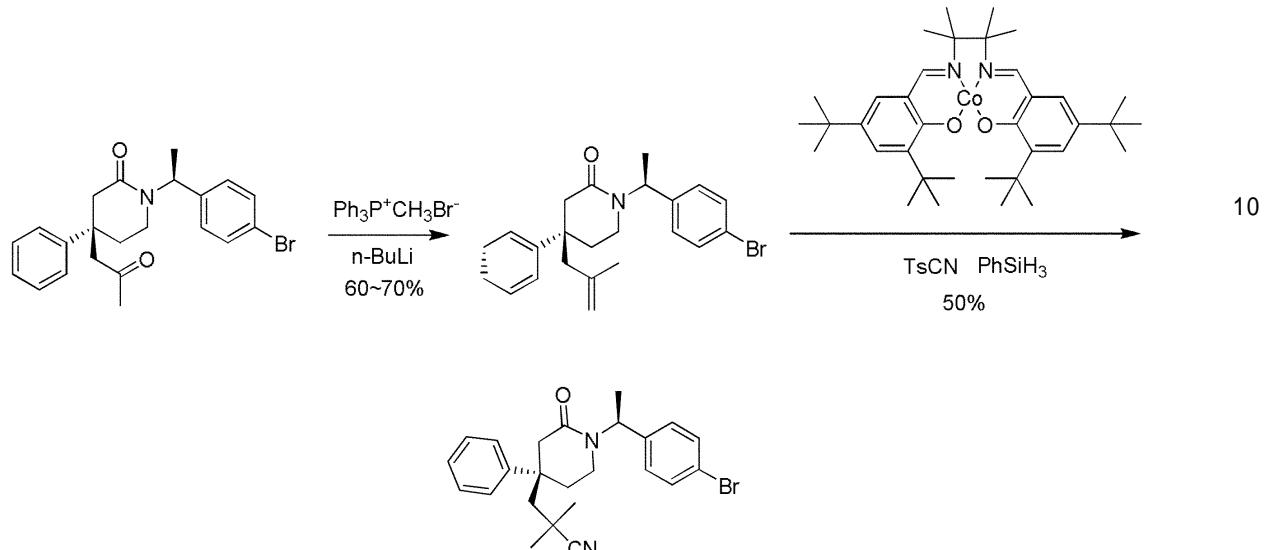
40

50

3 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル

【0350】

【化80】



【0351】

20

工程1

T H F (8 mL) 中の C H ₃ P P h ₃ B r (8 6 3 . 9 mg、 2 . 4 2 mmol) の溶液に、 n - B u L i (0 . 6 7 8 mL、 1 . 6 9 mmol) を N ₂ 下、 - 7 8 で加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、 T H F (5 mL) 中の (R) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (2 - オキソプロピル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (1 0 0 mg、 0 . 2 4 mmol) の溶液を加え、混合物を還流下で一晩攪拌した。反応物を飽和 N H ₄ C I 水溶液でクエンチし、 E t O A c で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得、それを分取 T L C により精製して、 (S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (2 - メチルアリル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (6 0 mg、 6 0 %) を得た。

30

【0352】

工程2

無水 E t O H (5 mL) 中の (S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 4 - (2 - メチルアリル) - 4 - フェニルピペリジン - 2 - オン (3 0 mg、 0 . 0 7 mmol) 、コバルト(II)錯体(これの調製は、以下に記載されている) (0 . 4 6 mg、 0 . 0 0 0 7 mmol) 、 T s C N (1 9 . 8 mg、 0 . 1 1 mmol) 及び P h S i H ₃ (8 . 4 mg、 0 . 0 8 mmol) の溶液を、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した後、残留物を分取 T L C により精製して、 3 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル) エチル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル (1 5 mg、 5 0 %) を得た。 L C - M S 法

40

【0353】

工程2で使用したコバルト(II)錯体の調製

5 0 mL フラスコに N , N ' - ビス (3 , 5 - ジ - t e r t - ブチルサリチリデン) - 1 , 1 , 2 , 2 - テトラメチルエテンジアミン (0 . 4 3 0 2 g、 0 . 7 8 mmol、 1 . 0 当量) 、 E t O H (1 7 mL) 、及び C o (O A c) ₂ (0 . 1 3 8 5 g、 0 . 7 8 mmol、 1 . 0 当量) を入れた。混合物を脱ガスし、次に窒素下で3時間加熱還流して、室温に冷ました。沈殿物を濾過し、紫色の固体を E t O H (1 0 mL) で洗浄、高真空下で乾燥させて、コバルト(II)錯体 0 . 3 5 3 3 g (7 5 %) を得た。

【0354】

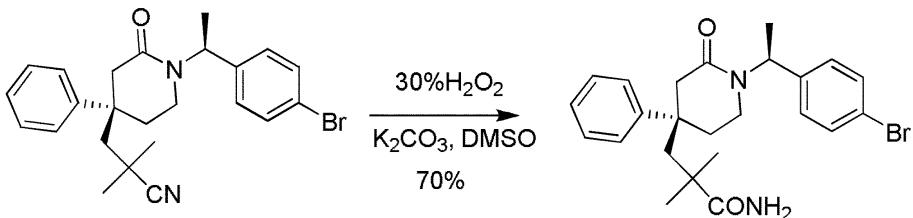
実施例1 1

50

3 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド

【0355】

【化81】



10

【0356】

DMSO (3mL) 中の 3 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンニトリル (11mg、0.025mmol) の溶液に、K₂CO₃ (6.9mg、0.05mmol) 及び 30% H₂O₂ (5.7mg、0.05mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。水 (2mL) で希釈した後、混合物を EtOAc (3 × 2mL) で洗浄した。水層を pH = 3 ~ 4 に酸性化し、EtOAc (3 × 2mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 2mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して、減圧下で濃縮した。粗生成物を減圧下で乾燥させ、TLC 及び分取 HPLC により精製して、3 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - (4 - ブロモフェニル)エチル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピペリジン - 4 - イル) - 2 , 2 - ジメチルプロパンアミド (8mg、70%) を得た。LC-MS 法 20 t_R = 1.36 分、m/z = 481、479、459、457; ¹H NMR (CDCl₃): 0.78 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 2.0 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.20 (m, 5H)。

【0357】

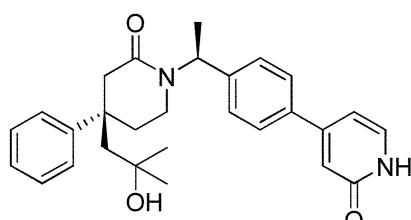
実施例 12

4 - ((4 - ((S) - 1 - ((R) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル)エチル)フェニル)ピリジン - 2 (1H) - オン

30

【0358】

【化82】



40

【0359】

実施例 8 工程 2 に記載のものと同様の手順に従って、(R) - 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)ピペリジン - 2 - オン及び 4 - ヨードピリジン - 2 (1H) - オンから、標記化合物を調製した。LC-MS 法 2 t_R = 0.9 分、m/z = 444.9; ¹H NMR (CDCl₃): 0.87 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.42 (d, 3H), 1.81 (d, 2H), 2.00 (m, 4H), 2.65 (d, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.33 (m, 1H)。

【0360】

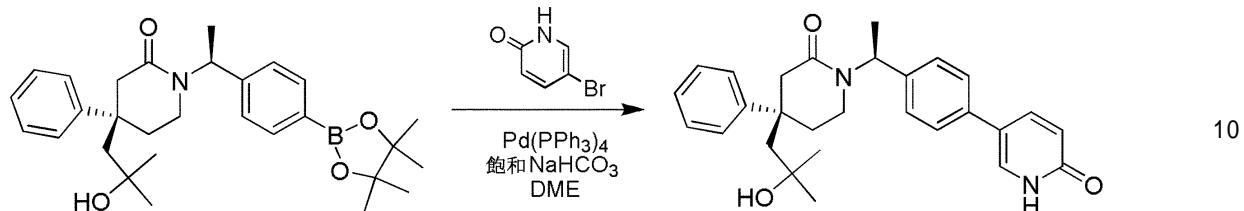
50

実施例 13

5 - (4 - ((S) - 1 - ((R) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) エチル) フェニル) ピペリジン - 2 (1 H) - オン

【 0 3 6 1 】

【 化 8 3 】



【 0 3 6 2 】

D M E (6 mL) 中の 5 - ブロモピペリジン - 2 (1 H) - オン (3 0 mg、 0 . 1 7 mmol) の溶液に、 P d (P P h 3) 4 (1 0 mg、 0 . 0 1 mmol) を N 2 下で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。 E t O H (2 mL) 中の (R) - 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) ピペリジン - 2 - オン (2 5 mg、 0 . 0 5 mmol) を加え、 続いて飽和 N a H C O 3 水溶液 (2 mL) を加えた。混合物を N 2 下、 1 0 0 でさらに 2 時間攪拌した。反応物を H 2 O でクエンチし、 E t O A c (3 ×) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濃縮して、最終粗生成物を得、それを分取 T L C により精製して、 5 - (4 - ((S) - 1 - ((R) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピペリジニル) エチル) フェニル) ピペリジン - 2 (1 H) - オン (4 . 5 mg、 2 0 %) を得た。 L C - M S 法 2 t R = 1 . 0 3 4 分、 m / z = 4 4 5 . 2 ; 1 H N M R (C D C l 3) : 0.86 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.82 (d, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.62 (d, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 6.0 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.78 (m, 1H)。

【 0 3 6 3 】

生物学的試験の実施例 1

本発明の化合物による 1 1 - H S D 1 のミクロソーム調製物の阻害を、本質的に以前に記載されたように測定した (K. Solly, S.S. Mundt, H.J. Zokian, G.J. Ding, A. Hermanowski-Vosatka, B. Strulovici, and W. Zheng, High-Throughput Screening of 11-Beta-Hydroxyseroid Dehydrogenase Type 1 in Scintillation Proximity Assay Format. Assay Drug Dev Technol 3 (2005) 377-384)。全反応を、 9 6 ウェルの透明で柔軟な P E T Microbeta プレート (PerkinElmer) 中にて室温で実施した。 4 9 μ l の基質溶液 (5 0 mM H E P E S (p H 7 . 4), 1 0 0 mM K C l 、 5 mM N a C l 、 2 mM M g C l 2 、 2 mM N A D P H 、 及び 1 6 0 nM [3 H] コルチゾン (1 Ci / mmol)) を分注すること、及び被験化合物を 0 . 1 mM から出発して 1 0 の平方根 (half-log) ずつ予め D M S O で希釈したもの (8 濃度) 1 μ L と混合することによりアッセイを開始した。 1 0 分間の予備インキュベーションの後に、ヒト 1 1 - H S D 1 を過剰発現している C H O 細胞から単離したミクロソームを含有する 5 0 μ L の酵素溶液 (総タンパク質 1 0 ~ 2 0 μ g / m l) を添加し、プレートを室温で 9 0 分間インキュベーションした。 1 0 μ M 1 8 - グリシルレチニ酸、 5 mg / m l のプロテイン A コーティングした Y S i S P A ビーズ (G E Healthcare) 、及び 3 . 3 μ g / m l の抗コルチゾール抗体 (East Coast Biologics) を Superblock 緩衝液 (Bio-Rad) 中に含有する S P A ビーズ懸濁液 5 0 μ L を添加することによって、反応を停止させた。プレートを室温で 1 2 0 分間振盪し、 [3 H] コルチゾールに対応する S P A シグナルを、 Microbeta プレートリーダーで測定した。

【 0 3 6 4 】

10

20

30

40

50

生物学的試験の実施例 2

本発明の化合物による 11 - H S D 1 の阻害を、以下のように全細胞（ホールセル）で測定した。アッセイ用細胞は、以下の二つの入手源から得た。すなわち、Zen-Bio, Inc. からの完全に分化したヒト大網脂肪細胞及び Lonza Group Ltd. からのヒト大網前脂肪細胞である。Zen-Bio Inc. からの分化前の大網脂肪細胞は、96 ウェルプレートに入った状態で購入し、前駆型前脂肪細胞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、脂肪生成ホルモン及び脂質生成ホルモン（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、及び P P A R - アゴニスト）を培地に補充することにより前脂肪細胞の分化を誘導した。完全脂肪細胞培地（D M E M / H a m ' s F - 1 2 (1 : 1, v/v)、H E P E S (p H 7.4)、ウシ胎児血清、ペニシリン、ストレプトマイシン、及びアンホテリシン B、Zen-Bio, Inc. によって供給）中で 37 、 5 % C O 2 中で細胞を維持した。 10

【 0 3 6 5 】

前脂肪細胞は、Lonza Group Ltd. から購入し、37 、 5 % C O 2 中でウシ胎児血清、ペニシリン、及びストレプトマイシン（Lonza によって供給）を補充した前脂肪細胞成長培地 - 2 中で培養した。インスリン、デキサメタゾン、インドメタシン、及びイソブチル - メチルキサンチン（Lonza によって供給）を前脂肪細胞成長培地 - 2 に添加することによって、前脂肪前駆細胞を分化させた。細胞を分化因子に 7 日間曝露し、この時点で細胞は分化し、アッセイの準備が整った。アッセイ実施の前日に、分化した大網脂肪細胞を無血清無フェノールレッド培地に移し、一晩インキュベーションに供した。アッセイを総容積 200 μL で行った。0.1 % (v/v) の D M S O 及び様々な濃度の被験化合物を含有する無血清無フェノールレッド培地と共に細胞を少なくとも 1 時間予備インキュベーションしてから、[3 H] コルチゾンのエタノール溶液（50 Ci/mmol, ARC, Inc.）を添加し、コルチゾンの終濃度を 100 nM とした。細胞を 37 、 5 % C O 2 中で 3 ~ 4 時間インキュベーションした。放射性基質の非存在下で陰性対照をインキュベーションし、インキュベーションの終了時に同量の [3 H] コルチゾンを加えた。[3 H] コルチゾールの形成は、シンチレーション近接アッセイ（S P A）での各上清 25 μL を分析することによってモニターした（Solly, K.; Mundt, S. S.; Zokian, H. J.; Ding, G. J.; Hermanowski-Vosatka, A.; Strulovici, B.; Zheng, W. Assay Drug Dev. Technol. 2005, 3, 37 7-384）。本発明の多数の化合物がこのアッセイにおいて有意な活性を示した。 20 30

【 0 3 6 6 】

【表5】

生物学的アッセイ結果の表

化合物	生物学的試験例 1	
	IC ₅₀ 分布範囲 ^a	100 nM での 平均阻害%
実施例 1 異性体 1	nt	nt
実施例 1 異性体 2	nt	nt
実施例 2 異性体 1	++	100.7
実施例 2 異性体 2	++	73.8
実施例 3 異性体 1	++	97.9
実施例 3 異性体 2	++	61.3
実施例 4 異性体 1	++	96.8
実施例 4 異性体 2	#	27.8
実施例 5 異性体 1	++	94.0
実施例 5 異性体 2	#	10.7
実施例 6 異性体 1	++	98.3
実施例 6 異性体 2	++	82.6
実施例 7	++	98.0
実施例 8	++	93.0
実施例 9	++	92.7
実施例 10	++	96.0
実施例 11	++	95.5
実施例 12	++	95.9
実施例 13	++	94.3

^a ++ は IC₅₀ = <100 nM を意味し、# は IC₅₀ > 100 nM を意味し、nt は試験せずを意味する。

【0 3 6 7】

【表6】

予想化合物

番号	化合物名
1	4-メチル-4-フェニル-1-m-トリルピペリジン-2-オン
2	1-(3-ブロモフェニル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
3	1-(ビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
4	1-(2'-クロロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
5	3'-(4-メチル-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ビフェニル-2-カルボニトリル
6	1-(2'-メトキシビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
7	1-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
8	1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
9	1-(3'-クロロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
10	1-(3'-フルオロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
11	1-(2', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
12	1-(3', 5'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
13	1-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
14	(S)-1-(4'-フルオロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
15	1-(2'-フルオロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
16	1-(4'-ヒドロキシビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-フェニルピペリジン-2-オン
17	1-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン
18	2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)アセトアミド
19	(4R)-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)ピペリジン-2-オン
19	(R)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
異性体 1	(R)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
19	(R)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
異性体 2	4-アリル-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-フェニルピペリジン-2-オン
20	4-アリル-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-フェニルピペリジン-2-オン

21	1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルビペリジン-2-オン	
22	(R)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルビペリジン-2-オン	
23	1-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-2-オン	
24	1-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-2-オン	
25	1-(2'-クロロ-4'-フルオロビフェニル-3-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルビペリジン-2-オン	10
26	1-(2', 6'-ジクロロビフェニル-3-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルビペリジン-2-オン	
27	2-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-4-フェニルビペリジン-4-イル)アセトアミド	
28	1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-フェニルビペリジン-2-オン	
29	1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルビペリジン-2-オン	
30	1-(ビフェニル-3-イル)-4-(3-クロロフェニル)-4-メチルビペリジン-2-オン	
31	1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-メチル-4-(ビリジン-2-イル)ビペリジン-2-オン	20
32	4-メチル-4-フェニル-1-((1S)-1-フェニルエチル)ビペリジン-2-オン	
33	1-((1S)-1-(3-メトキシフェニル)エチル)-4-メチル-4-フェニルビペリジン-2-オン	
34	1-((1S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-4-メチル-4-フェニルビペリジン-2-オン	
35	4-メチル-1-((1S)-1-フェニルエチル)-4-o-トリルビペリジン-2-オン	
36	4-メチル-1-((1S)-1-フェニルエチル)-4-m-トリルビペリジン-2-オン	30
37	4-メチル-1-((1S)-1-フェニルエチル)-4-p-トリルビペリジン-2-オン	
38	4-メチル-4-(4-(メチルチオ)フェニル)-1-((1S)-1-フェニルエチル)ビペリジン-2-オン	
39	4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((1S)-1-フェニルエチル)ビペリジン-2-オン	
40	1-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルビペリジン-2-オン	
41	(R)-1-(4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルビペリジン-2-オン	
42	(R)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-((S)-1-フェニルエチル)ビペリジン-2-オン	40
43	N-(2-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-4-フェニルビペリジン-4-イル)エチル)アセトアミド	
44	N-(2-(1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-3-イル)-2-オキソ-4-フェニルビペリジン-4-イル)エチル)メタンスルホンアミド	

45	1-(2'-クロロ-4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	
46	1-(2'-クロロ-4', 6-ジフルオロビフェニル-3-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
47	1-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
48	(R)-1-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
49	4-(4-フルオロフェニル)-1-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	10
50	4-(2-フルオロフェニル)-1-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	
51	(R)-4-(2-フルオロフェニル)-1-(6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	
52	4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2', 4', 6-トリフルオロビフェニル-3-イル)ピペリジン-2-オン	
53	4-(2-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-(2', 4', 6-トリフルオロビフェニル-3-イル)ピペリジン-2-オン	
54	1-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
55	1-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	20
56	1-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	
57	(R)-1-(6-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	
58	(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)ピペリジン-2-オン	
59	(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)ピペリジン-2-オン	
60	(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)ピペリジン-2-オン	30
61	(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)ピペリジン-2-オン	
62	(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)ピペリジン-2-オン	
63	(R)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-フェニルエチル)-4-ビニルピペリジン-2-オン	
64	(S)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-フェニルエチル)-4-ビニルピペリジン-2-オン	
65	(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-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	40
66	1-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
67	1-(6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	
68	(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-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン	

- 69 (S)-4-アリル-1-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
70 (R)-4-アリル-1-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
71 (S)-1-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン
72 (S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
73 メチル 4-((S)-1-((S)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)ベンゾアート 10
74 (S)-1-((S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン
75 メチル 4-((S)-1-((S)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソピペリジン-1-イル)エチル)ベンゾアート
76 (S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
77 (R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
78 1-(5-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン
79 (S)-4-(2-アミノエチル)-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)ピペリジン-2-オン 20
80 1-(4-クロロ-6-(2,4'-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-(2-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン
81 (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)ピペリジン-2-オン
82 (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-((S)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン
83 (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-((R)-2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン
84 (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-オキソプロピル)ピペリジン-2-オン 30
85 (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-2-メチルプロピル)ピペリジン-2-オン
86 (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-メトキシエチル)ピペリジン-2-オン
87 1-(2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)-3-メチルウレア
88 (R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン
89 (R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
90 (R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン 40
91 3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロパンアミド
92 3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)-N-メチルプロパンアミド

93	N-(2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)アセトアミド	
94	2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチルメチルカルバマート	
95	(S)-4-(2-(アミノスルホニルアミノ)エチル)-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)ピペリジン-2-オン	
96	(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-(アミノスルホニルオキシ)エチル)ピペリジン-2-オン	
97	2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)リン酸二水素エチル	10
98	2-アミノ-N-(2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)アセトアミド	
99	(S)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	
100	(S)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
101	(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-4-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
102	(R)-4-アリル-1-((S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-4-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
103	(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	20
104	(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-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
105	(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-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
106	4-アリル-1-((1S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-メチルピペリジン-2-オン	
107	(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-フェニルピペリジン-2-オン	
108	1-((1S)-1-(4-プロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-6-メチルピペリジン-2-オン	30
109	(R)-1-((1S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
110	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-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
111	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-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
112	1-((1S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシプロピル)-4-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
113	(R)-4-((S)-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-フェニルピペリジン-2-オン	40
114	(R)-4-((R)-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-フェニルピペリジン-2-オン	
115	(S)-1-((S)-1-(2', 4'-ジ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-フェニルピペリジン-2-オン	
116	(4R)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	

- 117 (S)-1-((S)-1-(2', 4'-ジ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-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン
- 118 3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロパンニトリル
- 119 (R)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン
- 120 (R)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン
- 121 (R)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-2-オン
- 122 3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロパン酸
- 123 (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-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)ピペリジン-2-オン
- 124 N-(2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)-2-ヒドロキシアセトアミド
- 125 メチル 2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)カルバミン酸エチル
- 126 (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-モルホリノエチル)ピペリジン-2-オン
- 127 1-(2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)-3-エチルウレア
- 128 (Z)-2-シアノ-1-(2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)-3-メチルグアニジン
- 129 N-(3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロピル)メタンスルホンアミド
- 130 1-((1S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-イソプロピルピペリジン-2-オン
- 131 (S)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-p-トリルエチル)ピペリジン-2-オン
- 132 (R)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-p-トリルエチル)ピペリジン-2-オン
- 133 (R)-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)-4-フェニルピペリジン-2-オン
- 134 (R)-6-アリル-6-(4-フルオロフェニル)-3-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-1, 3-オキサジナン-2-オン
- 135 (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)ピペリジン-2-オン
- 136 (S)-1-((S)-1-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン
- 137 (R)-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)ピペリジン-2-オン
- 138 (S)-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)ピペリジン-2-オン
- 139 (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)ピペリジン-2-オン

140	(R)-1-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	
141	(R)-1-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	
142	(S)-1-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
143	(S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-((S)-1-(4-(メトキシメチル)フェニル)エチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
144	1-((1S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-イソプロピルピペリジン-2-オン	10
145	(S)-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)ピペリジン-2-オン	
146	(S)-1-((S)-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)ピペリジン-2-オン	
147	(4R)-1-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	
148	(R)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
149	(R)-4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-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)ピペリジン-2-オン	
150	(R)-4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-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)ピペリジン-2-オン	20
151	(S)-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-イソプロピルピペリジン-2-オン	
152	(R)-1-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-イソプロピルピペリジン-2-オン	
153	(S)-tert-ブチル 3-((S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート	
154	N-(2-((S)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)メタンスルホンアミド	
155	(S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	30
156	(S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
157	(R)-1-((S)-1-(2',4'-ジ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-イソプロピルピペリジン-2-オン	
異性体 1		
157	(S)-1-((S)-1-(2',4'-ジ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-イソプロピルピペリジン-2-オン	
異性体 2		
158	(R)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
159	(S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(チオフェン-2-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
160	(S)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-モルホリノフェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	40
161	(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
162	3-((S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパンニトリル	

163	(S)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
164	5-(4-((S)-1-((S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)ピリジン-2(1H)-オン	
165	3-(4-((S)-1-((S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)ピリジン-1-オキシド	
166	1-((1S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-イソプロピルピペリジン-2-オン	
167	1-((1S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-イソプロピルピペリジン-2-オン	10
168	(4R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
169	(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
170	(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
171	(S)-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-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
172	(S)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-フェニル-4-プロピルピペリジン-2-オン	
173	(S)-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)ピペリジン-2-オン	20
174	(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-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
175	(S)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
176	(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-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
177	(R)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシエチル)-4-(チオフェン-2-イル)ピペリジン-2-オン	
178	3-((S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパンアミド	30
179	(S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
180	3-((S)-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
181	(S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
182	(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
183	(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
異性体 1	(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	40
183	(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
異性体 2	3-((S)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
184	(S)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
185	(S)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	

186	2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)アセトニトリル	
187	(S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-(2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	
188	(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)ピペリジン-2-オン	
189	(S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	
190	(R)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(2-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	10
191	(S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(3-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	
192	(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-3-メチルブチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
193	(S)-1-((S)-1-(4-(5-アセチルチオフェン-2-イル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
194	3-((S)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
195	(4S)-1-((1S)-1-(4-(5-(1-アミノエチル)チオフェン-2-イル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
196	(S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	20
197	(S)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)プロピル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
198	(4S)-1-((1S)-1-(4-(5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
199	(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	
200	(R)-1-((S)-1-(4-ブロモフェニル)プロピル)-4-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン	
201	(S)-4-(3-アミノプロピル)-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)ピペリジン-2-オン	30
202	(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-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン-2-オン	
203	(S)-4-アリル-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
204	(S)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	
205	(S)-1-((S)-1-(2', 4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)プロピル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	
206	(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-(メチルチオ)エチル)ピペリジン-2-オン	
207	1-(2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)ウレア	40
208	2-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)カルバミン酸エチル	
209	(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-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)ピペリジン-2-オン	

- 210 (R)-4-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-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)ピペリジン-2-オン
211 N-(2-((R)-3-((S)-1-(2',4'-ジフルオロビフェニル-4-イル)エチル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサジナン-6-イル)エチル)-N-メチルアセトアミド
212 N-(3-((S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)プロピル)メタンスルホンアミド
213 1-(3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロピル)ウレア
214 3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)カルバミン酸プロピル
215 4-(2-(2-アミノ-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)-1-(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)ピペリジン-2-オン
216 1-(3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロピル)-3-メチルウレア
217 1-(3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロピル)ウレア
218 N-(3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロピル)メタンスルホンアミド
219 N-((R)-3-((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)-2-オキソピペリジン-4-イル)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルメタンスルホンアミド
220 (S)-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-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン
221 (S)-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)-4-フェニルピペリジン-2-オン
222 (S)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(3-フルオロフェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン
223 (S)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(2-フルオロフェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン
224 (S)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン
225 (R)-4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン
226 (R)-4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン
227 3-((S)-1-((S)-1-(4-クロロフェニル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパンアミド
228 3-((S)-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)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロパンアミド
229 (S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)エチル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン-2-オン
230 (S)-1-((S)-1-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン
231 (S)-4-アリル-1-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-4-フェニルピペリジン-2-オン
232 (S)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-((S)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン

10

20

30

40

233	(S)-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-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
234	3-((S)-2-オキソ-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
235	3-((S)-2-オキソ-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
236	(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-フェニルピペリジン-2-オン	
237	(S)-1-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	10
238	N-(2-((R)-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)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)メタンスルホンアミド	
239	(S)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-(5-フルオロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-2-オン	
240	3-((S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパンニトリル	
241	3-((S)-1-((S)-1-(4-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
242	(S)-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-(5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
243	(S)-1-((S)-1-(4-(5-クロロピリジン-3-イル)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)ピペリジン-2-オン	20
244	N-(2-((R)-2-オキソ-4-フェニル-1-((S)-1-(4-(ピリジン-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-4-イル)エチル)メタンスルホンアミド	
245	(S)-1-((S)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)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)ピペリジン-2-オン	
246	3-((S)-1-((S)-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)リン酸二水素プロピル	
247	(S)-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-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-オン	
248	(S)-1-((S)-1-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチル)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-4-フェニルピペリジン-2-オン	30
249	5-(4-((S)-1-((S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-1-イル)エチル)フェニル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン	
250	N-(3-((S)-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)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロピル)メタンスルホンアミド	
251	3-((S)-1-((S)-1-(4-メトキシフェニル)エチル)-2-オキソ-4-フェニルピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
252	3-((S)-4-(4-フルオロフェニル)-1-((S)-1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
253	3-((S)-1-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロパンアミド	
254	N-(2-((R)-1-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-4-イル)エチル)メタンスルホンアミド	40
255	N-(3-((S)-1-((S)-1-シクロヘキシルエチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-オキソピペリジン-4-イル)プロピル)メタンスルホンアミド	

【 0 3 6 8 】

本発明の化合物は、コルチゾールのレベル減少が病状の処置に有効な障害又は疾患を寛解又は処置するために有用である。したがって、本発明の化合物は、糖尿病、肥満（特に腹部肥満）、メタボリックシンドロームの症状、血栓形成促進状態、炎症促進状態、耐糖能障害、高血糖、高血圧、高脂血症、インスリン抵抗性、心血管疾患、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、リポジストロフィー、骨粗鬆症、縁内障、クッシング症候群、ア

ジソン病、グルココルチコイド療法に関連する内臓脂肪肥満、鬱病、不安、アルツハイマー病、認知症、認知低下（加齢関連認知低下を含む）、多嚢胞性卵巣症候群、不妊症及び性腺機能亢進症の治療又は予防に使用することができる。本発明の化合物は、アルコール性肝疾患に関連する偽クッシング症候群のための治療剤として使用することができる。加えて、本化合物は、免疫系のB細胞及びT細胞の機能を調節することから、結核、らい病及び乾癬などの疾患を処置するために使用することができる。それらはまた、特に糖尿病患者における創傷治癒を促進するために使用することができる。

【0369】

11 - HSD1活性に関係する追加的な疾患又は障害には、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、血管再狭窄、膵炎、腹部肥満、神経変性疾患、網膜症、腎症、神経障害、糖尿病、冠動脈心疾患、脳卒中、末梢血管疾患、クッシング症候群、高インスリン血症、ウイルス性疾患、及びシンドロームXからなる群より選択されるものが含まれる。11 - HSD1活性に関係するさらなる疾患は、アルコール性肝疾患に関連する偽クッシング症候群である。或いは、本発明の医薬組成物は、その医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な薬剤として、式(I)、(Ia ~ s²)で示される化合物又はそれらの薬学的な塩を含みうる。開示された11 - HSD1阻害剤は、単独で、又は、糖尿病、脂質代謝異常、心血管疾患、高血圧、肥満、ガン若しくは線内障の処置のための一つ以上の追加的な薬剤との併用療法で使用することができる。本発明の医薬組成物は、式(I)で示される化合物の代わりに、又はそれに加えて、式(I)で示される化合物の薬学的に許容しうる塩又は当該化合物若しくは塩のプロドラッグ若しくは薬学的に活性な代謝物と、それらのための一つ以上の薬学的に許容しうる担体とを含みうる。或いは、本発明の医薬組成物は、医薬組成物中の唯一の薬学的に活性な薬剤として、本発明の化合物又はその薬学的な塩を含みうる。開示された11 - HSD1阻害剤は、単独で、又は糖尿病、脂肪異常症、心血管疾患、高血圧、肥満、ガン若しくは線内障の処置のための一つ以上の追加的な医薬との併用療法で使用することができる。

【0370】

本発明の組成物は、11 - HSD1阻害剤である。当該組成物は、11 - HSD1に対して約1000nM以下、好ましくは約100nM以下、より好ましくは約50nM以下、なお一層好ましくは約5nM以下、そして最も好ましくは約1nM以下の平均阻害定数(IC₅₀)を有する化合物を含有する。

【0371】

本発明は、それを必要とする対象における11 - HSD1介在性障害を処置する又は寛解する治療法であって、式(I)で示される化合物又はその鏡像異性体、ジアステレオマー、若しくは薬学的に許容しうる塩、又はその組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与する方法を含む。本明細書に使用するような「処置すること」又は「処置」には、治療的処置と予防的処置の両方が含まれる。治療的処置には、疾患若しくは症状に関連する症候を減らすこと、及び/又は疾患若しくは症状を有する対象の寿命を延長することが含まれる。予防的処置には、疾患若しくは症状を発生するリスクのある対象における疾患若しくは症状の開始を遅延させること、又は疾患若しくは症状を発生するリスクのある対象がそれから疾患若しくは症状を発生する見込みを減らすことが含まれる。

【0372】

本発明の一実施態様は、式(I)で示される11 - HSD1阻害化合物又はその組成物を、糖尿病、脂肪異常症、心血管疾患、高血圧、肥満、ガン又は線内障の処置のための一つ以上の追加的な薬剤との併用療法で投与することを含む。糖尿病の処置のための薬剤には、インスリン、Humulin(登録商標)(Eli Lilly)、Lantus(登録商標)(Sanofi Aventis)、Novolin(Novo Nordisk)、及びExubera(登録商標)(Pfizer)など；PPARアゴニスト、Avandia(登録商標)(マレイン酸ロシグリチゾン(rosiglitizone)、GSK)及びActos(登録商標)(塩酸ピオグリタゾン、武田/Eli Lilly)など；スルホニル尿素、Amaryl(登録商標)(グリメピリド、Sanofi Aventis)、Diabeta(登録商標)(グ

10

20

30

40

50

リブリド、Sanofi Aventis)、Micronase(登録商標)/Glynase(登録商標)(グリブリド、Pfizer)、及びGlucotrol(登録商標)/Glucotrol XL(登録商標)(グリピジド、Pfizer)など、メグリチニド、Prandin(登録商標)/NovoNorm(登録商標)(レパグリニド、Novo Nordisk)、Starlix(登録商標)(ナテグリニド、Novartis)、及びGlufast(登録商標)(ミチグリニド、Takeda)など；ビグアニド、Glucophage(登録商標)/Glucophage XR(登録商標)(メトホルミンHC1、Bristol Myers Squibb)及びGlumetza(メトホルミンHC1、Depomed)など；チアゾリジンジオン；アミリンアナログ、GLP-1アナログ；DPP-IV阻害剤；PTB-1B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、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-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、並びに-グルコシダーゼ阻害剤、Precose(登録商標)/Glucobay(登録商標)/Prandase(登録商標)/Glucor(登録商標)(アカルボース、Bayer)及びGlyset(登録商標)(ミグリトール、Pfizer)などが含まれる。脂肪異常症及び心血管疾患の処置のための薬剤には、スタチン、フィブロート、及びエゼチミブ(ezetimibe)が含まれる。高血圧の処置のための薬剤には、-プロッカー、-プロッカー、カルシウムチャネルプロッカー、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、ACE-中性エンドペプチダーゼ(NEP)二重阻害剤、アンジオテンシンレセプターブロッカー(ARB)、アルドステロンシターゼ阻害剤、アルドステロンレセプターアンタゴニスト、又はエンドセリンレセプターアンタゴニストが含まれる。肥満の処置のための薬剤には、オルリストット、フェンテルミン、シブトラミン及びリモナバンが含まれる。

【0373】

本発明の一実施態様は、式(I)で示される又はその組成物を、一つ以上の他の-HSD1阻害剤(当該阻害剤もまた式(I)で示されるであるか、又は異なるクラス/属の化合物である)と共に、又はAvandamet(登録商標)(メトホルミンHC1及びマレイン酸ロシグリタゾン、GSK)；Avandaryl(登録商標)(グリメピリド及びマレイン酸ロシグリタゾン、GSK)；Metaglip(登録商標)(グリピジド及びメトホルミンHC1、Bristol Myers Squibb)；及びGlucovance(登録商標)(グリブリド及びメトホルミンHC1、Bristol Myers Squibb)などの合剤と共に、併用療法で投与することを含む。

【0374】

本発明の化合物は、多種多様な経口及び非経口剤形で調製及び投与することができる。したがって、本発明の化合物は、注射により、すなわち静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、又は腹腔内に投与することができる。追加的に、本発明の化合物は、鼻腔内又は経皮的に投与することができる。以下の剤形は活性成分として本発明の化合物又はそれに対応する薬学的に許容しうる塩のいずれかを含みうることが、当業者に明らかであろう。

【0375】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容しうる担体は、固体又は液体のいずれかであります。固体形態調製物には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシエ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤が含まれる。固体担体は、希釈剤、着香料、溶解補助剤、滑沢剤、懸濁化剤、結合剤、保存料、錠剤崩壊剤、又は封入物質としても作用しうる一つ以上の物質であります。散剤中では、担体は、微粉化活性成分と混合された微粉化固体である。

【0376】

錠剤では、活性成分は、必要な結合性質を有する担体と適切な比率で混合され、所望の形状及び大きさに圧縮される。

【0377】

散剤及び錠剤は、好ましくは約1～約70%の活性成分を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、乳糖、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

10

20

30

40

50

ースナトリウム、低融点ろう、カカオ脂などである。錠剤、散剤、カシェ剤、トローチ剤、急速融解ストリップ、カプセル剤及び丸剤は、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することができる。

【0378】

坐剤を調製するために、脂肪酸グリセリドの混合物又はカカオ脂などの低融点ろうを最初に融解させ、攪拌などによって活性成分をその中に均一に分散させる。次に、融解した均一混合物を好適な大きさの型に流し込み、冷却させることにより固化させる。

【0379】

液体形態調製物には、液剤、懸濁剤、停留浣腸剤、及び乳剤、例えば水溶液又はプロピレングリコール水溶液が含まれる。非経口注射のために、液体調製物はポリエチレングリコール水溶液への溶液として製剤することができる。

10

【0380】

経口投与に適した水性液剤は、活性成分を水に溶解させ、所望により適切な着色料、着香料、溶解補助剤及び粘稠化剤を添加することにより調製することができる。経口投与のための水性懸濁剤は、微粉化活性成分を、天然又は合成ゴム、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、及び他の周知の懸濁化剤などの粘性物質と共に水に分散させることにより調製することができる。

【0381】

医薬組成物は、好ましくは1回剤形である。当該剤形では、組成物は適切な量の活性成分を含有する1回用量に分割される。1回剤形は、パッケージされた調製物のことがあり、そのパッケージは、バイアル又はアンプルの中に例えば別個の量の錠剤、散剤及びカプセル剤を含む。また、1回剤形は、錠剤、カシェ剤、カプセル剤、若しくはトローチ剤自身であってもよいし、これらの任意のものが適切量パッケージされた形態であってもよい。

20

【0382】

1回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に変更又は調整することができる。しかし、投薬量は、患者の必要、処置される状態の重症度、及び採用される化合物に応じて変動しうる。特定の状態に適した投薬量の決定は、当技術分野の技術の範囲内である。また所望であれば、医薬組成物は、他の適合性の治療剤を含有しうる。

30

【0383】

治療的処置において、又は11-HSD1の阻害剤若しくは細胞内コルチゾール産生の阻害剤としての使用法として、活性成分は、好ましくは上に開示された固体剤形で1日用量あたり約0.1mg～約100mgの量で経口投与され、その用量は1日1回又は1回を超えて投与される。

【0384】

本明細書で言及した全ての刊行物、特許、及び特許出願は、個別の刊行物又は特許出願が具体的かつ個別に参照により組み入れられたとして明示されたかの如く、同程度に本明細書に参照により組み入れられる。本明細書に記載された実施例及び態様は例示のみを目的とすると理解され、本発明は、添付の特許請求の範囲の適正な範囲又は公正な意味から逸脱することなく改変、変形、及び変更を実施する余地があることが理解されよう。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01) A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	27/06	(2006.01) A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	19/10	(2006.01) A 6 1 P 19/10
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/451	(2006.01) A 6 1 K 31/451
C 0 7 D	401/10	(2006.01) C 0 7 D 401/10
A 6 1 K	31/4545	(2006.01) A 6 1 K 31/4545

(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 イエ , ユアンジエ

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 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 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 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 シンプソン , ロバート・ディー

アメリカ合衆国、デラウェア 19802、ウィルミントン、エヌ・ヴァン・ビューレン・ストリ
ート 2001

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 米国特許第05776959(US, A)

特表2005-516964(JP, A)

国際公開第96/014297(WO, A1)

国際公開第2007/081570(WO, A1)

国際公開第2007/124329(WO, A1)

特表2007-536336(JP, A)

国際公開第2006/049952(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A P L U S / R E G I S T R Y (S T N)